

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Azibiot 500 mg filmom obložena tableta
azitromicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 filmom obložena tableta sadrži 500 mg azitromicina (u obliku 524 mg azitromicin, dihidrata).

Pomoćne supstance: 2,85 mg laktoze/tabletu.

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tablete su ovalne, bijele boje i imaju razdjelni urez.

Tableta se može dijeliti na jednake polovine.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Azibiot je indiciran za sljedeće bakterijske infekcije izazvane mikroorganizmima koji su osjetljivi na azitromicin (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.1):

- infekcije gornjeg respiratornog trakta, uključujući sinusitis, faringitis, tonzilitis
- infekcije donjeg respiratornog trakta, uključujući bronhitis i pneumoniju
- akutni otitis media
- infekcije kože i mekog tkiva
- nekomplikirane genitalne infekcije koje uzrokuju *Chlamidia trachomatis* ili *Neisseria gonorrhoeae* (sojevi koji nisu multirezistentni)

Za odgovarajuću primjenu antibiotika potrebno je uzeti u obzir službene smjernice.

4.2 Doziranje i način primjene

Azitromicin se razlikuje od ostalih antibiotika svojim visokim afinitetom prema tkivima. Njegove koncentracije u tkivima su do 50 puta veće od serumskih koncentracija, a poluvrijeme života u tkivima kreće se između 2 i 4 dana. Zbog tih razloga postoji razlika u režimu doziranja između Azibiot filmom obloženih tableta i drugih antimikrobnih supstanci.

Doziranje

Djeca i adolescenti s tjelesnom težinom od 45 kg ili većom, odrasli i starije osobe:

Doziranje kod liječenja:

- infekcija gornjeg i donjeg respiratornog trakta
- akutnog otitisa media
- infekcija kože i mekog tkiva

Ukupna doza iznosi 1,5 g azitromicina, koji se može dati u skladu s 3-dnevnim režimom liječenja ili u skladu s 5-dnevnim režimom liječenja.

3-dnevni režim liječenja

500 mg azitromicina (1 Azibiot 500 mg filmom obložena tableta) daje se jedanput dnevno tokom 3 dana

Kod liječenja pneumonije, djelotvornost azitromicina se iskazuje na odgovarajući način kad se primjenjuje 5-dnevni režim. U većini slučajeva se također 3-dnevni režim čini dovoljnim.

Doziranje kod liječenja nekomplikiranih genitalnih infekcija koje uzrokuju

**Odobreno
ALMBIH
9.11.2023.**

- *Chlamidia trachomatis*: Ukupna doza je 1000 mg azitromicina, a uzima je odjednom.
- osjetljiva *Neisseria gonorrhoeae*: Preporučena doza je 1000 mg ili 2000 mg azitromicina u kombinaciji s 250 ili 500 mg ceftriaksona, sukladno lokalnim smjernicama za kliničko liječenje. Kod bolesnika alergičnim na penicilin i/ili cefalosporin, liječnik koji propisuje lijek treba slijediti lokalne smjernice za liječenje.

Djeca i adolescenti s tjelesnom težinom manjom od 45 kg:

Azibiot tablete nisu prikladne za bolesnike s tjelesnom težinom manjom od 45 kg. Za ovu skupinu bolesnika dostupni su drugi dozirni oblici.

Stariji bolesnici:

Kod starijih bolesnika se primjenjuje ista doza kao kod odraslih bolesnika. Budući da stariji bolesnici mogu biti bolesnici s kontinuiranim proaritmичkim stanjima, osobiti oprez se preporučuje zbog rizika za razvoj srčane aritmije i torsade de pointes (vidjeti odjeljak 4.4).

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega:

Prilagođavanje doze nije potrebno kod bolesnika s blago do umjereno oštećenom bubrežnom funkcijom (GFR 10 - 80 ml/min) (vidjeti odjeljak 4.4 i 5.2).

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre:

Prilagodba doze nije potrebna kod bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.5).

Način primjene

Tablete se mogu uzeti s hranom ili bez nje. Tablete treba uzeti s vodom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na azitromicin, eritromicin, na druge makrolidne ili ketolidne antibiotike ili bilo koju pomoćnu supstancu. navedenu u odjeljku 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Hepatotoksičnost

Budući da je jetra njegov glavni put izlučivanja, azitromicin treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa značajnom bolešću jetre. Kod liječenja azitromicinom prijavljeni su slučajevi fulminantnog hepatitisa koji potencijalno može dovesti do zatajivanja jetre opasnog za život (vidjeti odjeljak 4.8). Neki bolesnici mogu imati preegzistentnu jetrenu bolest ili mogu uzimati druge hepatotoksične lijekove.

U slučaju znakova i simptoma jetrene disfunkcije, kao što su brzi razvoj astenije uz žuticu, tamna mokraća, sklonost krvarenju ili jetrena encefalopatija, potrebno je odmah napraviti testove jetrene funkcije/pretrage. Ako se pojavila disfunkcija jetre, davanje azitromicina treba prekinuti.

