

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Azibiot 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 500 mg azitromicina u obliku azitromicindihidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

- laktoza: 2,85 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele, ovalne filmom obložene tablete, s urezom.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Azibiot je indiciran za liječenje sljedećih infekcija, kada je poznato ili je vjerojatno da su one izazvane s jednim ili više mikroorganizama osjetljivih na azitromicin (vidjeti dio 4.4 i 5.1):

- bronhitis
- izvanbolnički stečena pneumonija
- sinusitis
- faringitis/tonzilitis (vidjeti dio 4.4. u vezi streptokoknih infekcija)
- akutni otitis media
- infekcije kože i mekog tkiva
- nekomplikirane infekcije spolnih organa koje je uzrokovala s *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoeae* (ne uključujući multirezistentne sojeve)

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o primjerenoj uporabi antibiotika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Ukupna doza azitromicina je 1500 mg, što se daje tijekom 3 dana (500 mg jedanput na dan). Alternativno, ista ukupna doza (1500 mg) može se dati tijekom 5 dana, i to 500 mg prvi dan a zatim 250 mg od drugog do petog dana (polovica tablete od 500 mg).

U liječenju upale pluća učinkovitost azitromicina odgovarajuće je dokumentirana primjenom petodnevnog režima. U većini slučajeva čini se da je primjena trodnevnog režima terapije dovoljna.

U liječenju nekomplikiranih infekcija spolnih organa koje je uzrokovala *Chlamydia trachomatis* daje se jednokratna doza od 1000 mg.

Za osjetljivu *Neisseria gonorrhoeae*, preporučena doza je 1000 mg ili 2000 mg azitromicina u kombinaciji s 250 mg ili 500 mg ceftriaksona u skladu s lokalnim kliničkim smjernicama za liječenje. Za bolesnike koji su alergični na penicilin i/ili cefalosporine, propisivači trebaju slijediti lokalne smjernice za liječenje.

Pedijatrijska populacija

Azibiot 500 mg filmom obložene tablete nisu pogodne za djecu čija je tjelesna težina manja od 45 kg. Drugi dozirni oblici dostupni su za ovu skupinu bolesnika.

Azibiot 500 mg filmom obložene tablete pogodne su samo za djecu težu od 45 kg u kojih se može primijeniti doza za odrasle.

Starije osobe

Ista doza koja se primjenjuje u odraslih bolesnika, primjenjuje se i u starijih. Budući da stariji bolesnici mogu imati predispoziciju za srčane aritmije, potreban je poseban oprez zbog rizika od razvoja srčane aritmije i tahikardije *torsade de pointes* (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici s zatajenjem bubrega

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 10 – 80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze. Potreban je oprez pri primjeni azitromicina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Bolesnici sa zatajenjem jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili srednjim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Budući da se azitromicin metabolizira u jetri i izlučuje putem žuči, lijek se ne smije davati bolesnicima s teškom bolesti jetre. U tih bolesnika nisu provedena ispitivanja liječenja azitromicinom (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Azibiot 500 mg filmom obložene tablete uzimaju se jedanput na dan, u slučaju trodnevne terapije.

U slučaju petodnevne terapije, tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Azibiot 500 mg filmom obložene tablete mogu se uzimati neovisno o jelu.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Azitromicin tablete su kontraindicirane u bolesnika preosjetljivih na azitromicin, eritromicin, na bilo koji makrolidni ili ketolidni antibiotik te na bilo koji sastojak lijeka naveden u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Kao i u slučaju eritromicina i drugih makrolida, rijetko su zabilježene ozbiljne alergijske reakcije, uključujući angioneurotski edem i anafilaksiju (rijetko smrtonosne), dermatološke reakcije uključujući akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) (rijetko sa smrtnim ishodom) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). Neke od tih reakcija na azitromicin dovele su do rekurentnih simptoma i zahtijevale dulje razdoblje promatranja i liječenja. Ako se pojavi alergijska reakcija, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka i uvesti odgovarajuću terapiju. Liječnici bi trebali biti svjesni da se simptomi alergije mogu ponovno pojaviti nakon prekida simptomatske terapije.

