

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

AZAX
500 mg
film tableta
azitromicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 524 mg azitromicin dihidrata što odgovara količini od 500 mg anhidrovanog azitromicina.

Za potpunu listu pomoćnih supstanci pogledati poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bijelo obojene, filmom obložene, sa urezom na jednoj strani, ovalne tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Azax je indiciran za sljedeće bakterijske infekcije izazvane mikroorganizmima koji su osjetljivi na azitromicin:

- infekcije gornjeg respiratornog trakta (sinusitis, tonzilitis i faringitis)
- infekcije donjeg respiratornog trakta (uključujući bronhitis i pneumoniju)
- infekcije srednjeg uha (akutni otitis media)
- infekcije usta i jednjaka (odontostomatološke infekcije)
- infekcije kože i mekih tkiva
- ne-gonokokni uretritis (uzročnik *Chlamydia trachomatis*)
- meki ulkus (*ulcus molle*, uzročnik *Haemophilus ducreyi*)

4.2. Doziranje i način primjene

Odrasli

Za liječenje infekcija gornjeg i donjeg respiratornog trakta, kože i mekog tkiva, te odontostomatoloških infekcija: 500 mg dnevno kao pojedinačna doza, tri (3) uzastopna dana.

Za liječenje spolno prenosivih bolesti uzrokovanih osjetljivim sojevima *Chlamydia trachomatis* i *Haemophilus ducreyi*: 1000 mg uzeto kao pojedinačna doza, u jednoj oralnoj primjeni.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata se koriste iste doze kao i kod odraslih. Obzirom da stariji pacijenti mogu već imati proaritmijeska stanja, preporučuje se poseban oprez zbog rizika od nastanka srčanih aritmija i torsades de pointes (pogledati poglavlje 4.4).

Pedijatrijska populacija

Za djecu tjelesne težine 45 kg ili više može se koristiti ista doza kao za odrasle (500 mg/dan, tri uzastopna dana).

Azax tablete se mogu uzeti na prazan stomak ili nakon obroka. Uzimanje hrane prije primjene lijeka može ublažiti gastrointestinalna neželjena djelovanja uzrokovana azitromicinom.

Način primjene

Tablete treba progutati cijele.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem renalne funkcije (glomerularna filtracija 10-80 ml/min), prilagođavanje doze nije potrebno. Oprez je potreban pri primjeni azitromicina kod pacijenata sa ozbiljnijim oštećenjem renalne funkcije (glomerularna filtracija < 10 ml/min) (pogledati poglavlje 4.4. „Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi“ i poglavlje 5.2. „Farmakokinetičke karakteristike“).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Kod pacijenata sa blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre može se primijeniti ista doza kao kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre (vidjeti poglavlje 4.4 i 5.2).

4.3. Kontraindikacije

AZAX je kontraindikovano kod pacijenata sa poznatom preosjetljivošću na azitromicin, na bilo koji makrolidni ili ketolidni antibiotik, eritromicin ili bilo koju pomoćnu supstancu koja ulazi u sastav lijeka (navedena u poglavlju 6.1. Lista pomoćnih supstanci).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Preosjetljivost

Kao i kod eritromicina i drugih makrolida, rijetke su teške alergijske reakcije uključujući angioneurotični edem i anafilaksu (rijetko fatalna) zajedno sa dermatološkim reakcijama, uključujući akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), Stevens-Johnson sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) (rijetko sa fatalnim ishodom) i osip sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Neke od ovih reakcija, izazvanih lijekom azitromicin, imale su za posljedicu rekurentne simptome i zahtijevale su duži period posmatranja i liječenja.

Ako se pojave alergijske reakcije, potrebno je prekinuti terapiju i poduzeti odgovarajuću suportivnu terapiju. Ljekari bi trebali biti svjesni da se simptomi alergijske reakcije mogu vratiti nakon završetka suportivne terapije.

Hepatotoksičnost

Budući da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, treba ga primjenjivati s oprezom kod pacijenata sa težim oboljenjem jetre. Pri primjeni azitromicina zabilježeni su slučajevi oslabljene funkcije jetre, hepatitisa, holestatske žutice, nekroze jetre i fulminantnog hepatitisa koji bi mogli dovesti do zatajenja jetre opasnog po život (pogledati poglavlje 4.8 „Neželjena dejstva“). Moguće je da su neki od ovih pacijenata već imali postojeće oboljenje jetre ili su uzimali druge hepatotoksične lijekove.

