

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

250 mg film tableta

500 mg film tableta

azitromicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

AZID 250 mg

Svaka tableta sadrži 250 mg azitromicina u obliku azitromicin dihidrata kao aktivnu supstancu.

AZID 500 mg

Svaka tableta sadrži 500 mg azitromicina u obliku azitromicin dihidrata kao aktivnu supstancu.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Infekcije izazvane mikroorganizmima osjetljivim na azitromicin:

- infekcije gornjih disajnih puteva (faringitis, sinusitis)
- infekcije donjih disajnih puteva (akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa, izvanbolički stečena pneumonija)
- upale srednjeg uha (akutni otitis media)
- infekcije kože i potkožnog tkiva (umjereni oblik *acne vulgaris*, *erythema migrans*-prvi stadij lajmske bolesti, erizipel, piodermija)
- spolno prenosive bolesti: nekomplikovani uretritis/cervicitis;
- infekcije želuca i duodenuma uzrokovane sa *Helicobacter pylori*
- hronični prostatitis uzrokovan *Chlamydom trachomatis*.

4.2. Doziranje i način primjene

AZID tablete se uzimaju jedanput dnevno. Tablete treba progutati cijele.

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 6000 mg preporučuje se propisati na sljedeći način: uzimati jednu tabletu od 500 mg ili 2 tablete od 250 mg jedanput na dan tokom 3 dana, a nakon toga nastaviti liječenje sa jednom tabletom od 500 mg ili dvije tablete od 250 mg jednom sedmično tokom sljedećih 9 sedmica. U drugoj sedmici liječenja dozu treba uzeti sedmicu dana nakon prve uzete tablete te sljedećih 8 doza uzeti u vremenskim razmacima od 7 dana.

U liječenju *erythema migrans* ukupna doza azitromicina iznosi 3000 mg, a propisuje se na sljedeći način: 1000 mg (2 tablete po 500 mg ili 4 tablete po 250mg odjedanput) prvog dana te po 500 mg (1 tableta od 500mg ili 2 tablete od 250mg) od drugog do petog dana jedanput na dan.

U liječenju nekomplikiranih spolno prenosivih bolesti uzrokovanih *Chlamydom trachomatis* propisuje se jednokratno 1000 g.

U liječenju infekcija želuca i duodenuma uzrokovanih sa *Helicobacter pylori*: 1000 mg /dan u kombinaciji sa antisekretornim lijekom i ostalim lijekovima, prema odluci ljekara.

U liječenju hroničnog prostatitisa uzrokovanog Chlamydiom trachomatis, ukupna doza azitromicina iznosi 4500 mg, što treba dati na sljedeći način: jednu tabletu od 500 mg ili dvije tablete od 250 mg jedanput na dan tokom 3 uzastopna dana, što treba ponoviti tokom 3 uzastopne sedmice (1500 mg sedmično tj. ukupna doza 4500 mg tokom 3 sedmice).

Pedijatrijska populacija

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

Zatajenje bubrega

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (GFR 10-80ml/min) nije potrebno prilagođavanje doze. Potrebno je primijeniti oprez pri primjeni azitromicina kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 10ml/min)

Zatajenje jetre

Budući da se azitromicin metabolizira u jetri i izlučuje putem žuči, lijek se ne smije davati bolesnicima s teškim oštećenjem jetrene funkcije. Kod tih bolesnika nisu provedene studije liječenja azitromicinom.

Starije osobe

Kod starijih se bolesnika primjenjuje ista doza kao i kod odraslih. Budući da stariji bolesnici mogu biti bolesnici s proaritmničnim stanjima, preporučuje se poseban oprez zbog rizika od razvoja srčanih aritmija i *torsades de pointes*.

4.3. Kontraindikacije

AZID tablete su kontraindikovane kod bolesnika preosjetljivih na makrolidne antimikrobike, azitromicin, eritromicin ili neku od pomoćnih supstanci.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kod azitromicina kao i kod ostalih makrolida, rijetko su zabilježene ozbiljne reakcije, kao što su angioneurotski edem i anafilaksija (rijetko smrtonosna). Neke od tih reakcija izazvale su rekurentne simptome i zahtijevale su duže promatranje i liječenje.

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. 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.

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 spiju se primjenjivati istovremeno.

Kao i pri primjeni drugih antibiotika, preporučljivo je obratiti pažnju na pojavu znakova superinfekcije s neosjetljivim uzročnicima kao što su na primjer gljivične infekcije.