Hepatotoksičnost

Budući da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, potrebno ga je primjenjivati s oprezom u bolesnika sa značajnom bolešću jetre. Pri primjeni azitromicina zabilježeni su i slučajevi fulminantnog hepatitisa, kolestatske žutice, jetrene nekroze i zatajenja jetre, od kojih su neki bili smrtonosni (vidjeti dio 4.8.). Neki su bolesnici imali postojeću bolest jetre ili su uzimali druge hepatotoksične lijekove. U slučaju pojave znakova i simptoma poremećaja jetre, poput astenije koja se brzo razvija popraćene žuticom, tamnom mokraćom, sklonošću krvarenju ili hepatičkom encefalopatijom, potrebno je odmah napraviti testove funkcije jetre. Potrebno je prekinuti primjenu azitromicina, ako je nastao poremećaj jetre.

Derivati ergotamina i azitromicin

U bolesnika koji primaju derivate ergotamina (rašene glavice), ergotizam je ubrzan istodobnom primjenom nekih makrolidnih antibiotika. Ne postoje podaci koji se odnose na mogućnost interakcije između ergotamina i azitromicina. Međutim, budući da postoji teoretska mogućnost ergotizma, azitromicin i derivati ergotamina ne smiju se primjenjivati istodobno (vidjeti dio 4.5.).

Oslabljena funkcija bubrega

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 10 ml/min) zabilježeno je povećanje od 33% u sustavnoj izloženosti azitromicinu (vidjeti dio 5.2. Farmakokinetička svojstva).

Superinfekcije

Kao i u slučaju drugih antibiotika, preporučuje se promatranje radi uočavanja znakova superinfekcije neosjetljivim organizmima, uključujući i gljivice. Ako se dogodi superinfekcija, možda će biti potreban prekid liječenja lijekom Azibiot i uvođenje odgovarajućih mjera.

Unakrsna rezistencija

Zbog unakrsne rezistencije s Gram-pozitivnim sojevima rezistentnim na eritromicin i većinom sojeva stafilokoka rezistentnih na meticilin, tablete Azibiot ne smiju se uzimati u tim slučajevima. Treba uzeti u obzir regionalnu rezistenciju na azitromicin i druge antibiotike.

Teške infekcije

Azibiot filmom obložene tablete nisu prikladne za liječenje teških infekcija kod kojih se mora brzo postići visoka koncentracija antibiotika u krvi.

Dugotrajna primjena

Nema iskustava vezanih uz sigurnost ili djelotvornost dugotrajne primjene azitromicina u gore navedenim indikacijama. Za brzo ponavljajuće infekcije potrebno je razmotriti liječenje drugim antibiotikom.

Infantilna hipertrofična pilorična stenoza (engl. Infantile hypertrophic pyloric stenosis, IHPS)

Nakon primjene azitromicina u novorođenčadi (liječenje do 42. dana života), zabilježena je infantilna hipertrofična pilorična stenoza. Roditelje i njegovatelje treba obavijestiti da se jave liječniku ako dođe do povraćanja ili razdražljivosti hranjenjem.

Proljev povezan s Clostridium difficile

Proljev povezan s organizmom *Clostridium difficile* (CDAD, engl. *Clostridium difficile-associated disease*), zabilježen je pri primjeni gotovo svih antibiotika, uključujući i azitromicin, a po težini može varirati od blagog proljeva do smrtonosnog kolitisa. Liječenje antibioticima mijenja normalnu floru debelog crijeva dovodeći do pretjeranog rasta organizma *C. difficile*.

C. difficile proizvodi toksine A i B koji pridonose razvoju proljeva. 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 u svih bolesnika s proljevom nakon primjene antibiotika. Nužno je pažljivo uzeti anamnezu jer je pojava proljeva povezanog s *Clostridium difficile* zabilježena i više od dva mjeseca nakon primjene antibiotika.

Pseudomembranozni kolitis

Pojava pseudomembranoznog kolitisa zabilježena je nakon primjene makrolidnih antibiotika. Stoga, ovu dijagnozu treba uzeti u obzir u bolesnika u kojih se pojavi proljev na početku liječenja ili do oko 3 tjedna poslije početka liječenja azitromicinom. Ako je pseudomembranozni kolitis izazvan lijekom Azibiot, u tom su slučaju kontraindicirani antiperistaltici.