Hipertrofična stenoza pilorusa kod djece (IHPS)

Nakon primjene azitromicina kod novorođenčadi (liječenje sve do 42 dana života), prijavljena je infantilna hipertrofična stenoza pilorusa (IPHS). Roditelje i njegovatelje je potrebno upozoriti da se obrate svojem liječniku ako prilikom hranjenja dođe do povraćanja ili nadražaja.

Superinfekcija

Kao i kod drugih antibiotskih preparata, preporučuje se praćenje na znakove superinfekcije s neosjetljivim organizmima, uključujući gljivice. Ukoliko se pojavi superinfekcija, potrebno je prekinuti liječenje Azibiot filmom obloženim tabletama i uvesti odgovarajuće mjere.

Proljev povezan s *Clostridium difficile*

Proljev uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile* (CDAD, od engl. *Clostridium difficile* associated diarrhea) prijavljen je kod primjene skoro svih antibiotskih lijekova, uključujući azitromicin, a po ozbiljnosti se može kretati od blagog proljeva do smrtonosnog kolitisa. Liječenje antibiotskim lijekovima mijenja normalnu floru crijeva, što dovodi do bujanja *C. difficile*.

C. difficile proizvodi toksine A i B koji doprinose razvoju proljeva povezanog s *Clostridium difficile* (CDAD). Hipertoksini koje proizvode sojevi *C. difficile* uzrokuju povećani morbiditet i mortalitet jer te infekcije mogu biti otporne na antimikrobnu terapiju i mogu zahtijevati kolektomiju. Proljev povezan s *C. difficile* (CDAD) mora se uzeti u obzir kod svih bolesnika s proljevom nakon antibiotske terapije. Potrebna je pažljiva anamneza jer je primijećeno da se CDAD pojavljuje više od dva mjeseca nakon

primjene antibiotičkih lijekova.

Pseudomembranozni kolitis

Kod primjene makrolidnih antibiotika prijavljen je pseudomembranozni kolitis. Ovu dijagnozu treba uzeti u obzir kod bolesnika kod kojih je došlo do proljeva nakon početka liječenja ili unutar približno 3 tjedna liječenja azitromicinom. Ukoliko bi pseudomembranozni kolitis trebao biti izazvan Azibiot filmom obloženim tabletama, antiperistaltici su kontraindicirani.

Križna rezistencija

Zbog postojeće križne rezistencije između Gram-pozitivnih sojeva rezistentnih na eritromicin i većine stafilokoknih sojeva otpornih na meticilin, Azibiot filmom obložene tablete ne smiju se uzimati u tim slučajevima. U obzir treba uzeti regionalnu rezistenciju na azitromicin i druge antibiotike.

Oštećena funkcija bubrega

Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR < 10 ml/min), zabilježen je porast sistemske izloženosti azitromicinu za 33% (vidjeti odjeljak 5.2).

Teške infekcije

Azitromicin nije prikladan za liječenje teških infekcija kod kojih je brzo potrebna visoka koncentracija antibiotika u krvi.

Dugotrajna primjena

Ne postoji iskustvo u odnosu na sigurnost i djelotvornost dugotrajne primjene azitromicina za gore spomenute indikacije. U slučaju infekcija koje su se brzo vratile, potrebno je razmotriti liječenje drugim antibiotikom.

Faringitis/tonzilitis

Azitromicin nije lijek prvog izbora za liječenje faringitisa i tonzilitisa uzrokovanog bakterijom *Streptococcus pyogenes*. Za te indikacije te za profilaksu akutne reumatske groznice, penicilin je lijek prvog izbora.

Sinusitis

Azitromicin često nije lijek prvog izbora za liječenje sinusitisa.

Akutni otitis media

Azitromicin često nije lijek prvog izbora za liječenje akutnog otitisa media.

Inficirane rane od opekline:

Azitromicin nije indiciran za liječenje inficiranih rana od opekline.

Spolno prenosive bolesti:

U slučaju spolno prenosivih bolesti potrebno je isključiti istovremenu infekciju uzrokovanu bakterijom *T. pallidum*.

Neurološke ili psihijatrijske bolesti:

Azitromicin treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s neurološkim ili psihijatrijskim poremećajima.

Preosjetljivost

Kao i kod eritromicina i drugih makrolida, rijetki slučajevi ozbiljnih alergijskih reakcija, uključujući angioedem i anafilaksu (rijetko fatalnih), dermatološke reakcije, uključujući generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN, rijetko fatalno) i reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS) su prijavljene. Neke od tih reakcija rezultirale su ponavljanjem simptoma te su zahtijevale duži period promatranja i liječenja.