Proljev vezan 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 *Clostridium difficile*.

Clostridium 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 sa *Clostridium difficile* zabilježena i dva mjeseca nakon primjene antibakterijskih sredstava.

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. S obzirom da sljedeće situacije mogu dovesti do povećanog rizika od razvoja ventrikularne aritmije (uključujući *torsades 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 sa:

- nasljednim ili dokumentovanim produženim QT intervalom
- istovremeno terapijom drugim aktivnim supstancama za koje je poznato da produžuju QT interval kao što su antiaritmici klase IA (hinidin i prokainamid) i klase II (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 hipokaliemije i hipomagnezemije
- klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom (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 hipokaliemije i hipomagnezemije.

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

Za liječenje tonzilofaringitisa uzrokovanog sa *streptococcus pyogenes*, kao i u prevenciji akutne reumatske groznice, lijek prvog izbora je penicilin. Azitromicin je djelotvoran u liječenju streptokoka u orofarinksu, ali ne postoje podaci koji govore o djelotvornosti azitromicina u prevenciji akutne reumatske groznice.

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 10 ml/min) primjećeno je povećanje sistemske izloženosti azitromicinu za 33%.

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

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Antacidi

Pacijenti koji istovremeno primjenjuju azitromicin i antacide, azitromicin trebaju uzeti prije na jedan sat od primjene antacida ili dva sata posle primjene antacida.

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

U poređenju sa placebo, istovremena primjena azitromicina u dnevnoj dozi od 1200 mg s didanozinom u liječenju 6 osoba, nije pokazala djelovanje na farmakokinetiku didanozina.

Digoksin (supstrati P-glikoproteina)

Zabilježeno je da istovremena primjena makrolidnih antibiotika, uključujući azitromicin, i supstrata P-glikoproteina kao što je digoksin rezultirala je povišenim plazmatskim nivoima supstrata P-glikoproteina. Kada se azitromicin i supstrati P-glikoproteina poput digoksina primjenjuju istovremeno, treba razmotriti mogućnost povišenih nivoa supstrata. Potrebno je kliničko nadziranje i eventualno praćenje serumskih nivoa, tokom liječenja s azitromicinom i nakon njegovog prestanka.

Zidovudin

Azitromicin u jednokratnoj dozi od 1000 mg ili u višekratnim dozama od 1200 mg ili 600 mg nije imao djelovanje na farmakokinetiku u plazmi ili izlučivanje putem bubrega kako zidovudina, tako i njegovog glukuronidnog metabolita. Kada se primjenjuju istovremeno azitromicin povisuje koncentracije fosforiliranog zidovudina, klinički aktivnog metabolita, u mononuklearnim stanicama u perifernoj krvi.

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 metaboliiraju 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 provedenom ispitivanju farmakokinetike interakcija na zdravim dobrovoljcima nije uočeno značajno djelovanje azitromicina na nivo karbamazepina ili njegovih aktivnih metabolita u plazmi.

Cimetidin

Ukoliko se jednokratna doza cimetidina primjeni dva sata prije azitromicina neće imati djelovanje na farmakokinetiku azitromicina.

Oralni kumarinski antikoagulansi

U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, azitromicin nije promijenio antikoagulacijsko djelovanje jednokratne doze varfarina od 15 mg primijenjene kod zdravih dobrovoljaca. Nakon što je lijek stavljen na tržište, zabilježen je jači antikoagulacijski efekat nakon istovremene primjene azitromicina i oralnih kumarinskih antikoagulanasa. Iako uzročno-posljedična veza nije utvrđena, treba razmotriti učestaliju provjeru protrombinskog vremena kada se azitromicin daje bolesnicima koji uzimaju i oralne kumarinske antikoagulanse.

Ciklosporin

Zdravim dobrovoljcima su davani oralno azitromicin u dozi od 500 mg/dan u trajanju od 3 dana, te posle toga ciklosporin u dozi od 10 mg/kg. Primjećeno je značajno povećanje C_{max} i AUC_{0-5} ciklosporina (24% odnosno 21%), ali nije bilo značajnih promjena u $AUC_{0-\infty}$. Zbog toga istovremenu primjenu ovih lijekova je potrebno ozbiljno razmotriti. Ukoliko je istovremena primjena ova dva lijeka neophodna, potrebno je pratiti nivo ciklosporina i prema potrebi prilagođavati dozu.