Produljenje QT intervala

Produljena repolarizacija srca i QT interval, povezani s rizikom razvoja srčanih aritmija i *torsades de pointes*, zabilježeni su pri liječenju drugim makrolidima uključujući azitromicin (vidjeti dio 4.8.). Budući da sljedeće situacije mogu dovesti do povećanog rizika od ventrikularnih aritmija (uključujući *torsades des pointes*) koji mogu dovesti do srčanog aresta (moguće s fatalnim ishodom). Azitromicin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s proaritmičnim stanjima u tijeku (osobito žena i starijih bolesnika) kao i bolesnika:

- s kongenitalnim ili dokumentiranim produljenim QT intervalom
- koji trenutno uzimaju druge djelatne tvari za koje je poznato da mogu produljiti QT interval, poput antiaritmika klase IA (kinidin i prokainamid) i III (dofetilid, amiodaron i sotalol), cisaprid i terfenadin; antipsihotici kao što je pimozid, antidepresivi kao što je citalopram; i fluorokinoloni kao što su moksifloksacin, levofloksacin i hidroksiklorokin
- s poremećajima elektrolita, a posebno u slučaju hipokalemije i hipomagnezemije
- s klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom
- žene i stariji bolesnici s već postojećim proaritrijama.

Miastenija gravis

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

Faringitis/tonzilitis

Penicilin je obično lijek izbora u liječenju faringitisa/tonzilitisa uzrokovanog organizmom *Streptococcus pyogenes* te se rabi i kao profilaksa u akutnoj reumatskoj groznici. Azitromicin je općenito učinkovit protiv streptokoka u ždrijelu, ali nisu dostupni podaci koji pokazuju njegovu djelotvornost u sprječavanju akutne reumatske groznice.

Sinusitis

Azitromicin često nije lijek prvog izbora za liječenje sinusitisa.

Akutna upala srednjeg uha

Azitromicin često nije lijek prvog izbora za liječenje akutne upale srednjeg uha.

Inficirane opekline

Azitromicin nije indiciran za liječenje inficiranih opekline.

Spolno prenosive bolesti

Kod liječenja bolesti koje se prenose spolnim putem treba isključiti istodobnu infekciju sa *Treponema pallidum*.

Neurološki i psihijatrijski poremećaji

Azitromicin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s neurološkim i psihijatrijskim poremećajima.

Azibiot sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antacidi

U farmakokinetičkom ispitivanju u kojem su se ispitali učinci istodobne primjene antacida i azitromicina, nije zabilježen učinak na ukupnu bioraspoloživost iako su vršne koncentracije u serumu smanjene za oko 24%. U bolesnika koji uzimaju azitromicin i antacide, lijekovi se ne smiju uzimati istodobno. Azitromicin valja uzeti najmanje 2 do 3 sata prije ili nakon antacida. Istodobna primjena azitromicin granula s produljenim oslobađanjem za oralnu suspenziju s pojedinačnom dozom od 20 ml co-magaldrox-a (aluminijeva hidroksida i magnezijeva hidroksida) nije utjecala na brzinu i opseg apsorpcije azitromicina.

Cetirizin

U zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena petodnevno režima azitromicina i cetirizina u dozi od 20 mg u stanju dinamičke ravnoteže nije dovela ni do farmakokinetičke interakcije niti značajnih promjena QT intervala.

Digoksin i kolhicin

Zabilježeno je da istodobna primjena makrolidnih antibiotika, uključujući i azitromicin, sa supstratima P-glikoproteina kao što su digoksin i kolhicin dovodi do porasta razine supstrata P-glikoproteina u serumu. Stoga je u slučaju istodobne primjene azitromicina i supstrata P-glikoproteina kao što je digoksin potrebno uzeti u obzir mogućnost porasta koncentracije digoksina u serumu. Tijekom liječenja azitromicinom i nakon prestanka njegove primjene potrebno je kliničko praćenje, a po mogućnosti i praćenje razina digoksina u serumu.

Zidovudin

Jednokratne doze od 1000 mg i višekratne doze od 1200 mg ili 600 mg azitromicina imale su manji učinak na farmakokinetiku zidovudina u plazmi i izlučivanje zidovudina i njegovih glukuronida putem urina. Međutim, primjena azitromicina povećala je koncentracije fosforiliranog zidovudina, klinički aktivnog metabolita, u mononuklearnim stanicama u perifernoj krvi. Klinički značaj ovih nalaza nije jasan, ali može biti koristan za bolesnike.