Pojavi li se alergijska reakcija, potrebno je prekinuti davanje lijeka i uvesti odgovarajuće liječenje. Liječnici bi trebali biti svjesni da može doći do ponovnog pojavljivanja alergijskih simptoma kad se prekine simptomatska terapija.

Ergot alkaloidi i azitromicin

Kod bolesnika koji primaju derivate ergot alkaloida uz istovremeno davanje nekih makrolidnih antibiotika, ubrzano je došlo do ergotizma. Ne postoje podaci o mogućnosti interakcije između derivata ergot alkaloida i azitromicina. Ipak, zbog teoretske mogućnosti ergotizma, ne smiju se istovremeno davati azitromicin i derivati ergot alkaloida (vidjeti odjeljak 4.5).

Produženje QT-intervala

Produžena srčana repolarizacija i produljen QT-interval koji su nosioci rizika za razvoj srčane aritmije i torsades de pointes, zabilježeni su kod liječenja drugim makrolidnim antibioticima uključujući azitromicin (vidjeti odjeljak 4.8). Pri procjeni rizika i koristi azitromicina za rizične skupine mora se uzeti u obzir rizik od produljenja QT intervala jer može dovesti do srčanog udara (ponekad sa smrtnim ishodom).

Rizične grupe uključuju:

- s kongenitalnim ili dokazanim produženjem QT-intervala
- koji se istovremeno liječe drugim lijekovima za koje se zna da produžuju QT-interval, kao što su antiaritmici klase IA (kinidin i prokainamid) i klase III (dofetilid, amiodaron i sotalol), cisaprid i terfenadin; antipsihotički lijekovi kao što je citalopram; fluorokinoloni kao što su moksifloksacin i levofloksacin i hidroksihlorokin
- s poremećajem elektrolita, osobito u slučaju hipokalijemije i hipomagnezemije
- s klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom
- Žene i starije osobe s postojećim proaritmijama.

Miastenija gravis

Pogoršanja simptoma miastenije gravis i ponovni napadaj sindroma miastenije zabilježeno je kod bolesnika koji su liječeni azitromicinom (vidjeti odjeljak 4.8).

Posebne informacije o nekim sastojcima lijeka

Filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom na galaktozu, Lappovim oblikom smanjene aktivnosti laktaze ili malapsorpcijom glukoze/galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antacidi.

Antacidi u obliku mineralnih soli ne smiju se davati zajedno s Azibiot filmom obloženim tabletama, budući da je u jednom ispitivanju vršna koncentracija azitromicina u serumu reducirana i do 24%. Stoga bi trebao postojati interval od 2 do 3 sata između primjene mineralnih antacida i azitromicina. Međutim, opseg apsorpcije (parametar: AUC) nije bio snižen.

Cimetidin: U farmakokinetičkoj studiji u kojoj su istraživani učinci jednokratne doze cimetidina, davane 2 sata prije davanja azitromicina, na farmakokinetiku azitromicina, nisu primijećene promjene farmakokinetike azitromicina.

Cetirizin:

Kod zdravih dobrovoljaca, istovremeno davanje azitromicina prema 5-dnevnom režimu davanja uz cetirizin 20 mg nije u stanju ravnoteže dovelo do farmakokinetičke interakcije niti do signifikantnih promjena QT-intervala.

Iako do sada nisu provedena odgovarajuća promatranja, ne može se isključiti vazokonstriktivni učinak s cirkulacijskim poremećajima, osobito na prstima ruku i nogu, tokom istovremene primjene Azibiot filmom obloženih tableta i dihidroergotamina ili nehidrogeniranih ergot alkaloida.

Iz sigurnosnih razloga ne preporučuje se istovremena primjena azitromicina i derivata ergot alkaloida (vidjeti odjeljak 4.4).

Virostatiki

Nema odgovarajućih dostupnih podataka o interakcijama s antiviralnim lijekovima uz prilagodbu na preporučene doze. Sljedeći lijekovi su ispitivani:

Zidovudin: Jednokratna doza od 1000 mg i višekratne doze od 1200 mg ili 600 mg azitromicina pokazale su mali učinak na plazmatsku farmakokinetiku i urinarnu ekskreciju zidovudina i njegovih glukuronidnih metabolita. Međutim, davanje azitromicina povećava koncentracije fosforiliranog zidovudina, klinički aktivnog metabolita, u mononuklearnim stanicama periferne krvi. Iako je klinička važnost te činjenice nejasna, ona može biti korisna za bolesnika.

Didanozin (Dideoksinozin): Istovremeno davanje 1200 mg/dan azitromicina i 400 mg/dan didanozina kod šestoro HIV-pozitivnih osoba nije utjecalo na farmakokinetiku didanozina u komparaciji s placebom.

Rifabutin: Istovremena primjena azitromicina i rifabutina nije utjecala na serumske koncentracije obaju lijekova.