U slučaju pojave simptoma disfunkcije jetre, poput brzog razvoja astenije povezane sa žuticom, tamnog urina, sklonosti krvarenju ili jetrene encefalopatije, potrebno je odmah provesti testove funkcije jetre. Primjenu azitromicina potrebno je prekinuti u slučaju pojave disfunkcije jetre.

Infantilna hipertrofična stenoza pilorusa (IHPS)

Nakon primjene azitromicina kod novorođenčadi (do 42.dana života) zabilježena je infantilna hipertrofična stenoza pilorusa. Potrebno je uputiti roditelje ili staratelje da se jave ljekaru ukoliko dođe do povraćanja ili iritabilnosti pri hranjenju.

Derivati ergotamina

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

Superinfekcija

Kao i kod drugih antibiotika, preporučuje se pregled pacijenata u cilju otkrivanja znakova superinfekcije neosjetljivim organizmima, uključujući i gljivične infekcije.

Dijareja povezana sa infekcijom sa *Clostridium difficile*

Dijareja povezana sa *Clostridium difficile* (CDAD) zabilježena je pri upotrebi skoro svih antibiotika, uključujući i azitromicin, a po jačini se može kretati od blage dijareje do fatalnog kolitisa. Tretman antibakterijskim lijekom utiče na normalnu floru crijeva, što uzrokuje pretjeran rast *Clostridium difficile*.

Sojevi *C. difficile* proizvode hipertoksin A i B koji pridonose razvoju dijareje povezane s *Clostridium difficile*. Sojevi *C. difficile* koji proizvode hipertoksine uzrokuju povećan morbiditet i mortalitet, jer te infekcije mogu biti otporne na antimikrobnu terapiju i zahtijevati kolektomiju. Stoga, CDAD se mora razmotriti kod svih pacijenata koji imaju proljev nakon liječenja antibioticima. Potrebno je pažljivo uzeti anamnezu, jer je pojava CDAD zabilježena i dva mjeseca nakon primjene antibakterijskih sredstava, te je zbog toga neophodan i pažljiv monitoring.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (GFR < 10 ml/min) uočeno je povećanje sistemske izloženosti azitromicinu od 33% (pogledati poglavlje 5.2).

Produženi QT interval

Prilikom liječenja sa makrolidima, uključujući i azitromicin, uočena je produžena repolarizacija srca i produžen QT interval, što za posljedicu ima povećanje rizika od pojave srčanih aritmija i torsades de pointes (vidjeti poglavlje 4.8.). Stoga, s obzirom da sljedeće situacije mogu dovesti do povećanog rizika od ventrikularnih aritmija (uključujući torsades de pointes), koje mogu dovesti do srčanog zastoja, azitromicin treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata s istovremenim proaritmijским stanjima (posebno kod žena i starijih pacijenata).

Ljekari koji propisuju lijekove trebaju uzeti u obzir rizik od produženja QT intervala, koji može biti fatalan, kada procjenjuju korist-rizik azitromicina u rizičnim grupama pacijenata kao što su:

- pacijenti sa urođenim ili dokumentovanim produženjem QT intervala
- pacijenti koji su trenutno na terapiji sa drugim aktivnim supstancama za koje se zna da produžavaju QT interval, kao što su antiaritmici klase IA (kinidin i prokainamid) i III (dofetilid, amiodaron i sotalol), cisaprid i terfenadin, antipsihotici poput pimozida, antidepresivi poput citaloprama, fluorokinoloni poput moksifloksacina, levofloksacina i hlorokina.
- s poremećajem elektrolita, a posebno u slučaju hipokalemije i hipomagnezijemije
- s klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom
- žene i starije osobe koje mogu pokazati povećanu osjetljivost na učinke (povezane s lijekovima) promjene QT intervala

Kod pacijenata koji uzimaju azitromicin zabilježena su pogoršanja simptoma miastenije gravis i novi nastup miastenija sindroma (pogledati poglavlje 4.8).

Ovaj lijek sadrži anhidrovanu laktozu tako da ga ne treba primjenjivati kod bolesnika s rijetkim nasljednim poremećajem intolerancijom galaktoze, deficitom lapp-laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze.