Azitromicin nema značajnih interakcija s jetrenim citokromom P450. Ne smatra se da ulazi u farmakokinetičke interakcije za razliku od eritromicina i drugih makrolida. Pri primjeni azitromicina ne dolazi do indukcije jetrenog citokroma P450 ili inaktivacije putem kompleksa citokroma i metabolita. Sljedeći lijekovi se značajno metaboliziraju putem sustava citokroma P450, ali tijekom kliničkih ispitivanja nisu zabilježene značajne interakcije: atorvastatin, karbamazepin, efavirenz, flukonazol, indinavir, metilprednizolon, midazolam, sildenafil, triazolam, trimetoprim/sulfametoksazol. Međutim, potreban je oprez prilikom primjene ovih lijekova istodobno s azitromicinom.

Didanozin

Istodobna primjena azitromicina u dozi od 1200 mg/dan i didanozina u dozi od 400 mg/dan u šest HIV pozitivnih ispitanika nije utjecala na farmakokinetiku didanozina u stanju dinamičke ravnoteže u odnosu na istodobnu primjenu s placebom.

Ergotamin

Iako nema odgovarajućih studija, vazokonstriktorni učinak s poremećajem cirkulacije, pogotovo na prstima šaka i stopala, ne može se u potpunosti isključiti kod istodobnog uzimanja Azibiota i dihidroergotamina ili ergot alkaloida. Iz sigurnosnih se razloga istodobna primjena azitromicina i ergot alkaloida ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.).

Atorvastatin

Istodobnom primjenom atorvastatina (10 mg dnevno) i azitromicina (500 mg dnevno) nisu se promijenile koncentracije atorvastatina u plazmi (na osnovi inhibicije HMG CoA reduktaze). Međutim, nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi rabdomiolize u bolesnika koji su dobivali azitromicin.

Karbamazepin

U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija provedenom u zdravih dobrovoljaca, nije uočen značajni

učinak na razine karbamezepina ili njegovog aktivnog metabolita u plazmi.

Cimetidin

U farmakokinetičkom ispitivanju učinaka jednokratne doze cimetidina, primijenjene 2 sata prije azitromicina, nisu zabilježene promjene u farmakokinetici azitromicina.

Oralni kumarinski antikoagulansi

U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, azitromicin nije promijenio antikoagulacijski učinak jednokratne doze varfarina od 15 mg primijenjene u zdravih dobrovoljaca. Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježen je potencirani antikoagulacijski učinak nakon istodobne primjene azitromicina i oralnih kumarinskih antikoagulanasa. Iako uzročno-posljedična veza nije utvrđena, potrebno je razmotriti učestalije provjere protrombinskog vremena kada se azitromicin daje bolesnicima koji uzimaju oralne kumarinske antikoagulanse.

Ciklosporin

U farmakokinetičkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima koji su primali dnevnu dozu od 500 mg azitromicina peroralno tijekom 3 dana i koji su nakon toga uzeli jednokratnu dozu od 10 mg/kg ciklosporina peroralno, C_{max} i AUC_{0-5} vrijednosti ciklosporina bile su značajno povišene. Stoga je ove lijekove potrebno primjenjivati s oprezom. Ako je neophodna istodobna primjena ovih lijekova, potrebno je pratiti razine ciklosporina i dozu prilagoditi u skladu s time.

Efavirenz

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

Flukonazol

Istodobna primjena jednokratne doze od 1200 mg azitromicina nije promijenila farmakokinetiku jednokratne doze od 800 mg flukonazola. Ukupna izloženost i poluvrijeme azitromicina nisu promijenjeni istodobnom primjenom flukonazola. Međutim, zabilježeno je smanjenje C_{max} (18%) azitromicina koje nije klinički značajno.

Indinavir

Istodobna primjena jednokratne doze od 1200 mg azitromicina nije imala statistički značajni učinak na farmakokinetiku indinavira primijenjenog u dozi od 800 mg tri puta dnevno tijekom 5 dana.

Metilprednizolon

U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija provedenom u zdravih dobrovoljaca, azitromicin nije imao značajni učinak na farmakokinetiku metilprednizolona.

