

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

AZITRO 250 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Aktivna supstanca:

Jedna tableta sadrži 262,016 mg azitromicin dihidrata što odgovara 250 mg azitromicina.

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem:

Natrijum karboksimetil celuloza..... 9.00 mg

Natrijum lauril sulfat.....7.50 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, duguljasta, homogena filmom obložena tableta bez mirisa, sa oznakom „AZITRO“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

- bronhitis
- vanbolnički stečena pneumonija
- sinusitis
- faringitis/tonzilitis (vidjeti poglavlje 4.4 koje se odnosi na streptokokne infekcije)
- otitis media
- infekcije kože i potkožnog tkiva
- nekomplikovane spolno prenosive bolesti uzrokovane s *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoeae*.

Treba uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućoj upotrebi antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

AZITRO filmom obložene tablete treba primjenjivati u jednokratnoj dnevnoj dozi.

AZITRO filmom obložene tablete kao i većinu drugih antibiotika treba uzimati najmanje jedan sat prije ili 2 sata nakon obroka.

Djeca tjelesne težine veće od 45 kg i odrasli, uključujući starije osobe:

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

U liječenju nekomplikovanih spolno prenosivih bolesti uzrokovanih s *Chlamydia trachomatis*, doza je 1000 mg i daje se kao jednokratna oralna doza. U skladu sa lokalnim smjernicama kliničkog liječenja, za infekcije uzrokovane osjetljivim sojevima *Neisseria gonorrhoeae* preporučena doza je 2000 mg azitromicina u obliku jednokratne oralne doze uz 500 mg ceftriaksona datog kao jednokratna doza intramuskularno. Za bolesnike koji su alergični na penicilin i/ili cefalosporine, ljekari bi se trebali osloniti na lokalne smjernice liječenja.

Pedijatrijska populacija

Djeca tjelesne težine manje od 45 kg

AZITRO filmom obložene tablete nisu pogodne za primjenu kod djece čija je tjelesna težina manja od 45 kg.

Starije osobe

Kod starijih osoba se koristi isto doziranje kao i za odrasle.

Pošto stariji pacijenti mogu biti pacijenti sa proartimijskim stanjem, preporučuje se poseban oprez zbog rizika od nastanka srčane aritmije i torsades de pointes (vidjeti poglavlje 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagodavanje doze nije potrebno kod pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (glomerularna filtracija 10-80 ml/min). Potreban je oprez prilikom primjene azitromicina kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije bubrega (glomerularna filtracija <10 ml/min) (vidjeti poglavlja 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre:

Pošto se azitromicin metabolizira u jetri i izlučuje putem žuči, ne smije se primjenjivati kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije jetre. Nisu provedena ispitivanja primjene azitromicina kod takvih pacijenata (vidjeti poglavlje 4.4).

Način primjene

AZITRO filmom obložene tablete namijenjene su isključivo za oralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

AZITRO je kontraindikovano kod pacijenata sa poznatom preosjetljivošću na azitromicin, eritromicin ili druge makrolidne ili ketolidne antibiotike, ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza prilikom upotrebe

Preosjetljivost

Kao i kod eritromicina te ostalih makrolida, rijetko su zabilježene ozbiljne alergijske reakcije, uključujući angioneurotski edem i anafilaksiju (rijetko smrtonosnu), dermatološke reakcije uključujući akutnu generalizovanu egzematoznu pustulozu (AGEP), Stevens Johnson sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) (rijetko smrtonosnu) i reakciju na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Neke od tih reakcija sa azitromicinom izazvale su rekurentne simptome i zahtijevale su duže promatranje i liječenje.

Ako se pojavi alergijska reakcija, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka i uvesti odgovarajuću terapiju. Ljekari 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 se treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa značajnom bolešću jetre. Pri primjeni azitromicina zabilježeni su slučajevi fulminantnog hepatitisa koji potencijalno može dovesti do životno ugrožavajućeg zatajenja jetre (vidjeti poglavlje 4.8). Neki bolesnici su možda imali prethodno postojeću bolest jetre ili su uzimali druge hepatotoksične lijekove.