Efavirenz

Istovremena primjena jednokratne doze od 600 mg azitromicina i 400 mg efavirenta 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 poluvrijeme eliminacije 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 farmakokinetike koje je rađeno u saradnji sa zdravim dobrovoljcima, nije bilo značajnog uticaja 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 jednokratne doze od 15 mg midazolama.

Nelfinavir

Istovremena primjena azitromicina (1 200 mg) i nelfinavira u stanju ravnoteže (750 mg tri puta dnevno) rezultirala je povećanim koncentracijama azitromicina u stanju dinamičke ravnoteže. Nisu zabilježene klinički značajne nuspojave i dozu nije potrebno prilagođavati.

Rifabutin

Primjena azitromicina sa ovim lijekom nije imala uticaj na njihove serumske koncentracije. Kod osoba koje su bile liječene kombinovanom terapijom azitromicina i rifabutina, zabilježena je neutripenija, koja se uglavnom veže za primjenu rifabutina.

Sildenafil

Kod zdravih muških dobrovoljaca, nije bilo dokaza o djelovanju azitromicina (500 mg dnevno tokom 3 dana) na AUC i Cmax vrijednosti sildenafilu ili njegovog glavnog metabolita u krvotoku.

Terfenadin

Zbog pojave ozbiljnih aritmija nastalih uslijed produženja QT intervala kod pacijenata koji su primali druge antibiotike u kombinaciji sa terfenadinom provedena su ispitivanja farmakokinetičkih reakcija. Interakcija između azitromicina i terfenadina nije dokazana tim ispitivanjem.

Teofilin

U zajedničkoj primjeni teofilina i azitromicina, može doći do porasta nivoa teofilina.

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 parametre 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 1 200 mg na sedmi dan nije značajno uticala na vršne koncentracije, ukupnu izloženost ili urinarno izlučivanje trimetoprima/sulfametoksazola. Koncentracije azitromicina u serumu bile su slične onima u drugim ispitivanjima.

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća

Ispitivanja reprodukcije koja su provedena na životinjama pokazala su da azitromicin prolazi kroz placentu, ali nije bilo dokaza o štetnom djelovanju na fetus. Nisu provedena odgovarajuća ispitivanja koja bi mogla nešto više da nam kažu o uticaju na trudnice, te stoga azitromicin u liječenju trudnica može da se koristi samo ako je to neophodno.

Dojenje

Ne postoje podaci koji govore nešto više o izlučivanju azitromicina u majčino mlijeko, te je stoga primjena istog u liječenju trudnica moguća samo ukoliko je to zaista neophodno.

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 psihofizičku sposobnost

Prema dosadašnjem iskustvu, azitromicin ne utiče na budnost i sposobnost reagovanja. Međutim, pojava neželjenih djelovanja (vidjeti dio 4.8.) može eventualno djelovati na sposobnost reagovanja i umanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Azitromicin spada u lijekove koji se dobro podnose i ima malu učestalost nuspojava.

Nuspojave su prema učestalosti klasificirane kao: vrlo često $\geq 1/10$ ($\leq 10\%$), često $\geq 1/100$ i $\leq 1/10$ ($\geq 1\%$ i $\leq 10\%$), manje često $\geq 1/1000$ i $\leq 1/100$ ($\geq 0,1\%$ i $\leq 1\%$), rijetko $\geq 1/10000$ i $\leq 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ i $\leq 0,1\%$), vrlo rijetko $\leq 1/10000$ ($\geq 0,01\%$), nije poznato (ne može se procijeniti na osnovi raspoloživih podataka).

Neželjena djelovanja navedena u tabeli niže navode se od jače prema manje ozbiljnim:

Organski sistem	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			Kandidijaza, vaginalna infekcija, pneumonija, gljivična infekcija, bakterijska infekcija, faringitis, gastroenteritis, disajni poremećaji, rinitis, oralna kandidijaza		Pseudomembranski kolitis
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Leukopenija, neutropenija, eozinofilija		Trombocitopenija, hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sistema			Angioedem, preosjetljivost		Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane			Anoreksija		
Psihijatrijski poremećaji			Nervoza, nesanica	Agitacija	Agresija, tjeskoba, derilij, halucinacije
Poremećaji živčanog sistema		Glavobolja	Omaglica, somnolencija, disgeuzija, parestezija		Sinkopa, konvulzije, hipoestezija, psihomotorička hiperreaktivnost, Anozmija, ageuzija,