Kod osoba koje su se istovremeno liječile azitromicinom i rifabutinom opažena je neutropenija. Iako je neutropenija povezana s primjenom rifabutina, uzročna povezanost u kombinaciji s azitromicinom nije utvrđena (vidjeti odjeljak 4.8).

Digoksin i kolhicin: Istovremeno davanje makrolidnih antibiotika, uključujući azitromicin, i supstrata P-glikoproteina kao što je digoksin i kolhicin rezultiralo je, prema izvještaju, povećanim serumskim razinama supstrata P-glikoproteina. Stoga je kod istovremenog davanja azitromicina i P-glikoprotein supstrata, kao što je digoksin, potrebno uzeti u obzir mogućnost povećanih serumskih koncentracija digoksina. Potrebno je kliničko praćenje, a moguće i praćenje nivoa digoksina u serumu, tokom liječenja azitromicinom i nakon njegovog prekida.

Azitromicin ne pokazuje značajnu interakciju s jetrenim sustavom citokrom P450. Ne smatra se da je podvrgnut farmakokinetičkim interakcijama lijeka, što je vidljivo kod eritromicina i drugih makrolida. Kod primjene azitromicina ne dolazi do indukcije jetrenog citokroma P450 ili inaktivacije pomoću citokromskog metaboličkog kompleksa. Sljedeći lijekovi koji se metaboliziraju pomoću citokroma P450 nisu pokazali značajne interakcije s azitromicinom u kliničkim ispitivanjima: atorvastatin, karbamazepin, efavirenz, flukonazol, indinavir, metilprednizolon, midazolam, sildenafil, triazolam, trimetoprim/sulfametoksazol. Ipak, potreban je oprez kad se ovi lijekovi istovremeno primjenjuju s azitromicinom.

Atorvastatin: Istovremena primjena atorvastatina (10 mg dnevno) i azitromicina (500 mg dnevno) nije dovela do promjene plazmatskih koncentracija atorvastatina (temeljem analize inhibicije HMG CoA reduktaze). Međutim, u postmarketinškom razdoblju su prijavljeni slučajevi rhabdmiolize kod pacijenata koji su istovremeno primali azitromicin i statine.

Teofilin

Niti farmakokinetička niti klinička ispitivanja s azitromicinom nisu ukazala na neke interakcije s teofilinom. Ipak, budući da su opisane interakcije između teofilina i nekih makrolida, preporučuje se oprez i praćenje tipičnih znakova povišene razine teofilina kad se azitromicin i derivati teofilina primjenjuju istovremeno.

Oralni antikoagulansi tipa kumarina: U farmakokinetičkom ispitivanju interakcije, azitromicin nije promijenio antikoagulantni učinak jednokratne doze od 15 mg varfarina koja je davana zdravim dobrovoljcima. Postoje izvještaji iz razdoblja nakon stavljanja lijeka na tržište o pojačanom antikoagulantnom djelovanju azitromicina kod istovremene primjene antikoagulansa kumarinskog tipa. Iako uzročna povezanost nije ustanovljena, kad se azitromicin primjenjuje kod bolesnika koji primaju antikoagulanse kumarinskog tipa potrebno je učestalo praćenje protrombinskog vremena.

Ciklosporin: U farmakokinetičkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, primijenjena je oralna doza azitromicina od 500 mg/dnevno kroz 3 dana, a zatim je davana jednokratna oralna doza ciklosporina od 10 mg/kg, što je rezultiralo signifikantnim porastom C_{max} i AUC_{0-5} . Stoga je potreban oprez prije istovremene primjene ovih lijekova. Ako je istovremeno davanje tih lijekova nužno, razine ciklosporina treba pratiti i u skladu s time prilagođavati dozu.

Terfenadin: Izvještaji farmakokinetičkih ispitivanja ne ukazuju na interakciju između azitromicina i terfenadina. Prijavljeni su rijetki slučajevi kod kojih se mogućnost takve interakcije nije mogla posve isključiti; međutim, nije bilo specifičnog dokaza da se takva interakcija zaista pojavila. Azitromicin treba primjenjivati s oprezom u kombinaciji s terfenadinom.

Drugi antibiotici

Potrebno je imati u vidu moguću križnu rezistenciju između azitromicina i makrolidnih antibiotika (kao što je eritromicin), kao i linkomicina te klindamicina. Stoga se ne preporučuje istovremena primjena više preparata iz te skupine lijekova.

Supstance koje produžuju QT-interval

Azitromicin se ne smije istovremeno primjenjivati s drugim aktivnim supstancama koje produžuju QT-interval (vidjeti odjeljak 4.4).