Prijavljeni su poremećaj funkcije jetre, hepatitis, holestatska žutica, nekroza jetre i zatajenje jetre, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Ako se pojave znakovi i simptomi hepatitisa odmah prestanite sa primjenom azitromicina.

U slučaju pojave znakova i simptoma disfunkcije jetre, poput brzog razvoja astenije povezane sa žuticom, tamnog urina, sklonosti krvarenju ili jetrene encefalopatije moraju se odmah napraviti testovi/pretrage funkcije jetre. Primjena azitromicina se mora prekinuti u slučaju nastanka poremećaja funkcije jetre.

Infantilna hipertrofična stenoza pilorusa (IHPS)

Nakon primjene azitromicina kod novorođenčadi (liječenje u prvih 42 dana života) zabilježena je infantilna hipertrofična stenoza pilorusa (IHPS). Roditelje i staratelje je potrebno savjetovati da kontaktiraju ljekara u slučaju pojave povraćanja ili iritacije prilikom hranjenja.

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 ergota i azitromicina. Međutim, zbog teoretske mogućnosti ergotizma, azitromicin i derivati ergotamina ne smiju se primjenjivati istovremeno.

Superinfekcije

Kao i kod primjene drugih antibiotika, preporučuje se praćenje znakova superinfekcije neosjetljivim organizmima, uključujući gljivice.

Proljev povezan s mikroorganizmom *Clostridium difficile*

Proljev povezan s *Clostridium difficile* (engl. *Clostridium difficile associated diarrhoea*, CDAD) zabilježen je kod primjene gotovo svih antibiotika, uključujući i azitromicin, a može se javiti u rasponu ozbiljnosti od blagog proljeva do kolitisa sa smrtnim ishodom. Liječenje antibakterijskim lijekovima utiče na normalnu floru kolona dovodeći do pretjeranog rasta *C. difficile*.

C. difficile proizvodi hipertoksin A i B koji pridonose razvoju CDAD. Sojevi *C. difficile* koji proizvode hipertoksine uzrokuju povećani morbiditet i mortalitet, te ovakve infekcije mogu biti refraktorne prema antimikrobnoj terapiji i mogu zahtijevati kolektomiju. Kod svih bolesnika kod koji se pojavi proljev nakon primjene antibiotika potrebno je posumnjati na CDAD. Potrebno je pažljivo voditi evidenciju o primjeni lijekova, jer je zabilježena pojava CDAD i više od 2 mjeseca nakon terapije antibioticima.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR<10 ml/min) zabilježeno je povećanje sistemske izloženosti organizmu azitromicinu za 33% (vidjeti poglavlje 5.2).

Produženje QT intervala

Produžena srčana repolarizacija i QT interval, koji predstavljaju rizik od razvoja srčane aritmije i torsades de pointes, primijećeni su u terapiji sa drugim makrolidima, uključujući azitromicin (vidjeti poglavlje 4.8). Sljedeće situacije mogu dovesti do povećanog rizika od ventrikularne aritmije (uključujući torsade de pointes), što može dovesti do srčanog zastoja (moguće smrtonosnog). Azitromicin treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata sa postojećim proaritmičnim stanjima (posebno kod žena i starijih osoba) kao što su pacijenti:

- s nasljednim ili dokumentovanim produženim QT intervalom
- s istovremenom terapijom drugih aktivnih supstanci za koje se zna da produžuju QT interval, na primjer antiaritmike klase IA (kinidin i prokainamid) i klase III (dofetilid, amiodaron i sotalol), cisaprid i terfenadin; antipsihotici kao što je pimozid; antidepressivi kao što je citalopram; i fluorokinoloni kao što su moksifloksacin i levofloksacin
- s poremećajem elektrolita, a posebno u slučaju hipokalijemije i hipomagnezijemije
- s klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom
- stariji pacijenti: stariji pacijenti mogu biti osjetljiviji na lijekom uzrokovane efekte na QT interval.