Azax film tablete su namijenjene isključivo za oralnu upotrebu.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antacidi: u farmakokinetičkom ispitivanju učinka istovremene primjene antacida i azitromicina nije zabilježen učinak na cjelokupnu bioraspoloživost, iako su maksimalne koncentracije u serumu smanjene 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: istovremena primjena dnevnih doza od 1200 mg azitromicina i 400 mg didanozina na dan kod 6 pacijenata pozitivnih na HIV u stanju ravnoteže nije uticala na farmakokinetiku didanozina u poređenju sa placebom.

Digoksin i kolhicin (P-glikoprotein substrati): kod bolesnika koji istodobno uzimaju makrolide, uključujući i azitromicin i P-glikoprotein substrate, kao što su digoksin i kolhicin, zabilježen je porast serumskog nivoa P-glikoprotein substrata. Zbog toga, u slučaju istovremene primjene azitromicina i P-glikoprotein substrata, poput digoksina, treba imati na umu mogućnost rasta nivoa digoksina u serumu. Tokom i nakon prekida liječenja azitromicinom potrebno je kliničko praćenje i praćenje mogućeg povećanja

nivoa digoksina

Zidovudin: primjena pojedinačnih doze od 1000 mg i višestrukih doza od 1200 mg ili 600 mg azitromicina nije značajno promijenila farmakokinetiku u plazmi niti izlučivanje zidovudina ili njegovih glukuronidskih metabolita. Međutim, primjena azitromicina je povećala koncentraciju fosforilisanog zidovudina, klinički aktivnog metabolita, u perifernim mononuklearnim ćelijama krvi. Nije jasan klinički značaj ove pojave, ali može biti od koristi za pacijenta.

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

Ergotamin: usljed postojeće mogućnosti pojave ergotizma, ne primjenjivati istovremeno azitromicin i ergot derivate (pogledati poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi).

Provedene su farmakokinetičke studije između azitromicina i sljedećih lijekova za koje se zna da se značajno metaboliziraju preko citohroma P450:

Inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini): istovremenom primjenom atorvastatina (10 mg dnevno) i azitromicina (500 mg dnevno) nije bilo promjena u koncentraciji atorvastatina u plazmi (bazirano na ispitivanju inhibicije HMG CoA reduktaze) te stoga nije uzrokovalo promjene aktivnosti HMG-CoA reduktaze. Međutim u postmarketinškom periodu prijavljeni su slučajevi rabdomiolize kod pacijenata koji su istovremeno primali azitromicin i statin.

Karbamazepin: u ispitivanju farmakokinetičke interakcije na zdravim dobrovoljcima, nije uočen značajan uticaj na nivo karbamazepina ili njegovih aktivnih metabolita u plazmi kod pacijenata koji su istovremeno uzimali azitromicin.

Cimetidin: u farmakokinetičkom ispitivanju učinka jednokratne doze cimetidina, primijenjene 2 sata nakon primjene azitromicina, nisu primijećene promjene u farmakokinetici azitromicina.

Ciklosporin: u farmakokinetičkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima koji su primali 500 mg/dan oralne doze azitromicina u trajanju od 3 dana, i kojima je zatim data jedna 10 mg/kg doza ciklosporina, uočeno je da su C_{max} i PK_{0-5} ciklosporina značajno povećani. Stoga je potreban oprez prilikom istovremene primjene ova dva lijeka. Ako je neophodna istovremena primjena, preporučuje se posmatranje nivoa ciklosporina, kao i odgovarajuće podešavanje doze.

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

Flukonazol: istovremena primjena jednokratne doze od 1200 mg azitromicina nije promijenila farmakokinetiku jednokratne doze od 800 mg flukonazola. Ukupna izloženost i eliminacioni poluživot azitromicina nisu promijenjeni istovremenom primjenom flukonazola, ali je zabilježeno klinički beznačajno smanjenje C_{max} (18%).

Indinavir: istovremena primjena jednokratne doze od 1200 mg azitromicina nije statistički značajno uticala na farmakokinetiku indanivira primjenjenog u dozi od 800 mg tri puta dnevno tokom 5 dana.

Metilprednizolon: u ispitivanju farmakokinetičkih interakcija provedenom na zdravim dobrovoljcima, 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 serumske koncentracije oba lijeka. Neutropenija se javila kod pacijenata koji su zajedno primali azitromicin i rifabutin. Iako se neutropenija dovodi u vezu sa primjenom rifabutina, nije utvrđena kauzalna veza sa istovremenom primjenom kombinacije rifabutin-azitromicin (pogledati poglavlje 4.8 Neželjena dejstva).