Nelfinavir: Istovremena primjena azitromicina (1200 mg) i nelfinavira u stanju ravnoteže (750 mg tri puta dnevno) rezultirala je povećanim koncentracijama azitromicina. Nisu primijećene klinički značajne nuspojave te stoga nije potrebno prilagođavanje doze.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni azitromicina kod trudnih žena. U ispitivanjima toksičnosti na reprodukciju kod životinja, azitromicin je prolazio kroz placentu, međutim, teratogeni učinci nisu bili primijećeni (vidjeti odjeljak 5.3). Sigurnost azitromicina nije utvrđena s obzirom na primjenu aktivne supstance tokom trudnoće. Stoga se azitromicin smije davati tokom trudnoće samo ako dobrobit premašuje rizik.

Dojenje

Ograničeni objavljeni podaci pokazuju da se azitromicin izlučuje u majčino mlijeko, s najvišim medijanom procijenjene doze od 0,1 do 0,7 mg/kg/dan. Nisu primijećeni ozbiljni štetni učinci azitromicina na dojenju djece. Mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti ili prekinuti terapiju azitromicinom. Treba uzeti u obzir i korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu. Između ostalog, kod dojene djece se može pojaviti proljev, gljivična infekcija sluznice i senzitivizacija.

Plodnost

U ispitivanjima utjecaja na plodnost kod štakora, zabilježena je smanjena stopa trudnoća nakon primjene azitromicina. Važnost ovog otkrića je kod ljudi nepoznata.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Ne postoje dokazi koji bi ukazivali da azitromicin može utjecati na bolesnikovu sposobnost za upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama.

4.8 Nuspojave

Donja tablica navodi nuspojave koje su primijećene tokom kliničkih ispitivanja i postmarketinškog nadzora, a prikazane su prema organskim sistemima i učestalosti. Skupine prema učestalosti su definirane primjenjujući sljedeću konvenciju:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Manje često ($1/1000$ do $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10.000$)
- Nepoznato (ne može se odrediti iz raspoloživih podataka)

Unutar svake skupine prema učestalosti, nuspojave su navedene u nizu prema padajućoj ozbiljnosti.

Nuspojave, koje su moguće ili vjerojatno povezane s azitromicinom, na temelju kliničkih ispitivanja i postmarketinškog nadzora:

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			kandidijaza, vaginalna infekcija, pneumonija, gljivična infekcija, bakterijska infekcija, faringitis, gastroenteritis, respiratorni poremećaj, rinitis, oralna kandidijaza			Pseudomembranski kolitis (vidjeti odjeljak 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sistema			leukopenija, neutropenija, eozinofilija			trombocitopenija, hemolitička anemija

Poremećaji imunosnog sistema			angioedem, preosjetljivost			teške (ponekad opasne za život) anafilaktičke reakcije (npr. anafilaktički šok) (vidjeti odjeljak 4.4)
Poremećaji metabolizma i prehrane			anoreksija			
Psihijatrijski poremećaji			nervoza, nesanica	agitacija		agresija, anksioznost, delirij, halucinacija
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja	omaglica, somnolencija, disgeuzija, parestezija			sinkopa, konvulzija, hipoestezija, psihomotorička hiperaktivnost, anozmija, ageuzija, parozmija, miastenija gravis (vidjeti odjeljak 4.4)
Poremećaji oka			oštećenje funkcije vida			
Poremećaji uha i labirinta			poremećaj sluha, vrtoglavica			Oštećenje slušne funkcije uključujući gluhoću i/ili tinitus
Srčani poremećaji			palpitacije			torsades de pointes (vidjeti odjeljak 4.4), aritmija (vidjeti odjeljak 4.4) uključujući ventrikularnu tahikardiju, produženom QT-interval u elektrokardiogramu (vidjeti odjeljak 4.4)
Krvožilni poremećaji			valunzi			hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			dispneja, epistaksa			
	proljev	povraćanje	zatvor,			pankreatitis,

**Odobreno
ALMBIH
9.11.2023.**

Gastrointestinalni poremećaji		, bol u trbuhu, mučnina	flatulencija, dispepsija, gastritis, disfagija, abdominalna distenzija, suha usta, bljuvanje, ulceracija u ustima, hipersekrecija slina			diskoloracija jezika
Hepatobilijarni poremećaji				nenormalna funkcija jetre, kolestatska žutica		zatajenje jetre (koje rijetko dovodi do smrti) (vidjeti odjeljak 4.4), fulminantni hepatitis, nekroza jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip, urtikarija, dermatitis, suha koža, hiperhidroza	reakcija preosjetljivosti, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)		Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			osteoartritis, mialgija, bol u leđima, bol u vratu			artralgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			dizurija, bol u bubregu			akutno bubrežno zatajenje, intersticijalni nefritis
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			metroragija, poremećaji testisa			
Opšti poremećaji i stanje na mjestu davanja			edem, astenija, slabost, umor, edem lica, bol u prsima, pireksija, bol, periferni edem			
Pretrage		smanjeni broj	povišene vrijednosti			

		limfocita, povećani broj eozinofila, smanjena razina bikarbonata u krvi, povećan broj bazofila, povećan broj monocita, povećan broj neutrofila	aspartat aminotransferaza, povišene vrijednosti alanin aminotransferaza povećana razina bilirubina u krvi, povišena razina uree u krvi, povišena razina kreatinina u krvi, nenormalna vrijednost kalija u krvi, povišena razina alkalne fosfataze u krvi, povišena razina hlorida, povišena razina glukoze, povećan broj krvnih pločica, sniženi hematokrit, povećana razina bikarbonata, nenormalna vrijednost natrija			
--	--	--	---	--	--	--