Miastenija gravis

Pogoršanje simptoma miastenije gravis i novi početak miasteničnog sindroma zabilježeni su kod bolesnika koji su primali azitromicin (vidjeti poglavlje 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 efikasan protiv streptokoka u orofarinksu, ali ne postoje podaci koji dokazuju djelotvornost azitromicina u sprječavanju akutne reumatske groznice.

Pedijatrijska populacija

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

AZITRO filmom obložene tablete namijenjene su isključivo za oralnu primjenu.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antacidi: U farmakokinetičkom ispitivanju efekta istovremene primjene antacida i azitromicina nije zabilježen uticaj na cjelokupnu bioraspodjelu, iako su maksimalne koncentracije azitromicina u serumu smanjene za 24%. Pacijentima koji uzimaju antacide i azitromicin treba napomenuti da azitromicin treba uzeti najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon uzimanja antacida.

Cetirizin: Kod zdravih dobrovoljaca istovremena primjena azitromicina tokom 5 dana s cetirizinom u dozi od 20 mg u stanju dinamičke ravnoteže nije dovela do farmakokinetičkih interakcija ili značajnih promjena u QT intervalu.

Didanozin: U poređenju s placebom, primjena azitromicina u dnevnoj dozi od 1200 mg istovremeno s 400 mg didanozina kod 6 HIV pozitivnih osoba nije uticala na farmakokinetiku u stanju dinamičke ravnoteže didanozina.

Digoksin i kolhicin (supstrati P-glikoproteina): 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-glikoproteina kao što je digoksin, potrebno uzeti u obzir mogućnost porasta koncentracije digoksina u serumu. Tokom liječenja azitromicinom i nakon prestanka njegove primjene potrebno je kliničko praćenje, a po mogućnosti i praćenje nivoa digoksina u serumu.

Zidovudin: Azitromicin u jednokratnoj dozi od 1000 mg ili u višekratnim dozama od 1200 mg ili 600 mg je imao mali efekat na farmakokinetiku u plazmi ili izlučivanje zidovudina, i njegovog glukuronidnog metabolita putem urina. Međutim, primjena azitromicina je povisila koncentracije fosforiliranog zidovudina, klinički aktivnog metabolita, u mononuklearnim ćelijama periferne krvi. Klinička važnost tog nalaza je nejasna, ali nalaz može biti koristan za pacijente.

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 derivata ergotamina i azitromicina (vidjeti poglavlje 4.4).

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

Atorvastatin: Istovremena primjena atorvastatina (10 mg dnevno) i azitromicina (500 mg dnevno) nije promijenila koncentracije atorvastatina u plazmi (na osnovu testa inhibicije HMG CoA reduktaze).

Međutim, u postmarketinškom razdoblju zabilježeni su slučajevi rabdomiolize kod bolesnika koji su uzimali azitromicin sa statinima.

Karbamazepin: U provedenom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija na zdravim dobrovoljcima, nije uočen značajan efekat na nivoe karbamazepina ili njegovog aktivnog metabolita u plazmi, kod pacijenata koji su istovremeno primali azitromicin.

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

Oralni kumarinski antikoagulansi: U provedenom farmakokinetičkom ispitivanju interakcija, azitromicin nije promijenio antikoagulacijski efekat pojedinačne doze od 15 mg varfarina primijenjene na zdravim dobrovoljcima. U post-marketinškom periodu zabilježeni su slučajevi pojačanog antikoagulacijskog efekta oralnih kumarinskih antikoagulanasa pri istovremenoj primjeni s azitromicinom. Iako uzročno-posljedična povezanost nije utvrđena, pri istovremenoj primjeni azitromicina i oralnih kumarinskih antikoagulanasa potrebno je češće pratiti protrombinsko vrijeme.