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

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

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

Triazolam: kod 14 zdravih dobrovoljaca istovremena primjena azitromicina 500 mg prvog dana i 250 mg drugog dana uz 0,125 mg triazolama drugog dana, nije značajno djelovala na farmakokinetičke varijable triazolama u odnosu na istovremenu primjenu triazolama i placeba.

Trimetoprim/sulfametoksazol: nakon istovremene primjene trimetoprima/sulfametoksazol (160 mg/800 mg) i azitromicina 1200 mg tokom 7 dana, 7. dan nije pronađen značajan učinak na maksimalne koncentracije, vrijeme izloženosti ili izlučivanje trimetoprima ili sulfametoksazola u urinu. Koncentracije azitromicina u serumu bile su slične onima u drugim ispitivanjima.

Oralni kumarinski antikoagulansi: u ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, azitromicin nije uticao na antikoagulacijski učinak jednokratne doze varfarina od 15 mg primijenjene na zdravim dobrovoljcima. Nakon što je lijek stavljen na tržište, zabilježen je jači antikoagulacijski 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 pacijentima koji uzimaju i oralne kumarinske antikoagulanse.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Ne postoje adekvatne informacije o upotrebi azitromicina kod trudnica. Sigurnost azitromicina u trudnoći nije potvrđena, te se azitromicin tokom trudnoće može primijeniti samo ako je korist veća od potencijalnog rizika.

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama provedena su s korištenjem postepenih doza do postizanja umjereno toksičnih koncentracija za majku. Iz ovih studija nije bilo dokaza o opasnostima azitromicina za fetus. U studijama reproduktivne toksičnosti provedenim na životinjama pokazalo se da azitromicin prolazi placentu, ali nisu zabilježeni teratogeni efekti. Međutim, adekvatne i dobro kontrolisane studije na trudnicama nisu dostupne. Budući da ispitivanja reprodukcije na životinjama ne mogu uvijek predvidjeti odgovor kod ljudi, azitromicin se tokom trudnoće treba koristiti samo ako je to nužno.

Dojenje

Ograničene informacije dostupne iz objavljene literature pokazuju da je azitromicin prisutan u humanom mlijeku u procijenjenoj srednjoj najvišoj dnevnoj dozi između 0,1 i 0,7 mg/kg/dan. Nisu uočene nuspojave kod dojene djece. Stoga se mora donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti/suzdržati se od terapije azitromicinom uzimajući u obzir dobrobit dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

Plodnost

Prilikom ispitivanja uticaja azitromicina na plodnost kod pacova, uočen je pad broja trudnoća, međutim relevantnost ovog nalaza kod ljudi nije poznata.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nema podataka o uticaju azitromicina na psihofizičke sposobnosti pacijenta prilikom upravljanja motornim vozilom i prilikom rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

U dijelu ispod prikazane su nuspojave prijavljene tokom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, a navedene su po organskim sistemima i učestalosti. Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u kurzivu. Neželjena dejstva koja mogu da se jave tokom terapije razvrstana su po učestalosti u sljedeće grupe: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma rijetko ($< 1/10000$); i nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka). Neželjena dejstva u svakoj skupini učestalosti navode se od jače prema manje ozbiljnima.

Neželjena dejstva koja su možda ili vjerovatno povezana sa azitromicinom na osnovu kliničkih ispitivanja ili praćenja lijeka na tržištu:

Infekcije i infestacije

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

Kandidijaza, vaginalna infekcija, pneumonija, gljivična infekcija, bakterijska infekcija, faringitis, gastroenteritis, poremećaji respiratornog sistema, rinitis, oralna kandidijaza

Nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka)

Pseudomembranozni kolitis (pogledati poglavlje 4.4)

Poremećaji krvi i limfnog sistema

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

Leukopenija, neutropenija, eozinofilija

Nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka):

Trombocitopenija, hemolitička anemija

Poremećaji imunog sistema:

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

Angioedem, hipersenzitivnost

Nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka):

Anafilaktičke reakcije (pogledati poglavlje 4.4)

Poremećaji metabolizma i prehrane

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

Anoreksija

Psihijatrijski poremećaji

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

Nervoze, nesanica

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

Nemir

Nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka):

Agresija, anksioznost, delirijum, halucinacije

Poremećaji nervnog sistema

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):

Glavobolja

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

Vrtoglavica, pospanost, disgeuzija, parestezija

Nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka):