Nuspojave koje su moguće ili vjerojatno povezane s profilaksom i liječenjem infekcije bakterijom Mycobacterium Avium Complex, na temelju kliničkih ispitivanja i postmarketinškog nadziranja. Ove nuspojave se razlikuju od prijavljenih kod formulacija s trenutnim ili produljenim oslobađanjem, kako po vrsti tako i po učestalosti:

	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Manje često (≥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, tinitis
Srčani poremećaji			palpitacije
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja, bol u abdomenu, mučnina, flatulencija, nelagoda u abdomenu, rijetka stolica		
Poremećaji jetre i žuči			hepatitis
Poremećaji kože		osip,	Stevens-Johnsonov

Odobreno
ALMBIH
9.11.2023.

i potkožnog tkiva		svrbež	sindrom, reakcija preosjetljivosti
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i mekog tkiva		artralgija	
Opšti poremećaji i stanje na mjestu davanja		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 lijekadirektno 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

Nepoželjni događaji, do kojih je došlo kod viših doza od preporučenih, bili su slični onima koji su opaženi kod normalnih doza.

Simptomi

Tipični simptomi predoziranja s makrolidnim antibioticima uključuju gubitak sluha, jaku mučninu, povraćanje i proljev.

Postupanje

U slučaju predoziranja, indicirana je primjena aktivnog ugljena te kao neophodni su indicirani simptomatski i suportivni postupci.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapeutska skupina: Antibakterijski lijekovi za sistemnu primjenu, makrolidni antibiotici, ATC šifra: JO1FA10.

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja azitromicina temelji se na inhibiciji biosinteze proteina vezanjem na 50S podjedinicu ribosoma bakterije, što obično dovodi do bakteriostatskog učinka.

Odnos farmakokinetika/farmakodinamika:

Za azitromicin je omjer AUC/MIC glavni PK/PD parametar koji najbolje korelira s djelotvornošću azitromicina.

Mehanizam rezistencije:

- Rezistencija na azitromicin može nastati zbog sljedećih mehanizama:
- Efluks: rezistencija može biti prouzročena povećanjem broja efluks pumpi u citoplazmi membrane, čime su pogođeni samo 14- i 15-člani makrolidi (M fenotip).
- Promjena ciljne strukture: metilacija 23S-rRNS smanjuje afinitet za mjesta vezivanja na ribosomu, što dovodi do rezistencije na makrolide (M), linkozamide (L) i skupinu streptogramina B (S_B) (MLS_B fenotip).
- Enzimatska inaktivacija makrolida je tek od neznatne kliničke važnosti.

Kod fenotipa M postoji kompletna križna rezistencija između azitromicina i klaritromicina, eritromicina i roksitromicina. Kod MLS_B fenotipa postoji dodatna križna rezistencija na klindamicin i streptogramin B. Postoji djelomična križna rezistencija na 16-člani makrolid spiramicin.

Granične koncentracije

Testiranje azitromicina vrši se koristeći uobičajene dilucijske serije. Za osjetljive i rezistentne mikroorganizme ustanovljene su sljedeće minimalne inhibitorne koncentracije:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing/ Europsko Povjerenstvo za testiranje osjetljivosti na antimikrobne spojeve) (v. 11.0)

Uzročnik	MIC granična koncentracija (mg/L)	
	Osjetljiv (mg/L)	Otporan (mg/L)
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (Skupina A, B, C, G) ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ²	≤ 0,1	> 0,1

¹ Eritromicin se može koristiti kao test tvar za otkrivanje osjetljivosti na azitromicin..

² Azitromicin se uvijek koristi u kombinaciji s drugim učinkovitim antibiotikom. Prelomna tačka temelji se na epidemiološkoj graničnoj vrijednosti (ECOFF) koja razlikuje izolate divljeg tipa od onih sa smanjenom osjetljivošću.

Osjetljivost

Rasprostranjenost stečene rezistencije može varirati geografski i s vremenom za odabrane sojeve, pa su zato poželjne lokalne informacije o rezistenciji, osobito kod liječenja teških infekcija. Kada je potrebno, treba zatražiti savjet stručnjaka kada je lokalna rasprostranjenost rezistencije takva da je korist lijeka barem kod nekih tipova infekcija upitna.