					parasomnija, 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		Torsade de pointes (vidjeti dio 4.4.), aritmije, uključujući ventrikularnu tahikardiju, produženje QT intervala u elektrokardiogramu
Krvožilni poremećaji			Navale vrućine		Hipotenzija
Poremećaji disajnog sistema, prsišta i sredoprsja			Dispneja, epistaksa		
Poremećaji probavnog sistema	Proljev	Povraćanje, bol u abdomenu, mučnina	Konstipacija, vjetrovi, dispepsija, gastritis, disfagija, abdominalna distenzija, suha usta, podrigivanje (eruktacija), ulceracije u ustima, hipersekrecija, žlijezda slinovnica		Pankreatitis, diskoloracija jezika
Poremećaji jetre i žuči				Abnormalna funkcija jetre, holestatska žutica	Zatajenje jetre (što rijetko rezultira smrću), fulminantni hepatitis, jetrena nekroza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip, svrbež, urtikarija, dermatitis, suha koža, hiperhidroza	Fotosenzitivna reakcija	Steven-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			Dizurija, bol u bubregu		Akutno zatajenje bubrega,

mokraćnog sistema					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, povećan broj bazofila, povećan broj monocita, povećan broj neutrofila	Povišene vrijednosti aspratat 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 alakalne 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		

Neželjena djelovanja koja mogu biti ili su vjerovatno povezana sa profilaksom i liječenjem infekcija uzrokovanih *Mycobacterium Avium Complex* zasnivaju se na podacima iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja. Ta se neželjena djelovanja, bilo po vrsti ili po učestalosti, razlikuju od onih zabilježenih kod primjene formulacija sa trenutnim ili produženim oslobađanjem.

Organski sistem	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane		Anoreksija	
Poremećaji živčanog 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	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor	Astenija, malaksalost

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja 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 djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka.

Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja 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: b.tubic@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Nuspojave zabilježene kod viših doza od preporučenih, bila su slična onim kod preporučenih doza. Simptomi koji se uobičajeno javljaju kod predoziranja sa makrolidima su reverzibilni gubitak sluha, jaka mučnina, povraćanje i proljev. Ukoliko dođe do predoziranja azitromicinom može se primijeniti medicinski ugljen, simptomatsko liječenje te uobičajene mjere za održavanje normalnih funkcija organizma.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapeutska grupa: pripravci za liječenje sistemskih infekcija, makrolidi.

ATC: J01FA10

Mehanizam djelovanja

Azitromicin je makrolidni antibiotik iz grupe azalida. Molekula je izgrađena dodatkom atoma azota na laktonski prsten eritromicina A. Hemijsko ime azitromicina je 9-deoksi-9a-aza-metil-9a-homoeritromicin A. Molekularna težina mu je 749.0. Mehanizam djelovanja azitromicina se temelji na supresiji sinteze bakterijskih bjelančevina vezanjem na 50S podjedinicu ribosoma i inhibiciji translokacije peptida.

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na azitromicin može biti urođena ili stečena. Postoje tri glavna mehanizma nastanka rezistencije kod bakterija: promjena ciljnog mjesta, promjena u prenosu antibiotika i modifikacija antibiotika.

Potpuna križna rezistencija na eritromicin, azitromicin, ostale makrolide i linkozamide postoji između *Streptococcus pneumoniae*, beta-hemolitičkog streptokoka grupe A, *Enterococcus faecalis* i *Stafilococcus aureus*, uključujući meticilin rezistentan *S. aureus* (MRSA) na eritromicin, azitromicin, ostale makrolide i linkozamide.

	MIC90 ≤ 0.01 µg/ml	
Mycoplasma pneumoniae		Haemophilus ducreyi
	MIC90 0.01 - 0.1 µg/ml	
Moraxella catarrhalis		Propionibacterium acnes
Gardnerella vaginalis		Actinomyces species
Bordetella pertussis		Borrelia burgdorferi
Mobiluncus species		
	MIC90 0.1 - 2.0 µg/ml	
Haemophilus influenzae		Streptococcus pyogenes
Haemophilus parainfluenzae		Streptococcus pneumoniae
Legionella pneumophila		Streptococcus agalactiae
Neisseria meningitidis		Streptococcus viridans
Neisseria gonorrhoeae		Streptococcus group C, F, G
Helicobacter pylori		Peptococcus species
Campylobacter jejuni		Peptostreptococcus species
Pasteurella multocida		Fusobacterium necrophorum
Pasteurella haemolytica		Clostridium perfringens
Brucella melitensis		Bacteroides bivius
Bordetella parapertussis		Chlamydia trachomatis
Vibrio cholerae		Chlamydia pneumoniae
Vibrio parahaemolyticus		Ureaplasma urealyticum
Plesiomonas shigelloides		Listeria monocytogenes
Staphylococcus epidermidis		Staphylococcus aureus*
	MIC90 2.0 - 8.0 µg/ml	