Midazolam

U zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena azitromicina od 500 mg dnevno tijekom 3 dana nije uzrokovala klinički značajne promjene u farmakokinetici i farmakodinamici jednokratne doze od 15 mg midazolama.

Nelfinavir

Istodobna primjena azitromicina (1200 mg) i nelfinavira u stanju dinamičke ravnoteže (750 mg tri puta dnevno) rezultirala je povećanim koncentracijama azitromicina. Nisu zabilježene klinički značajne nuspojave i nije potrebna prilagodba doze.

Rifabutin

Istodobna primjena azitromicina i rifabutina nije utjecala na koncentracije bilo kojeg od ta dva lijeka u serumu. Neutropenija je zabilježena u ispitanika koji su istodobno primali azitromicin i rifabutin. Iako je neutropenija povezana s primjenom rifabutina, nije utvrđena uzročno-posljedična veza u kombinaciji s azitromicinom (vidjeti dio 4.8. Nuspojave).

Sildenafil

U zdravih muških dobrovoljaca nije bilo dokaza o učinku azitromicina (500 mg dnevno tijekom 3 dana) na AUC i C_{max} vrijednosti ili sildenafilu ili njegovog glavnog metabolita u krvotoku.

Terfenadin

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

Drugi antibiotici

Treba uzeti u obzir moguću križnu rezistenciju između azitromicina i ostalih makrolidnih antibiotika (kao npr. eritromicina), te linkomicina i klindamicina. Ne preporučuje se istodobna primjena nekoliko lijekova iz ove skupine tvari.

Teofilin

Ne postoje dokazi o klinički značajnim farmakokinetičkim interakcijama tijekom istodobne primjene azitromicina i teofilina u zdravih dobrovoljaca. Međutim, budući da su opisane interakcije između teofilina i nekih makrolida, savjetuje se pažnja na tipične znakove povišene razine teofilina kad se istodobno daju azitromicin i derivati teofilina.

Triazolam

U 14 zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena azitromicina 500 mg na dan 1. i 250 mg na dan 2. uz 0,125 mg triazolama na dan 2. nije imala značajni učinak na farmakokinetiku triazolama u odnosu na istodobnu primjenu triazolama i placeba.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Istodobna primjena trimetoprima/sulfametoksazola DS (160 mg/800 mg) tijekom 7 dana i azitromicina od 1200 mg na dan 7 nije imala značajni učinak na vršne koncentracije, ukupnu izloženost ili urinarno izlučivanje bilo trimetoprima ili sulfametoksazola. Koncentracije azitromicina u serumu bile su slične onima u drugim ispitivanjima.

Lijekovi koji mogu produljiti QT interval

Azitromicin se ne smije primjenjivati istodobno s drugim djelatnim tvarima koje produljuju QT-interval, poput hidroksiklorokina (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni azitromicina u trudnica. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na životinjama pokazano je da azitromicin prolazi kroz placentu do fetusa, ali nisu uočeni teratogeni učinci (vidjeti dio 5.3.). Sigurnost azitromicina nije potvrđena u odnosu na primjenu djelatne tvari tijekom trudnoće. Stoga se azitromicin smije primjenjivati u trudnoći samo postoje jasne indikacije da korist nadilazi rizik.

Dojenje

Zabilježeno je da se azitromicin izlučuje u majčino mlijeko s procijenjenom najvećom srednjom dozom od 0,1-0,7 mg/kg/dan. Nisu uočeni ozbiljni štetni učinci azitromicina na dojenčad. Azitromicin se ne smije primjenjivati u liječenju dojilja osim ako liječnik procijeni da potencijalna korist za majku opravdava potencijalne rizike za dojenče. Između ostalog, u novorođenčadi se može pojaviti senzibilizacija, iritacija crijevne flore i kolonizacija gljivicama sličnim kvascu. Preporučuje se da se mlijeko baca tijekom terapije, kao i do drugog dana poslije završetka terapije. Nakon toga se dojenje može nastaviti.

Plodnost

U ispitivanjima plodnosti provedenim na štakorima, zabilježena je smanjena stopa trudnoća nakon primjene azitromicina. Značaj ovog nalaza za ljude nije poznat.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema dokaza koji ukazuju da azitromicin može imati učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Donja tablica pokazuje nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, a navedene su po organskim sustavima i učestalosti.