Tablica osjetljivosti

Obično osjetljive vrste
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Mycobacterium avium</i> ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Drugi mikroorganizmi
<i>Chlamydia pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Vrste kod kojih stečena otpornost može biti teškoća
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljivi na meticilin)
<i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentni na meticilin)*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Inherentno otporni organizmi
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Escherichia coli.
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa

° ° U vrijeme objavljivanja nije bilo današnjih podataka. U primarnoj literaturi se pretpostavlja standard djelovanja i smjernice za liječenje prema osjetljivosti.

^{1 1} Stopa rezistencije u nekim ispitivanjima $\geq 10\%$.

⁺ ⁺ Stopa rezistencije veća od 50 % u najmanje jednoj regiji unutar EU.

Pedijatrijska populacija

Nakon procjene studija provedenih u djece, uporaba azitromicina se ne preporučuje za liječenje malarije, niti kao monoterapija niti u kombinaciji s lijekovima na bazi klorokina ili artemisinina, jer neinferiornost u odnosu na lijekove protiv malarije koji se preporučuju u liječenju nekomplikirane malarije nije uspostavljena.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Vršne koncentracije u plazmi dostižu se 2 do 3 sata nakon uzimanja lijeka. Terminalno plazmatsko poluvrijeme eliminacije blisko odražava poluvrijeme eliminacije iz tkiva te iznosi 2 do 4 dana. Kod starijih bolesnika (>65 godina), opažena je malo veća vrijednost AUC nakon 5-tog dana liječenja nego kod osoba mlađih od 40 godina. Klinički značaj je tako mali da prilagodba doze nije potrebna.

U pokusima na životinjama opažena je visoka koncentracija azitromicina u fagocitima, dok su veće koncentracije bile oslobođene tokom aktivne fagocitoze u eksperimentalnim ispitivanjima nego u fagocitima koji nisu stimulirani. Kod životinjskih modela ova pojava je rezultirala višim koncentracijama azitromicina na mjestu infekcije.

Nelinearnost

Podaci ispitivanja ukazuju na nelinearnu farmakokinetiku azitromicina u terapijskim područjima.

Distribucija

Azitromicin postiže do 50 puta veće koncentracije u tkivima nego u plazmi, što je jasni pokazatelj velikog afiniteta za tkiva. U ciljnim tkivima, kao što su pluća, tonzile i prostata, koncentracije iznad MIC₉₀ za očekivane patogene zabilježene su nakon jednokratne doze od 500 mg.

Vežanje azitromicina na serumske bjelancevine je ovisno o koncentraciji te iznosi 12% kod 0,5 µg azitromicina/ml seruma i 52% kod 0,05 µg azitromicina/ml seruma. Srednji volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{Vss}) iznosi 31,1 l/kg.

Biotransformacija i eliminacija

U ispitivanju višestruke doze na 12 subjekata koji su dnevno primali 1-satnu infuziju od 500 mg azitromicina (koncentracija 1 mg/ml) više od 5 dana, količina izlučena u mokraći za više od 24 sata iznosila je približno 11% nakon prve doze i 14% nakon pete doze. Ove vrijednosti su bile veće od prijavljenih vrijednosti nakon oralne primjene azitromicina (6% izlučeno nepromijenjeno u mokraći). Približno 12% intravenozno primijenjene doze azitromicina izluči se nepromijenjeno unutar 3 dana, većinom tokom prvih 24 sata. Nakon oralne primjene, azitromicin se izluči uglavnom nepromijenjen putem žuči. U žuči su pronađene veoma visoke koncentracije nepromijenjenog azitromicina, kao i 10 metabolita koji su nastali N- i O-demetilacijom, hidroksilacijom dezozamina i aglikonskog prstena te cijepanjem kladinoznog konjugata. Odgovarajuća ispitivanja ukazuju da su metaboliti bez značaja za antimikrobnu aktivnost azitromicina.

Odnos farmakokinetika/farmakodinamika

Kod bolesnika s pneumonijom stečenom u zajednici, koji su dnevno primali 1-satnu intravenoznu infuziju od 500 mg azitromicina uz koncentraciju od 2 mg/ml preko 2 do 5 dana, srednja C_{max} iznosila je 3,63 ± 1,60 µg/ml, a AUC₂₄ 9,60 ± 4,80 µg x h/ml.

Kod subjekata koji su primali 3-satnu intravenoznu infuziju od 500 mg azitromicina uz koncentraciju od 1 mg/ml, srednja C_{max} i AUC₂₄ vrijednosti bile su 1,14 ± 0,14 µg/ml odnosno 8,03 ± 0,86 µg x h/ml.