Ciklosporin: U ispitivanju farmakokinetike na zdravim dobrovoljcima kojima je oralno dat azitromicin u dozi od 500 mg/dan tokom 3 dana, a nakon toga pojedinačne doza 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 je potreban oprez prije razmatranja istovremene primjene ovih lijekova. Ako je takva primjena neophodna, potrebno je pratiti nivo ciklosporina i prema potrebi prilagođavati dozu.

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

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

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

Metilprednizolon: U farmakokinetičkom ispitivanju interakcija na zdravim dobrovoljcima nije bilo značajnog efekta azitromicina 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 pojedinačne doze od 15 mg midazolama.

Nelfinavir: Istovremena primjena azitromicina (1200 mg) i nelfinavira u stanju dinamičke ravnoteže (750 mg, 3 puta dnevno) uzrokovala je povećanu koncentraciju azitromicina. Nisu zabilježene klinički značajna neželjena dejstva te nije potrebno prilagođavanje doze.

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

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

Terfenadin: U farmakokinetičkim studijama nisu zabilježeni dokazi interakcije azitromicina i terfenadina. Postoje rijetko zabilježeni slučajevi gdje mogućnost takvih interakcija nije moguće u potpunosti isključiti, međutim nije bilo specifičnog dokaza da su se te interakcije desile.

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 trimetoprim/sulfametoksazola (160 mg/800 mg) tokom 7 dana i 1200 mg azitromicina na Dan 7 nije imala značajan uticaj na maksimalne 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

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni azitromicina kod trudnica. Reproductivne studije toksičnosti na životinjama su pokazale da azitromicin prolazi kroz placentu, ali nisu uočeni teratogeni efekti.

Sigurnost primjene azitromicina nije potvrđena s obzirom na primjenu aktivne supstance tokom trudnoće. Zbog toga se azitromicin treba primijeniti tokom trudnoće samo ako korist nadmašuje rizik.

Dojenje

Ograničeni podaci dostupni iz objavljene literature pokazuju da je azitromicin u ljudskom mlijeku prisutan u procijenjenoj najvišoj srednjoj dnevnoj dozi od 0,1 do 0,7 mg/kg/dan. Nisu primijećena ozbiljna neželjena djelovanja azitromicina na dojenčad. Odluka o tome da li će se prekinuti dojenje ili će se prekinuti/suzdržati se od terapije azitromicinom, mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist 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. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nema podataka koji ukazuju da AZITRO utiče na sposobnost pacijenata za upravljanje vozilima ili rad na mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

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

Tekst ispod pokazuje neželjene reakcije prijavljene tokom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, a navedene su po organskim sistemima i učestalosti. Neželjena dejstva prijavljena nakon stavljanja lijeka u promet navedena su italic slovima.

Neželjena dejstva su razvrstana po učestalosti kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1.000$ 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 raspoloživih podataka). Neželjena dejstva se u svakoj grupi učestalosti navode od jače prema manje ozbiljnima.

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

	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Vrlo rijetko ($< 1/10.000$)	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije			kandidijaza, vaginalna infekcija, pneumonija, gljivična infekcija, bakterijska infekcija, faringitis, gastroenteritis, disajni poremećaj, rinitis, oralna kandidijaza			pseudomembranski kolitis (vidjeti poglavlje 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sistema			leukopenija, neutropenija, eozinofilija			trombocitopenija, hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sistema			angioedem, preosjetljivost			anafilaktička reakcija (vidjeti poglavlje 4.4)
Poremećaji metabolizma i prehrane			anoreksija			