Nuspojave su razvrstane po učestalosti kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); vrlo rijetko ($< 1/10.000$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka).

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

Nuspojave koje su možda ili vjerojatno povezane s azitromicinom na osnovi kliničkih ispitivanja i praćenja lijeka nakon stavljanja u promet:

Sustav organa	Nuspojave	Učestalost
Infekcije i infestacije	kandidijaza vaginalna infekcija pneumonija gljivična infekcija bakterijska infekcija, faringitis gastroenteritis respiratorni poremećaj rinitis oralna kandidijaza	manje često
	pseudomembranski kolitis (vidjeti dio 4.4.)	nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	leukopenija neutropenija eozinofilija	manje često
	trombocitopenija hemolitička anemija	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	angioedem preosjetljivost	manje često
	anafilaktičke reakcije (vidjeti dio 4.4.)	nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija	manje često
Psihijatrijski poremećaji	nervoza, insomnia	manje često
	agitacija	rijetko
	agresivnost, anksioznost, delirij, halucinacije	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	omaglica, somnolencija, disgeuzija, parestezija	manje često
	sinkopa, konvulzije, hipoestezija, psihomotorička	nepoznato

Sustav organa	Nuspojave	Učestalost
	hiperaktivnost, anosmija, ageuzija, parosmnija, miastenija gravis (vidjeti dio 4.4.)	
Poremećaji oka	oštećenje vida	manje često
Poremećaji uha i labirinta	poremećaj sluha vrtoglavica	manje često
	oštećenje sluha uključujući gluhoću i/ili tinitus	nepoznato
Srčani poremećaji	palpitacije	manje često
	<i>Torsades de pointes</i> (vidjeti dio 4.4.), aritmija (vidjeti dio 4.4.), uključujući ventrikularnu tahikardiju, produljenje QT intervala na elektrokardiogramu (vidjeti dio 4.4.)	nepoznato
Krvožilni poremećaji	naleti vrućine	manje često
	hipotenzija	nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja	dispneja, epistaksa	manje često
Poremećaji probavnog sustava	proljev	vrlo često
	povraćanje bol u abdomenu mučnina	često
	konstipacija nadutost dispepsija gastritis, disfagija abdominalna distenzija suha usta podrigivanje ulceracija usta prekomjerna salivacija	manje često
	pankreatitis diskoloracija jezika	nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	poremećaj funkcije jetre kolestatska žutica	rijetko
	zatajenje jetre (koje je rijetko završilo smrtnim ishodom) (vidjeti dio 4.4.) fulminantni hepatitis nekroza jetre	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip svrbež urtikarija dermatitis suha koža hiperhidroza	manje često

Sustav organa	Nuspojave	Učestalost
	<p>fotoosjetljivost akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)</p> <p>Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem</p> <p>reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)</p>	<p>rijetko</p> <p>nepoznato</p> <p>vrlo rijetko</p>
Poremećaji mišićno koštanog sustava i vezivnog tkiva	<p>osteoartritis, mijalgija bol u leđima bol u vratu</p> <p>atralgija</p>	<p>manje često</p> <p>nepoznato</p>
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<p>dizurija bol u bubregu</p> <p>akutno zatajenje bubrega intersticijski nefritis</p>	<p>manje često</p> <p>nepoznato</p>
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	<p>metroralgija poremećaj testisa</p>	<p>manje često</p>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<p>edem astenija opće loše stanje umor edem lica bol u prsištu pireksija bol periferni edem</p>	<p>manje često</p>
Pretrage	<p>smanjen broj limfocita povećan broj eozinofila smanjeni bikarbonati u krvi povećan broj bazofila povećan broj monocita povećan broj neutrofila</p> <p>povišena aspartat aminotransferaza povišena alanin aminotransferaza pad bilirubina u krvi povišena ureja u krvi povišen kreatinin u krvi poremećaj kalija u krvi povišena alkalna fosfataza u krvi povišeni kloridi povišena glukoza povišeni trombociti smanjenje hematokrita povišeni bikarbonati</p>	<p>često</p> <p>manje često</p>

Sustav organa	Nuspojave	Učestalost
	poremećaj natrija	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	post proceduralne komplikacije	manje često

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Štetni događaji uočeni pri dozama višima od preporučenih bili su slični onima nakon primjene normalnih doza.

