

Prilog III.
Izmjene odgovarajućih dijelova informacija o lijeku

Napomena:

Ove izmjene odgovarajućih dijelova sažetka opisa svojstava lijeka ishod su arbitražnog postupka.

Informacije o lijeku mogu naknadno ažurirati nadležna tijela država članica, u dogovoru s referentnom državom članicom, prema potrebi, u skladu s postupcima utvrđenim u Poglavlju 4. Glave III.

Direktive 2001/83/EZ.

Izmjene odgovarajućih dijelova informacija o lijeku

Postojeće informacije o lijeku potrebno je izmijeniti (umetanjem, zamjenom ili brisanjem teksta prema potrebi) kako bi odražavale dogovoreni tekst navedenu u nastavku.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

**Čvrste oralne formulacije (filmom obložene tablete i tvrde kapsule)
(odobrene jačine: 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg) i
tablete za oralnu suspenziju (odobrene jačine: 250 mg, 500 mg, 600 mg, 1000 mg)]**

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

[Ovaj dio treba glasiti kako je navedeno u nastavku. Indikacije je potrebno implementirati samo ako je lijek već odobren za to stanje.

Potrebno je potpuno ukloniti tekst vezan uz sljedeće indikacije:

- gastro-duodenalne infekcije uzrokovane bakterijom *Helicobacter pylori*
- liječenje (umjerenih) akni vulgaris
- prevencija pogoršanja eozinofilne i neozinofilne astme]

<Novoizumljeno ime> je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i adolescenata tjelesne težine od najmanje 45 kg (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- akutni streptokokni tonzilitis i faringitis
- akutni bakterijski sinusitis
- akutna bakterijska upala srednjeg uha
- izvanbolnička pneumonija (engl. *community-acquired pneumonia*, CAP)
- akutne bakterijske infekcije kože i kožnih struktura (engl. *acute bacterial skin and skin structure infections*, ABSSI)
- *erythema migrans* (rana, lokalizirana lajmska bolest)
- parodontni apscesi i parodontitis
- uretritis i cervicitis uzrokovani bakterijom *Chlamydia trachomatis*
- uretritis i cervicitis uzrokovani bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*, u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekom (npr. ceftriaksonom)
- kronični prostatitis uzrokovan bakterijom *Chlamydia trachomatis*
- čankir
- diseminirana infekcija kompleksom *Mycobacterium avium* (engl. *disseminated Mycobacterium avium complex*, DMAC) u osoba koje žive s uznapredovalom HIV infekcijom, u kombinaciji s etambutolom

<Novoizumljeno ime> je također indiciran za profilaksu infekcije kompleksom *Mycobacterium avium* (engl. *Mycobacterium avium complex*, MAC) u osoba koje žive s HIV-om s neodgovarajućom imunološkom rekonstitucijom.

<Novoizumljeno ime> je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s akutnim pogoršanjem kroničnog bronhitisa ili s upalnom bolešću zdjelice, potonje uvijek u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekom(ovima) (npr. metronidazolom).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Doziranje

Odrasli i adolescenti tjelesne težine od najmanje 45 kg

Azitromicin je potrebno primjenjivati jedanput na dan.

[Preporuke za doziranje navedene u tablici 1 moraju biti u skladu s dijelom 3 i dijelom 4.1: tablica smije uključivati samo informacije o doziranju za odobrene indikacije; 5-dnevni režim doziranja smije biti uključen u donju tablicu doziranja samo ako se može primijeniti na tu prezentaciju lijeka, npr. tablete od 250 mg ili tablete od 500 mg s urezom za lomljenje tablete na jednake doze.]