Psihijatrijski poremećaji			nervoza, nesanica	agitacija		<i>agresija, tjeskoba, delirij, halucinacije</i>
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja,	omaglica, pospanost, disgeuzija, parestezija			<i>sinkopa, konvulzije, hipoestezija, psihomotorička hiperaktivnost, anozmija, ageuzija, parosmija, miastenija gravis (vidjeti poglavlje 4.4)</i>
Poremećaji oka			oštećenje vida			
Poremećaji uha i labirinta			poremećaji uha, vertigo,			oštećenje sluha uključujući gluhoću i/ili tinitus
Srčani poremećaji			palpitacije			Torsades de pointes (vidjeti poglavlje 4.4), aritmija (vidjeti poglavlje 4.4), uključujući ventrikularnu tahikardiju, produženje QT intervala u elektrokardiogramu (vidjeti poglavlje 4.4)
Vaskularni poremećaji			navale vrućine			hipotenzija
Respiratorni, torakalni i meidijastinalni poremećaji			dispneja, epistaksa			
Poremećaji probavnog sistema	proljevanje,	povraćanje, bol u abdomenu, mučnina	konstipacija, flatulencija, dispepsija, gastritis, disfagija, abdominalna distenzija, suhoća 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 poglavlje 4.4), fulminantni hepatitis, nekroza jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip, svrbež, urtikarija, dermatitis, suha koža, hiperhidroza	fotosenzitivna reakcija, <i>akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (AGEP)*§</i>	DRESS sindrom	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
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			
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	povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti bilirubina u krvi, povišene vrijednosti uree u krvi, povišene vrijednosti kreatinina u			produženje QT intervala na elektrokardiogramu (vidjeti dio 4.4),

		neutrofila	krvi, abnormalne vrijednosti kalija u krvi, povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, povišene vrijednosti hlorida, povišene vrijednosti glukoze, povišene vrijednosti trombocita, snižene vrijednosti hematokrita, povišene vrijednosti bikarbonata, abnormalne vrijednosti natrija			
--	--	------------	--	--	--	--

* Neželjena dejstva nakon stavljanja lijeka u promet

§ Učestalost neželjenih dejstava predstavljena je procijenjenom gornjom granicom od 95% intervala pouzdanosti izračunatoj pomoću "Pravila 3".

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 neželjene reakcije bilo po vrsti ili po učestalosti razlikuju od onih zabilježenih kod primjene formulacija s trenutačnim ili produženim oslobađanjem:

Organski sistem	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Povremeno (≥1/1000 do < 1/100)
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		proljevi, 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	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor	astenija, malaksalost

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

Neželjena dejstva zabilježena kod primjene viših doza od preporučenih su bila slična onima kod preporučenih doza. U slučaju predoziranja azitromicinom potrebno je primijeniti uobičajene simptomatske i suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antiinfektivni lijekovi za sistemsku primjenu; Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu; Makrolidi, linkozamidi i streptogramini; Makrolidi

ATC šifra: J01FA10

Mehanizam djelovanja:

Azitromicin je makrolidni antibiotik iz grupe azalida. Molekula je izgrađena dodatkom atoma nitrogena na laktonski prsten eritromicina A. Hemijsko ime azitromicina je 9-deoksi- 9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A. Molekularna težina mu je 749,0. Azitromicin se vezuje na 23S rRNK 50S podjedinicu ribosoma.

Blokira sintezu bjelančevina inhibicijom koraka transpeptidacije/translokacije u sintezi proteina i inhibiranjem podjedinice 50S ribosoma.

Kardijalna elektrofiziologija:

Produženje QT intervala ispitivano je u randomiziranom, placebo kontrolisanom paralelnom ispitivanju u 116 zdravih dobrovoljaca koji su primali klorokin (1000 mg) u monoterapiji ili u kombinaciji s azitromicinom (500 mg, 1000 mg ili 1500 mg jednom dnevno). Istovremena primjena azitromicina povećala je QTC interval u smislu ovisnosti i o dozi i o koncentraciji. U poređenju sa samim klorokinom, najveće srednje vrijednosti (95% gornjeg intervala pouzdanosti) povećanja u QTcF bile su 5 (10) ms, 7 (12) ms i 9 (14) ms uz istovremenu primjenu 500 mg, 1000 mg ili 1500 mg azitromicina.