Escherichia coli
 Salmonella enteritidis
 Salmonella typhi
 Shigella sonnei
 Yersinia enterocolitica
 Acinetobacter calcoaceticus

Bacteroides fragilis
 Bacteroides oralis
 Clostridium difficile
 Eubacterium lentum
 Fusobacterium nucleatum
 Aeromonas hydrophila

Osjetljivost

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

OBIČNO OSJETLJIVI UZROČNICI
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Staphylococcus aureus</i> Meticilin-osjetljiv
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicilin-osjetljiv
<i>Streptococcus pyogenes (Group A)</i>
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobni 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.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Apsorpcija

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

Raspodjela

Oralno primjenjeni 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 govori da se lijek čvrsto veže na tkiva.

Vežanje za bjelančevine plazme je promjenjivo ovisno o koncentraciji azitromicina 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 u stanju dinamičke ravnoteže (VV_{ss}) je 31 l/kg.

U istraživanjima koja su rađena na životinjama, visoke koncentracije azitromicina nađene su u fagocitima. Utvrđeno je da se tokom aktivne fagocitoze više koncentracije azitromicina otpuštaju iz inaktivnih fagocita. Kod životinja je zbog toga na mjestu infekcije izmjerena viša koncentracija azitromicina.

Biotransformacija i izlučivanje

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

Oko 12% intravenski promjenjene doze azitromicina izluči se nepromijenjeno mokraćom unutar tri dana. Posebno visoke koncentracije nepromijenjenog azitromicina nađene su u žuči, gdje je nađeno i deset metabolita azitromicina koji su nastali N- i O- demetilacijom, hidroksilacijom dezozamina i aglikonskog prstena te cijepanjem konjugata kladinoze. Upoređivanje rezultata HPLC-a i mikrobioloških analiza pokazala je da metaboliti azitromicina nisu mikrobiološki aktivni.

5.3. Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka

Neklinički podaci o neškodljivosti

U istraživanjima koja su rađena na životinjama u kojima su upotrijebljene doze i do 40 % veće od kliničkih, terapijskih doza, azitromicin je uzrokovao reverzibilnu fosfolipidozu, s kojom u pravilu, nisu uočene stvarne toksikološke posljedice.

Kancerogenost

Nisu provedena dugotrajna istraživanja karcinogenog potencijala na životinjama, pošto je lijek namijenjen samo za kratkotrajnu primjenu. Isto tako nije bilo nekih znakova koji bi ukazivali na moguću karcinogenost.

Mutagenost

U *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima nije bilo znakova potencijala za genetske i hromosomske mutacije.

Uticaj na reprodukciju

U istraživanjima embriotoksičnih djelovanja azitromicina, niti kod miševa, niti kod štakora nisu uočena teratogena djelovanja. Kod štakora su doze od 100 i 200 mg/kg tjelesne mase/dan dovele do blagog zaostajanja fetalne osifikacije i prirasta na tjelesnoj masi majki.

U perinatalnim i postnatalnim istraživanjima nakon primjene azitromicina u dozi 50 mg/kg/dan uočena je blaga retardacija kod štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance:

- kalcijum hidrogenfosfat anhidrat
- kroskarmeloza natrij
- preželatinizirani škrob
- kopovidon
- natrijum lauril sulfat
- koloidni silicij dioksid
- magnezij stearat.

Film: Opadry II white, prečišćena voda.

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka

AZID film tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!
Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kutija sa 6 (6 x 250 mg) film tableta (bijeke boje, ujednačene, izdužene, filmom obložene sa diobenom crtom na jednoj strani) od 250 mg azitromicina u blister pakovanju.

Kutija sa 3 (3 x 500 mg) film tableta (bijeke boje, ujednačene, filmom obložene) od 500 mg azitromicina u blister pakovanju.

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrijebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskeg otpada.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina

8. Broj i datum rješenja o dozvoli o dozvoli za stavljanje lijeka u promet

Azid, film tableta, 6 x 250 mg: 04-07.3-2-438/16 od 22.03.2017.

Azid, film tableta, 3 x 500 mg: 04-07.3-2-439/16 od 22.03.2017.