Tablica 1: Preporučeno doziranje za odrasle i adolescente tjelesne težine od najmanje 45 kg

Indikacija	Režim doziranja azitromicina
Akutni streptokokni tonzilitis i faringitis Akutni bakterijski sinusitis Akutna bakterijska upala srednjeg uha Akutno pogoršanje kroničnog bronhitisa* Izvanbolnička pneumonija# Akutne bakterijske infekcije kože i kožnih struktura Parodontni apscesi i parodontitis	500 mg/dan tijekom 3 dana ili 500 mg 1. dana, zatim 250 mg/dan tijekom 2.-5. dana
<i>Erythema migrans</i> (rana, lokalizirana lajmska bolest)	1000 mg 1. dana, zatim 500 mg/dan tijekom 2.-10. dana
Uretritis i cervicitis uzrokovani bakterijom <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg u obliku jednokratne doze
Uretritis i cervicitis uzrokovani bakterijom <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekom (npr. ceftriaksonom)	1000 mg ili 2000 mg* u obliku jednokratne doze
Upalna bolest zdjelice, u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekom(ovima) (npr. metronidazolom)*+	Samo kao prijelaz na peroralnu primjenu nakon intravenske primjene ako je klinički indicirano: 250 mg jedanput dnevno do završetka 7-dnevnog režima liječenja
Kronični prostatitis uzrokovan bakterijom <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dan tijekom 3 uzastopna dana u tjednu, kroz 3 tjedna (ukupna doza: 4500 mg)
Čankir	1000 mg u obliku jednokratne doze

Liječenje diseminirane infekcije kompleksom <i>Mycobacterium avium</i> (DMAC) u osoba koje žive s uznapredovalom HIV infekcijom (u kombinaciji s etambutolom)	<500 mg> ili <600 mg> jedanput dnevno
Profilaksa infekcija kompleksom <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) u osoba koje žive s HIV-om s neodgovarajućom imunološkom rekonstitucijom	<1200 mg> ili <1250 mg> jedanput tjedno
* samo za liječenje odraslih # U odraslih, nakon intravenskog liječenja može uslijediti i peroralno liječenje, ako je klinički indicirano, radi dovršetka cjelokupnog 7-dnevnog do 10-dnevnog režima liječenja (za detalje pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za intravenske formulacije azitromicina). † peroralni azitromicin ne smije se primijeniti za početno liječenje upalne bolesti zdjelice (za detalje pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za intravenske formulacije azitromicina). Potrebno je uzeti u obzir režime liječenja, doze i trajanje liječenja preporučene u ažuriranim smjernicama za liječenje svake indikacije.	

Propuštena doza

Ako je prošlo 12 ili manje sati od propuštene doze, bolesniku je potrebno savjetovati da ju uzme što je prije moguće, a da zatim sljedeću dozu uzme u redovito vrijeme. Ako je prošlo više od 12 sati od vremena kada se doza obično uzima, bolesniku je potrebno savjetovati da prička do sljedeće predviđene doze.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s GFR-om ≥ 10 ml/min. U bolesnika s GFR-om < 10 ml/min potrebno je s oprezom primjenjivati azitromicin (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) (vidjeti dio 5.2). Nema dostupnih podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Stoga je u ovih bolesnika potrebno s oprezom primjenjivati azitromicin (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Budući da je kod starijih osoba vjerojatnija pojava proaritmickih stanja, preporučuje se poseban oprez zbog rizika od razvoja srčane aritmije i *torsade de pointes* (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

[ako je lijek indiciran za liječenje upalne bolesti zdjelice u odraslih bolesnika]

Sigurnost i djelotvornost <Novoizumljeno ime> za liječenje adolescentica s upalnom bolešću zdjelice nisu ustanovljene.

[ako je lijek indiciran za liječenje akutnog pogoršanja kroničnog bronhitisa u odraslih bolesnika]

Nema relevantne primjene <Novoizumljeno ime> za liječenje akutnih pogoršanja kroničnog bronhitisa u pedijatrijskih bolesnika.

*[ako je lijek indiciran za liječenje i/ili profilaksu infekcija kompleksom *Mycobacterium avium*]*

Sigurnost i djelotvornost primjene <Novoizumljeno ime> u prevenciji ili liječenju kompleksa *Mycobacterium avium* u pedijatrijskih bolesnika u dobi < 12 godina nisu ustanovljene.

[Tablete/kapsule: svi lijekovi s bilo kojim od ovih farmaceutskih oblika moraju uključivati sljedeće informacije]

Dostupni su drugi farmaceutski oblici koji mogu biti prikladniji za liječenje bolesnika koji ne mogu progutati <tablete/kapsule>, kao i za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine manje od 45 kg.