Mehanizam rezistencije:

Dva najčešće susretana mehanizma rezistencije na makrolide, uključujući azitromicin, su ciljana modifikacija (najčešće metilacijom 23S rRNA) i aktivni efluks. Pojava ovih mehanizama otpornosti varira od vrsta do vrste, a unutar vrste, učestalost otpornosti varira ovisno o geografskom položaju.

Najvažnija ribosomska modifikacija koja određuje smanjeno vezivanje makrolida je post-transkripcijska (N 6)- dimetilacija adenina u nukleotid A2058 (*Escherichia. Coli* sistem numeriranja) od 23S rRNK metilaze kodiranih genom *erm* (eritromicin ribosom metilaza). Ribosomske modifikacije često uzrokuju unakrsnu rezistenciju (MLS_B fenotip) na druge klase antibiotika čija se mjesta vezivanja ribosoma preklapaju s mjestom vezanja makrolida: linkozamidi (uključujući klindamicin) i streptogramin B (koji uključuju, na primjer, kvinupristin komponentu kvinupristin/dalfopristina). Različiti *erm* geni prisutni su u različitim vrstama bakterija, posebno streptokokima i stafilokokima. Na osjetljivost na makrolide također mogu uticati i manje često susretane mutacijske promjene nukleotida A2058 i A2059 i na nekim drugim položajima na 23S rRNK, ili u velikoj podjedinici ribosomalnih proteina L4 i L22.

Efluksne pumpe se javljaju u velikom broju vrsta, uključujući gram negativne, poput *Haemophilus influenzae* (tamo gdje se mogu odrediti intrinzično veće minimalne inhibitorne koncentracije [MICs] i stafilokoke. Kod streptokoka i enterokoka, efluksna pumpa koja prepoznaje 14- i 15-člane makrolide (koji uključuju, eritromicin i azitromicin) je kodirana *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 Europska komisija za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST) daju kriterije interpretacije za ove metode.

Na osnovu brojnih studija, preporučuje se da se ispitivanje *in vitro* aktivnosti azitromicina provodi u ambijentalnom 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 efekat na prividnu jačinu azitromicina nego na ostale makrolide.

Granične vrijednosti testiranja osjetljivosti (CLSI), zasnovane na mikrodilucijskom ili agar dilucijskom testu uz inkubaciju u ambijentalnom zraku, navedene su u tabeli ispod.

CLSI tumačenje kriterija dilucijske osjetljivosti			
	Metoda dilucije MIC (mg/L)		
Organizam	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>Streptococc^a</i>	≤ 0.5	1	≥ 2
^a uključuje <i>Streptococcus pneumoniae</i> , β-hemolitičke streptokoke i viridans streptokoke. ^b trenutni 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 ambijentalnom zraku. CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute; MIC = Minimalna inhibitorna koncentracija Izvor: CLSI, 2012.; CLSI, 2010			

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

CLSI tumačenje kriterija disk zone			
	Promjer disk- inhibicijske zone (mm)		
Organizam	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>Streptococc^a</i>	≥ 18	14-17	≤ 13
^a uključuje <i>Streptococcus pneumoniae</i> , β-hemolitičke streptokoke i viridans streptokoke. Inkubacija u ambijentalnom zraku. CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute; mm = milimetri. Izvor: CLSI, 2012.; CLSI, 2010			

Validnost 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 tabeli ispod.

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 29213	21-26
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	19-25
Inkubacija u ambijentalnom zraku. CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute, MIC= minimalna inhibitorna koncentracija; mm= milimetri. Izvor: CLSI, 2012	

Europska komisija za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST) je također odredila granične vrijednosti osjetljivosti za azitromicin zasnovane na određivanju MIC-a (minimalna inhibitorna koncentracija). Kriteriji osjetljivosti EUCAST-a navedeni su u tabeli ispod.