Sinkopa, konvulzije, hipoestezija, psihomotorna hiperaktivnost, anosmija, ageuzija, parosmija, Miastenija

gravis (pogledati poglavlje 4.4)

Poremećaji oka

Manje često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):

Smetnje vida

Poremećaji uha i labirinta

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

Poremećaji uha, vrtoglavica

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

Oštećenje sluha, uključujući gluhoću i/ili tinitus

Srčani poremećaji

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

Palpitacije

Nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka):

Torsades de pointes (pogledati poglavlje 4.4.), *aritmija* (pogledati poglavlje 4.4.), *uključujući ventrikularnu tahikardiju, produženi QT interval na EKG-u* (pogledati poglavlje 4.4.)

Vaskularni poremećaji

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

Valovi vrućine

Nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka)

Hipotenzija

Respiratorni, torakalni i poremećaji medijastinuma

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

Dispneja, epistaksa

Gastrointestinalni poremećaji

Veoma često ($\geq 1/10$):

Dijareja

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):

Povraćanje, abdominalni bol, mučnina

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

Konstipacija, flatulencija, dispepsija, gastritis, disfagija, abdominalna distenzija, suha usta, eruktacija, ulceracija usne šupljine, salivarna hipersekrecija.

Nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka):

Pankreatitis, diskoloracija jezika

Poremećaji hepatobilijarnog trakta

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

Poremećaj jetrene funkcije, *holestatska žutica*

Nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka):

Zatajenje jetre sa mogućim smrtnim ishodom (pogledati poglavlje 4.4), *fulminantni hepatitis i nekroza jetre*

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Osip, pruritus, urtikarija, dermatitis, suha koža, hiperhidroza

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

Fotosenzitivnost, akutna *generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)*, teška multisistemska reakcija na lijek (osip sa eozinofilijom i sistemskim simptomima) (DRESS)**

Nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka):

Stevens-Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

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

Osteoartritis, mialgija, bol u leđima, bol u vratu

Nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka):

Artralgija

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

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

*Dizurija, bubrežna bo***Nepoznato** (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka):

Akutno zatajenje bubrega, intersticijski nefritis

Poremećaji reproduktivnog sistema i grudi

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

Metroragija, testikularni poremećaji

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

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

Edem, astenija, slabost, umor, edem lica, bol u prsima, pireksija, bol, periferni edem.

Ispitivanja

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):

Smanjen broj limfocita, povećan broj eozinofila, smanjeni bikarbonati u krvi, povećan broj bazofila, povećan broj monocita, povećan broj neutrofila

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

Povećana aspartat aminotransferaze (AST), povećana alanin aminotransferaze (ALT), povišen bilirubin u krvi, povećana urea u krvi, povećan kreatinina u krvi, poremećaj kalija u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi, povećan nivo hlorida, povećan nivo glukoze, povećan broj krvnih pločica, snižen hemtokrit, povišen nivo bikarbonata, abnormalni nivoi natrijuma

Povrede i trovanje

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

Postoperativne komplikacije

*Učestaost neželjenih djelovanja predstavljena procijenjenim gornjim limitom 95% - tnog intervala izračunatog korištenjem „pravila 3“

Neželjena djelovanja koja su moguće ili vjerovatno povezana s profilaksom i liječenjem infekcije bakterijom Mycobacterium Avium Complex, na osnovu iskustva iz kliničkih ispitivanja i praćenaj nakon stavljanja lijeka u promet. Ova neželjena djelovanja razlikuju se od prijavljenih kod formulacija s trenutnim ili produženim oslobađanjem, kako po vrsti tako i po učestalosti:

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):

Anoreksija

Poremećaji nervnog sistema

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):

Vrtoglavica, migrena, parestezija, disgeuzija

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

hipoestezija

Poremećaji oka

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):

Oštećenje vida

Poremećaji uha i labirinta

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):

Gluhoća

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

Oštećenje sluha, tinitus

Srčani poremećaji

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

Palpitacije

Gastrointestinalni poremećaji

Veoma često ($\geq 1/10$):

Dijareja, abdominalni bol, mučnina, flatulencija, nelagoda u abdomenu, rijetka stolica

Poremećaji jetre i žuči

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

Hepatitis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):

Osip, svrbež

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

Stevens-Johnson sindrom, reakcije preosjetljivosti

Poremećaji mišićno-koštanog sistema

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):

Artralgija

Opšti poremećaji i stanja na mjestu davanja

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):