[Tablete za oralnu suspenziju: svi lijekovi s ovim farmaceutskim oblikom moraju uključivati sljedeće informacije]

Dostupni su drugi lijekovi s jačinama koje su prikladnije za liječenje pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 45 kg.

Način primjene

[Potrebno je odabrati odgovarajuće informacije specifične za lijek u skladu s informacijama navedenima u dijelu 3; ako je u istom sažetku opisa svojstava lijeka obuhvaćeno više od jedne jačine i/ili formulacije, potrebno je umjesto farmaceutskog oblika navesti novoizumljeno ime.]

[Tablete (bez ureza)]

Za primjenu kroz usta.

Tablete je potrebno progutati cijele. Doza se uzima jedanput na dan, s hranom ili bez nje. Primjena neposredno prije obroka može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

[Tablete (s urezom samo radi lakšeg gutanja)]

Za primjenu kroz usta.

Tablete se mogu uzeti s hranom ili bez nje. Primjena neposredno prije obroka može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Tablete je potrebno progutati cijele ili se mogu razdijeliti radi lakšeg gutanja. Doza se uzima jedanput na dan.

[Tablete (s urezom radi prilagodbe doze)]

Za primjenu kroz usta.

Tablete se mogu uzeti s hranom ili bez nje. Primjena neposredno prije obroka može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Tablete se mogu razdijeliti na dvije jednake polovice koje se mogu primijeniti za prilagođavanje doze. Cijelu tabletu ili pola tablete potrebno je uzeti jedanput na dan, sukladno preporukama za doziranje.

[Tvrde kapsule]

Za primjenu kroz usta.

Kapsule je potrebno progutati cijele. Doza se uzima jedanput na dan, najmanje jedan sat prije ili dva sata nakon obroka.

[Tablete za oralnu suspenziju (s podacima o kompatibilnosti i volumenu)]

Za primjenu kroz usta.

Tabletu je potrebno otopiti (dispergirati) miješanjem u dovoljnoj količini tekućine (najmanje 30 ml), poput vode, soka od jabuke ili naranče, dok se ne dobije fina suspenzija koju je potrebno odmah popiti. Svi preostali ostaci suspenzije moraju se ponovno suspendirati u malom volumenu vode i progutati. Suspenzija se može uzeti s hranom ili bez nje. Primjena neposredno prije obroka može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

[Tablete za oralnu suspenziju (bez podataka o kompatibilnosti i volumenu)]

Za primjenu kroz usta.

Cijelu tabletu potrebno je otopiti (dispergirati) miješanjem u čaši vode dok se ne dobije fina suspenzija koju je potrebno odmah popiti. Svi preostali ostaci suspenzije moraju se ponovno suspendirati u malom volumenu vode i progutati. Suspenzija se može uzeti s hranom ili bez nje. Primjena neposredno prije obroka može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

4.3 Kontraindikacije

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Preosjetljivost na djelatnu tvar, eritromicin, neki od makrolidnih ili ketolidnih antibiotika ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Mogućnost razvoja rezistencije

Azitromicin može pogodovati razvoju rezistencije zbog povezanih dugotrajnih i opadajućih razina u plazmi i tkivima nakon završetka liječenja (vidjeti dio 5.2). Liječenje azitromicinom potrebno je započeti tek nakon pažljive procjene koristi i rizika, uzimajući u obzir lokalnu prevalenciju rezistencije, i kada preferirani režimi liječenja nisu indicirani.

Teške kožne reakcije i reakcije preosjetljivosti

U vezi s liječenjem azitromicinom prijavljene su rijetke ozbiljne alergijske reakcije, uključujući angioedem i anafilaksiju (rijetko sa smrtnim ishodom), teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8). U vrijeme propisivanja lijeka, bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome te ih pomno pratiti zbog moguće pojave kožnih reakcija. Neke od tih reakcija na azitromicin rezultirale su ponavljajućim simptomima i zahtijevale su dulje razdoblje promatranja i liječenja. Ako dođe do alergijske reakcije, potrebno je prekinuti primjenu azitromicina te započeti odgovarajuću terapiju. Liječnici moraju biti svjesni da se ponovna pojava alergijskih simptoma može dogoditi nakon prekida simptomatske terapije.