EUCAST granične vrijednosti osjetljivosti za azitromicin		
	MIC (mg/L)	
	Osjetljivost (mg/L)	Rezistentnost (mg/L)
<i>Staphylococcus species.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>β-hemolitički streptokoki^a</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
^a uključuje grupe A, B, C, G. EUCAST=Europska komisija za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti; MIC = minimalna inhibitorna koncentracija. Izvor: 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 tokom vremena posebno je primijećeno za vrste *Streptococcus pneumoniae* i *Staphylococcus aureus*, te također kod vrsta *Streptococcus viridans* i *Streptococcus agalactiae*.

Mikroorganizmi koji su obično osjetljivi na azitromicin uključuju:

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, naročito 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

Nakon procjene studija provedenih kod djece, primjena azitromicina se ne preporučuje za liječenje malarije, niti kao monoterapija niti u kombinaciji s lijekovima na bazi klorokina ili artemisinina jer nije utvrđena neinferiornost u odnosu na antimalarijske lijekove preporučene u liječenju nekomplikovane malarije.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Bioraspoloživost nakon oralne primjene je približno 37%. Maksimalne koncentracije lijeka u plazmi se postižu 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.

Vežanje 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 azitromicina/ml seruma. Srednja vrijednost volumena raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže (VV_{ss}) je 31,1 l/kg.

Eliminacija

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

Oko 12% intravenski primijenjene doze azitromicina izluči se nepromijenjeno mokraćom u roku od 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 dezozamina i aglikonskog prstena te cijepanjem konjugata kladinoze. Upoređivanje rezultata tečne hromatografije 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 tokom aktivne fagocitoze više koncentracije azitromicina otpuštaju iz inaktivnih fagocita. U životinjskim modelima ovo rezultira visokim koncentracijama azitromicina na mjestu upale.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Zabilježena je pojava fosfolipidoze (unutarćelijsko 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 je bila zabilježena u sličnom omjeru i u tkivima mladunaca štakora i pasa tokom neonatalnog perioda. Pokazalo se da je fosfolipidoza reverzibilna nakon što se prekine primjena azitromicina. Značaj ovih nalaza je nepoznat za životinje i ljude.

Kancerogenost

Dugotrajna ispitivanja karcinogenog potencijala na životinjama nisu provedena, pošto je lijek namijenjen samo za kratkotrajnu primjenu, 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 hromosomske mutacije.

Uticaj na reprodukciju

U životinjskim studijama embriotoksičnih efekata azitromicina, ni kod miševa, niti kod štakora nisu uočeni teratogeni efekti. Kod 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 kod štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

bezvodni kalcijum fosfat dvobazni
natrijum karboksimetil celuloza 150
mikrokristalna celuloza PH 102
natrijum lauril sulfat
magnezijum stearat

Film omotač (Opadry OY-D-7233 bijela):

hipromeloza
titanijum dioksid
talk
polietilen glikol/Macrogol
natrijum lauril sulfat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije poznato.

6.3. Rok trajanja

4 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na sobnoj temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

AZITRO je dostupan u pakovanju od 6 filmom obloženih tableta u PVDC/PVC/aluminijskom blisteru u kartonskoj kutiji, uz uputstvo za pacijente.

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

Sav neiskorišten materijal bi trebalo ukloniti u skladu sa lokalnim propisima o uklanjanju farmaceutskog otpada.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

DEVA HOLDING A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No:1 34303 Küçükçekmece/ İSTANBUL
Turska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Deva Holding A.Ş.
Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi
Karaağaç Mah. Atatürk Cad. No: 32
Kapaklı/Tekirdağ
Turska

NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Unifarm d.o.o. Lukavac
Bistarac, Novo Naselje bb
75300 Lukavac
Bosna i Hercegovina

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

Azitra, 6 x 250 mg, filmom obložena tableta: 04-07.3-2-2808/20 od 18.12.2020.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

07.07.2023. godine