Umor

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

Astenija, slabost

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva 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 neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo 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 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 Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Neželjeni efekti koji se javljaju pri uzimanju većih doza nego što je preporučeno, isti su kao i kod uzimanja normalnih doza. U slučaju predoziranja primijeniti opšte simptomatsko liječenje i suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija, za sistemsku primjenu - makrolidi
ATC kod: J01FA10

Azitromicin je prvi iz podklase makrolidnih antibiotika zvanih azalidi i hemijski se razlikuje od eritromicina. Hemijski se dobiva umetanjem atoma nitrogena u laktonski prsten eritromicina A. Hemijski naziv mu je: 9-deoksi-9a-aza-9a-metil-9a-omoeritromicin A. Molekularna težina je 749,0.

Mehanizam djelovanja

Azitromicin se vezuje za 23S rRNA na 50S ribosomalnu podjedinicu. Azitromicin blokira sintezu proteina inhibicijom faze transpeptidacije/translokacije sinteze proteina i inhibicijom sastavljanja 50S ribosomske podjedinice.

Srčana elektrofiziologija

Provedeno je randomizirano placebo-kontrolisano paralelno ispitivanje na 116 odraslih zdravih ispitanika kako bi se ispitali efekti azitromicina na produženje QT intervala. Ispitanici su primali ili hlorokin sam (1000 mg) ili u kombinaciji sa azitromicinom (500 mg, 1000 mg ili 1500 mg jednom dnevno). Istovremena primjena azitromicina uticala je na produženje QT_c intervala u zavisnosti od primijenjene doze i koncentracije. U poređenju sa hlorokinom u monoterapiji, maksimalna povećanja srednje vrijednosti QT_{cF} intervala (95 % gornji interval povjerenja) pri koadministraciji 500 mg, 1000 mg i 1500 mg azitromicina, iznosila su 5 ms (10), 7 ms (12) i 9 ms (14) za svaku koadministriranu dozu azitromicina.

Mehanizam rezistencije

Postoje dva glavna mehanizma bakterijske rezistencije na makrolide, uključujući azitromicin: promjena ciljnog mjesta (obično metilacijom 23S rRNA) i promjena u transportu antibiotika. Pojava ovih mehanizama rezistencije varira između različitih bakterijskih vrsta, ali i unutar iste vrste, ovisno o geografskom položaju.

Glavna ribosomalna modifikacija koja smanjuje vezanje makrolida je post-traskripcijska (N) -6 demetilacija adenina na nukleotidu A2058 (*E. coli brojčani sistem*) 23S rRNA kojom upravljaju metilaze kodirane *erm* genima (*eritromicin ribosomalna metilaza*).

Ribosomalna modifikacija obično uslovljava unakrsnu rezistenciju (MLS_B fenotip) sa ostalim grupama antibiotika ako se vezujuća mjesta na nivou ribosoma podudaraju za vezujućim mjestima makrolida, npr., linkozamidi (uključujući klindamicin) i B streptogramini (npr. kvinupristin, sastojak kvinupristin/dalfopristina). Kod različitih bakterijskih vrsta, naročito streptokoka i stafilokoka, prisutni su različiti *erm* geni. Preosjetljivost na makrolide može biti izazvana manje čestim mutacijama na nukleotidima A2058 i A2059, kao i na različitim lokacijama na 23S rRNA ili glavnim proteinima L4 i L22 na ribosomalnoj podjedinici.

Efluksna pumpa se nalazi kod mnogih vrsta, uključujući Gram (-) bakterije kao što su *Haemophilus influenzae* (kod kojih pumpa može obezbijediti značajno veće minimalne inhibitorne koncentracije) i stafilokoke. Kod streptokoka i enterokoka efluksna pumpa prepoznaje makrolide sa 14. (uključujući eritromicin) i 15. (uključujući azitromicin) dijela laktonskog prstena; ova pumpa je enkodirana *mef* (A) genima.

Metode za *in-vitro* laboratorijsko određivanje osjetljivosti bakterija na azitromicin

Test na preosjetljivost trebao bi se provesti korištenjem standardnih laboratorijskih metoda kao što je, na primjer, opisano od strane Instituta kliničkih i laboratorijskih standarda (CLSI). To uključuje metodu razrjeđenja (određivanje MIC) i metodu određivanja osjetljivosti diska. I CLSI i Evropski komitet antimikrobnog testiranja preosjetljivosti (EUCAST) su dali interpretacijske kriterije za ove metode.