Farmakokinetika kod posebnih populacija:

Oštećena funkcija bubrega

Kod bolesnika sa stupnjem glomerularne filtracije od 10 do 80 ml/min, farmakokinetički parametri su bili nepromijenjeni nakon jednokratne oralne doze od 1 g azitromicina. Kod bolesnika sa stupnjem glomerularne filtracije od < 10 ml/min, postojale su statistički signifikantne razlike u AUC₀₋₁₂₀ (8,8 µg x h/ml prema 11,7 µg x h/ml), C_{max} (1,0 µg/ml prema 1,6 µg/ml) i CL_r (2,3 ml/min/kg prema 0,2 ml/min/kg) u usporedbi s bolesnicima kod kojih je funkcija bubrega normalna.

Insuficijencija jetre

Kod bolesnika s blagim (Child-Pugh A razred) do umjerenim (Child-Pugh B razred) oštećenjem jetrene funkcije nema dokaza za promijenjenu farmakokinetiku azitromicina u serumu u komparaciji s bolesnicima kod kojih je funkcija jetre normalna. Kod tih bolesnika čini se da je povećano izlučivanje azitromicina mokraćom, možda kako bi se nadomjestio smanjeni jetreni klirens.

Bioraspoloživost

Azitromicin se distribuira širom tijela nakon oralne primjene; srednja bioraspoloživost iznosi približno 37%. U otvorenom, randomiziranom, križanom ispitivanju s 500 mg azitromicina primijenjenog kao 250 mg filmom obložene tablete u komparaciji s 250 mg kapsule kod 36 zdravih muškaraca zabilježeni su ovi rezultati:

	250 mg filmom obložene tablete	250 mg tvrde kapsule
Vršna koncentracija u plazmi (C _{max}) (µg/ml), [CV]	0,51 [41,0%] 0,48* [48,6%]	0,48 [39,7%] 0,45* [50,0%]
Vrijeme potrebno za vršnu koncentraciju u plazmi (t _{max}) (h), [CV]	2,2 [40,3%]	2,1 [37,0%]
Površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC ₀₋₇₂) (µg x h/ml), [CV]	4,26 [27,8%] 4,12* [18,4%]	4,06 [29,5%] 3,91* [21,7%]

* logaritamski prosjek

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Fosfolipidoza (unutarstanično nakupljanje fosfolipida) je opažena u različitim tkivima (npr. oko, dorzalni bazalni ganglij, jetra, mokraćni mjehur, bubrezi, slezena i/ili gušterača) miševa, štakora i pasa nakon primjene visokih doza azitromicina. Fosfolipidoza je zabilježena u sličnom obimu u tkivima štakora i pasa u neonatalnom razdoblju. Pokazalo se da je učinak reverzibilan nakon prekida davanja azitromicina. Važnost tih opažanja za kliničke okolnosti je nepoznat.

Elektrofiziološka istraživanja su pokazala da azitromicin produljuje QT-interval.

Karcinogeni potencijal:

Kronična ispitivanja na životinjama kako bi se ocijenio karcinogeni potencijal nisu provedena jer je lijek indiciran samo za kratkotrajno liječenje. U drugim ispitivanjima nisu primijećeni znakovi koji bi ukazivali na karcinogeno djelovanje.

Mutageni potencijal:

Nema dokaza o potencijalu za genetičke i kromosomalne mutacije u *in vivo* i *in vitro* testnim modelima.

Toksičnost na reprodukciju:

U ispitivanjima embriotoksičnih učinaka azitromicina na miševima i štakorima nisu primijećeni teratogeni učinci. Kod štakora je doza azitromicina od 100 i 200 mg/kg tjelesne težine/dan dovela do blagog zaostajanja osifikacije fetusa i majčinog prirasta težine. U peri- i postnatalnim ispitivanjima na štakorima primijećena je blaga retardacija nakon liječenja azitromicinom dozom od 50 mg/kg/dan i većom (zaostajanje u fizičkom razvoju i refleksnom ponašanju).

U neonatalnim ispitivanjima, štakori i psi nisu pokazali veću osjetljivost na azitromicin nego odrasle životinje dotične vrste.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Odobreno
ALMBIH
9.11.2023.

- *jezgra tablete:*
preželatinirani škrob
krospovidon
bezvodni kalcij hidrogensulfat
natrij laurilsulfat
magnezij stearat (E572)
- *film-ovojnica:*
hipromeloza (E464)
titan dioksid (E171)
laktoza monohidrat
triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3 Rok trajanja

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Blister (Al-folija/PVC-folija): 3 filmom obložene tablete po 500 mg (1 blister po 3 tablete), u kutiji.

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

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija
KRKA Polska Sp. z o.o., Ul. Równoległa 5, 02-235 Varšava, Poljska

Ime i adresa nositelja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka

KRKA FARMA d.o.o., Sarajevo, Džemala Bijedića 125A, Sarajevo, BiH

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

Azibiot 500 mg filmom obložena tableta: 04-07.3-2-5303/21 od 28.07.2022.

Datum revizije Sažetka karakteristika lijeka:

09.11.2023.g.

**Odobreno
ALMBIH
9.11.2023.**