Simptomi

Uobičajeni simptomi predoziranja makrolidnim antibioticima uključuju reverzibilni gubitak sluha, jaku mučninu, povraćanje i proljev.

Liječenje

U slučaju predoziranja, ako je potrebno, indicirano je primijeniti medicinski ugljen i opće simptomatsko liječenje, kao i mjere za održavanje vitalnih funkcija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibiotici za sustavnu primjenu; makrolidi, linkozamidi i streptogramini. ATK oznaka: J01FA10.

Mehanizam djelovanja

Azibiot je makrolidni antibiotik koji pripada skupini azalida. Molekula je konstruirana dodavanjem atoma dušika na laktonski prsten eritromicina A. Kemijsko ime azitromicina je 9-deoksi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A. Molekularna težina je 749,0. Mehanizam djelovanja azitromicina temelji se na supresiji sinteze bakterijskih proteina putem vezanja na 50 S podjedinicu ribosoma i inhibiciji translokacije peptida.

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na azitromicin može biti prirodna ili stečena. Tri su osnovna mehanizma rezistencije u bakterija: promjena veznog mjesta, promjena u prijenosu antibiotika i promjena samog antibiotika.

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

Granične koncentracije (engl. *Breakpoints*)

EUCAST (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) granične vrijednosti minimalnih inhibitornih koncentracija (MIC) (verzija 1.4.2009.):

Uzročnik	Granične vrijednosti za vrstu (S<R>)	
	Osjetljiv (S)	Otporan (R)
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> Grupe A, B, C, G ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ²	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

¹ Eritromicin se može upotrebljavati u određivanju osjetljivosti navedenih bakterija na druge makrolide (azitromicin, klaritromicin i roksitromicin).

² Granične vrijednosti odnose se na pojedinačnu dozu od 2 g u monoterapiji.

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije može varirati zemljopisno i vremenski za određene vrste, te su potrebne lokalne informacije o rezistenciji, osobito kod liječenja teških infekcija.

Kada je potrebno, mora se zatražiti savjet stručnjaka ako je lokalna prevalencija rezistencije takva da je upitna korist lijeka u nekoliko posljednjih tipova infekcija.

Antibakterijski spektar azitromicina

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

* Meticilin-rezistentni stafilokoki imaju vrlo visoku prevalenciju stečene rezistencije na makrolide i uvršteni su ovdje jer su rijetko osjetljivi na azitromicin.

Pedijatrijska populacija

Nakon procjene rezultata pedijatrijskih kliničkih ispitivanja, 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 lijekove protiv malarije, koji se preporučuju kod liječenja nekomplikirane malarije.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Distribucija

Peroralno primijenjen azitromicin se široko raspodjeljuje u cijelom tijelu. U farmakokinetičkim ispitivanjima pokazano je da su izmjerene koncentracije azitromicina u ciljnim tkivima (pluća, tonzile, prostata) nakon jedne doze od 500 mg značajno više (čak 50 puta) od onih izmjerenih u plazmi, što ukazuje da se lijek snažno veže za tkiva.

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

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

Eliminacija

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

Približno 12% intravenski primijenjenog azitromicina izlučuje se nepromijenjeno u urinu unutar sljedeća 3 dana. Osobito visoke koncentracije nepromijenjenog azitromicina prisutne su u humanoj žuči. Također je u žuči nađeno deset metabolita, koji su nastali N- i O-demetilacijom, hidroksilacijom dezozamina i aglikonskog prstena te cijepanjem kladinoznih konjugata. Usporedba rezultata tekućinske kromatografije i mikrobioloških analiza pokazala je da metaboliti nisu mikrobiološki aktivni.

U ispitivanjima na životinjama nađene su visoke koncentracije azitromicina u fagocitima. Također je utvrđeno da su koncentracije oslobođenog azitromicina veće u aktiviranim fagocitima nego u inaktivnim fagocitima. Stoga je u ispitivanjima na životinjama izmjerena visoka koncentracija azitromicina na mjestu infekcije.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike

U bolesnika sa pneumonijom iz opće populacije koji su primali azitromicinom 500 mg tijekom 2 do 5 dana (jednosatna infuzija sa koncentracijom 2 mg/ml), prosječan C_{max} je bio $3,63 \pm 1,60$ $\mu\text{g/ml}$, a AUC_{24} $9,60 \pm 4,80$ $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$.