Na osnovu niza studija, preporučuje se testiranje *in vitro* aktivnosti azitromicina u aerobnom okruženju kako bi se osigurao fiziološki pH medija za rast. Visok pritisak CO₂, koji se često koristi za streptokoke i anaerobne bakterije, a povremeno i za druge vrste, rezultira smanjenjem pH vrijednosti medija. Ovo ima negativan učinak na prividnu snagu azitromicina i drugih makrolida.

EUCAST je odredio granice preosjetljivosti za azitromicin zasnovano na pravilima MIC. Granice preosjetljivosti su navedene ispod.

EUCAST granice preosjetljivosti na azitromicin:

	MIC (mg/l)	
	Osjetljivo	Rezistentno
Staphylococcus vrste	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
Beta hemolitički <i>streptococcus</i> *	≤ 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

*uključujući A, B, C, G grupe

EUCAST - Evropski komitet antimikrobnog testiranja preosjetljivosti

MIC - minimalna inhibitorna koncentracija

Antibakterijski spektar

Prevalenca 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 prevalenca rezistencije takva da se postavlja pitanje korisnosti uzimanja lijeka kod nekih tipova infekcije.

Azitromicin ispoljava unakrsnu rezistenciju na eritromicin rezistentne Gram (+) lance. otpornim na eritromicin.

Kao što je ranije navedeno, neke modifikacije na ribosomu određuju unakrsnu rezistenciju sa ostalim grupama antibiotika, ako se vezujuća mjesta podudaraju sa vezujućim mjestima makrolida, linkozamida (uključujući klindamicin) i B streptogramina (npr. kvinupristin, sastojak kvinupristin/dalfopristina). Smanjena osjetljivost na makrolide je primijećena tokom vremena pogotovo kod *Streptococcus pneumoniae* i *Staphylococcus aureus*, kao i *Streptococcus viridans* i *Streptococcus agalacticae*.

Uzročnici koji su obično osjetljivi na azitromicin uključuju:

Fakultativne aerobne Gram-pozitivne bakterije (izolati osjetljivi na eritromicin): *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae**, *S. pneumoniae**, *Streptococcus pyogenes**, drugi β hemolitički streptokoki (grupe C, F, G), streptokoki iz grupe *viridans*. Uzročnici otporni na makrolide često su izolirani među fakultativnim aerobnim Gram-pozitivnim bakterijama, naročito među *S. aureus* otporan na meticilin (MRSA) i *S. pneumoniae* otporan na penicilin (PRSP).

Fakultativne aerobne Gram-negativne bakterije: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi**, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae**, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis**, *Neisseria gonorrhoeae**, *Pseudomonas spp.* i većina *Enterobacteriaceae* su intrizično otporni na azitromicin, iako se azitromicin koristi za liječenje infekcija uzrokovanih sa *Salmonella enterica*.

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

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

Oportunistički patogeni povezani sa HIV infekcijom. MAC* i eukariotski mikroorganizmi *Pneumocystis jirovecii* i *Toxoplasma gondii*.

* Efikasnost azitromicina na navedene vrste prikazana je u kliničkim studijama.

Pedijatrijska populacija

Nakon evaluacije studija na djeci, budući da nije utvrđena neinferiornost u odnosu na antimalarijske lijekove koji se preporučuju u liječenju nekomplikirane malarije, ne preporučuje se primjena azitromicina za liječenje malarije, samostalno ili u kombinaciji sa hlorokinom ili lijekovi na bazi artemisina.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Azitromicini je više stabilan u želučanom pH u odnosu na eritromicin.

Kod ljudi, nakon oralne primjene, azitromicin se brzo i široko distribuira u cijelom tijelu; vrijeme za postizanje maksimalne plazma koncentracije je 2-3 sata nakon uzimanja lijeka.

Distribucija

U studijama na životinjama, visoke koncentracije azitromicina uočene su u fagocitima. Također, u eksperimentalnim modelima, visoke koncentracije azitromicina se otpuštaju iz aktiviranih fagocita u poređenju sa neaktiviranim fagocitima. Ovaj fenomen rezultira visokim koncentracijama azitromicina na mjestu infekcije u životinjskom modelu.