U ispitanika koji su primili 3-satnu infuziju 500 mg azitromicina u koncentraciji 1 mg/ml, srednja vrijednost C_{max} i AUC_{24} bili su $1,14 \pm 0,14$ $\mu\text{g/ml}$ ili $8,03 \pm 0,86$ $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s brzinom glomerularne filtracije od 10 do 80 ml/min, farmakokinetika je ostala nepromijenjena nakon jednokratnog oralnog unosa azitromicina od 1 g. U bolesnika s brzinom glomerularne filtracije <10 ml/min bilo je statistički značajnih razlika u AUC_{0-120} ($8,8$ $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$ u odnosu na $11,7$ $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$), C_{max} ($1,0$ $\mu\text{g/ml}$ u odnosu na $1,6$ $\mu\text{g/ml}$) i CL_r ($2,3$ ml/min/kg u odnosu na $0,2$ ml/min/kg), u odnosu na bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom.

Oštećenje funkcije jetre

Nema dokaza o promjeni farmakokinetike azitromicina u serumu u bolesnika s blagim (kategorija A prema klasifikaciji Child-Pugh) do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (kategorija B prema klasifikaciji Child-Pugh) u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom jetre. Čini se da je u tih bolesnika povećano izlučivanje azitromicina u urin, moguće kao kompenzacija za smanjenu eliminaciju iz jetre.

Bioraspoloživost

Azitromicin se distribuira po tijelu nakon oralne primjene; bioraspoloživost je približno 37%. Otvoreno, randomizirano ukriženo ispitivanje gdje je azitromicin 500 mg primijenjen kao 250 mg

filmom obložene tablete, u 36 zdravih muškaraca su u odnosu na 250 mg tvrde kapsule dobiveni sljedeći rezultati:

	250 mg filmom obložene tablete	250 mg tvrde kapsule
Najviša koncentracija u plazmi (C_{max}) ($\mu\text{g/ml}$), [CV]	0,51 [41,0%] 0,48* [48,6%]	0,48 [39,7%] 0,45* [50,0%]
Vrijeme postizanja najviše koncentracije lijeka u plazmi (t_{max}) (h), [CV]	2,2 [40,3%]	2,1 [37,0%]
Površina ispod c-t krivulje (AUC_{0-72}) ($\mu\text{g}\times\text{h/ml}$), [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) zabilježena je u nekoliko tkiva (npr. oku, korijenu dorzalnih ganglija, jetri, žučnom mjehuru, bubrezima, slezeni i/ili gušterači) u miševa, štakora i pasa nakon primjene višestrukih doza azitromicina. Fosfolipidoza je uočena u sličnom opsegu u tkivima novorođenih štakora i pasa. Učinak se pokazao reverzibilnim nakon prekida liječenja azitromicinom. Značaj ovih nalaza za životinje i ljude nije poznat.

Elektrofiziološke studije pokazale su da je azitromicin produljio QT interval.

Karcinogeni potencijal

Dugotrajna ispitivanja procjene karcinogenog potencijala azitromicina na životinjama nisu provedena, obzirom da je lijek indiciran samo za kratkotrajnu primjenu u čovjeka te na odsutnost znakova koji ukazuju na karcinogenu aktivnost.

Mutageni potencijal

Potencijal za genske i kromosomske mutacije nije dokazan u standardnim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima embriotoksičnosti na životinjama, nisu opaženi teratogeni učinci azitromicina u miševa i štakora. U skotnih ženki štakora koje su primale doze od 100 i 200 mg/kg azitromicina dnevno, opaženo je blago smanjenje dobivanja na težini i slabija fetalna osifikacija.

U ispitivanjima perinatalne i postnatalne toksičnosti u štakora nakon primjene doze azitromicina > 50 mg/kg/dnevno opažena je blaga retardacija fizičkog razvoja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

Škrob, prethodno geliran
Krospovidon
Kalcijev hidrogenfosfat
Natrijev laurilsulfat
Magnezijev stearat

Film ovojnica:

Hipromeloza (6 cP)
Titanijev dioksid (E171)
Laktoza hidrat
Triacetin

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (bijela neprozirna folija, PVC//Al): 3 filmom obložene tablete, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-890943761

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30.06.2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 09.11.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19. srpnja 2022.