Farmakokinetičke studije pokazuju da je kod ljudi koncentracija azitromicina izmjenog u tkivu znatno veća (50 puta) nego u plazmi, što ukazuje da se lijek u velikoj mjeri vezuje za tkiva (npr., pluća, krajnici, prostata). Koncentracije u ciljnim organima, kao što su pluća, krajnici i prostata, premašuju vrijednosti MIC₉₀ za najčešće patogene nakon jednokratne oralne primjene od 500 mg.

Eliminacija

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

Oko 12% intravenski primijenjene doze azitromicina izlučuje se nepromijenjeno urinom naredna tri dana, većinom u prva 24h. Eliminacija putem žuči predstavlja glavni put eliminacije nemodificiranog lijeka nakon oralne primjene. Vrlo visoke koncentracije nemodificiranog lijeka pronađene su u žuči kod ljudi zajedno sa 10 metabolita, od kojih su kasniji formirani procesom N- i O-demetilacije, hidrosilacijom desozamina i aglikonskog prstena te cijepanjem kladinozil-konjugata. Studije provedene pomoću HPLC i mikrobioloških metoda za procjenu koncentracije ovih metabolita u tkivu pokazale su da oni nemaju nikakvu ulogu u antimikrobnoj aktivnosti azitromicina.

Farmakokinetika kod posebne populacije

Stariji

Studija na zdravim dobrovoljcima pokazala je da nakon 5-dnevnog terapijskog režima, AUC vrijednosti su bile nešto više kod starijih pacijenata (>65 godina) u odnosu na mlade pacijente (<40 godina). Međutim, s obzirom da ovi podaci nisu klinički značajni, nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje bubrežne funkcije

Farmakokinetika oralne doze azitromicina od 1 g je nepromijenjena kod pacijenata sa blagim do umjerenim bubrežnim oštećenjem (GFR 10-80 ml/min). Statistički značajne razlike su primijećene između pacijenata sa teškim bubrežnim oštećenjem (GFR<10 ml/min) i pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega PIK₀₋₁₂₀ (8,8 µg·h/ml naspram 11,7 µg·h/ml), C_{max} (1,0 µg/ml naspram 1,6 µg/ml) i CL_r (2,3 ml/min/kg naspram 0,2 ml/min/kg).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije bilo statistički značajne razlike između pacijenata sa blagim (klasa A) i umjerenim (klasa B) oštećenjem jetre u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom jetre. Čini se da je kod ovih pacijenata eliminacija azitromicina urinom povećana, vjerovatno kao kompenzacija za smanjen klirens jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U studijama na životinjama koje su rađene sa visokim dozama azitromicina, 40 puta većim od maksimalne doze korištene u kliničkoj praksi, uočena je pojava reverzibilne fosfolipidoze (intracelularna

akumulacija fosfolipida) u određenim tkivima, međutim bez potrebe za zabrinutost zbog toksičnosti. Nakon prekida terapije azitromicinom, pokazalo se da su efekti reverzibilnog karaktera. Značaj nalaza za životinje i za ljude je nepoznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Preželatizirani škrob
Hidroksipropilceluloza, niskosupstituirana (L-HPC 21)
Natrijum-laurilsulfat
Kroskarmeloza-natrijum
Dibazični kalcijumfosfat dihidrat
Silika koloidni, anhidrovani (Aerosil 200)
Laktoza, anhidrovana
Magnezijum stearat
Obloga No 11 (Sepifilm 752 Blanc)*

* Sastav obloge No 11 (Sepifilm 752 Blanc):

Metilhidroksipropil celuloza (E464), mikrokristalna celuloza (E460), Macrogol-40 OE stearat, titanijum dioksid (E171).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja lijeka

Providni PVC/PE/PVDC-Al blister
3 film tablete/1 blister/1 kutija

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

Nema dostupnih informacija o mogućnosti da proizvod ima štetan uticaj na okolinu. Trebalo bi konsultovati lokalne mjere i procedure prije odlaganja u okolinu.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A. Ş.
Saray Mah. Dr. Adnan Buyukdeniz Cad No 14
Ümraniye 34768 İstanbul Türkiye

Proizvođač gotovog lijeka

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A. Ş.
Sancaklar Mah. Eski Akcakoca Cad.No: 299
81100 Düzce Türkiye

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

NOBEL LIJEK d.o.o. Sarajevo
Hasiba Brankovića 9,
71 000 Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
AZAX, 3 x 500 mg, film tableta: 04-07.3-2-10867/22 od 05.03.2024.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA:
05.03.2024.