Produljenje QT intervala

Tijekom liječenja drugim makrolidima, uključujući azitromicin, uočeni su produljena srčana repolarizacija i QT interval, što nosi rizik od razvoja srčane aritmije i *torsades de pointes* (vidjeti dio 4.8). Stoga, budući da sljedeća stanja mogu dovesti do povećanog rizika od ventrikularnih aritmija (uključujući *torsades de pointes*) koje mogu dovesti do srčanog zastoja, azitromicin je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s postojećim proaritmичkim stanjima (posebno u žena i starijih bolesnika), kao što su:

- bolesnici s kongenitalnim ili dokumentiranim produljenjem intervala QT
- bolesnici koji trenutno primaju liječenje drugim djelatnim tvarima za koje je poznato da produljuju QT interval (vidjeti dio 4.5)
- bolesnici s poremećajem elektrolita, osobito u slučajevima hipokalijemije i hipomagnezijemije
- bolesnici s klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom
- stariji bolesnici: Stariji bolesnici mogu biti osjetljiviji na učinke lijekova na QT interval.

Hepatotoksičnost

Budući da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, primjenu azitromicina je potrebno provoditi s oprezom u bolesnika sa značajnom bolešću jetre. Kod primjene azitromicina prijavljeni su slučajevi fulminantnog hepatitisa koji mogu dovesti do po život opasnog zatajenja jetre. Kod primjene azitromicina također su zabilježeni hepatitis, kolestatska žutica, nekroza jetre i zatajenje jetre, od kojih su neki slučajevi završili smrću (vidjeti dio 4.8). Neki bolesnici su možda imali postojeću bolest jetre ili su uzimali druge hepatotoksične lijekove. Bolesnicima je potrebno savjetovati da prekinu primjenu azitromicina i da se jave svom liječniku ako se razviju znakovi i simptomi disfunkcije jetre, kao što su brzo nastupajuća astenija povezana sa žuticom, tamna mokraća, sklonost krvarenju ili jetrena encefalopatija. U takvim slučajevima potrebno je odmah provesti testove funkcije / pretrage jetre.

Proljev povezan s bakterijom *Clostridioides difficile* (CDAD), pseudomembranski kolitis

Kod primjene azitromicina prijavljeni su CDAD (engl. *Clostridioides difficile associated diarrhoea*) i pseudomembranski kolitis, a njihova težina može varirati od blagog proljeva do kolitisa sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Na CDAD i pseudomembranski kolitis mora se posumnjati u bolesnika u kojih se tijekom ili nakon primjene azitromicina razvije proljev. Potrebno je razmotriti prekid terapije azitromicinom i primjenu suportivnih mjera uz davanje specifične terapije za *C. difficile*. Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Spolno prenosive infekcije

Neisseria gonorrhoeae je vrlo vjerojatno otporna na makrolide, uključujući azalidni azitromicin (vidjeti dio 5.1). Stoga se azitromicin ne preporučuje za liječenje nekomplikirane gonoreje i upalne bolesti zdjelice, osim ako laboratorijski nalazi ne potvrde osjetljivost uzročnika na azitromicin. Ako se ne liječi ili se liječi suboptimalno, ovo stanje može dovesti do kasnih komplikacija kao što su neplodnost i ektopična trudnoća.

Osim toga, ako se razmatra jednokratna doza azitromicina za liječenje uretritisa i cervicitisa uzrokovanih bakterijama *N. gonorrhoeae* ili *C. trachomatis* (vidjeti dio 4.2), potrebno je isključiti istodobnu urogenitalnu infekciju bakterijom *Mycoplasma genitalium* zbog visokog rizika od razvoja rezistencije kod tog organizma.

Nadalje, potrebno je isključiti istodobnu infekciju uzrokovanu bakterijom *Treponema pallidum* jer bi simptomi sifilisa u inkubaciji mogli biti prikriveni, što bi odgodilo dijagnozu.

Za sve bolesnike sa spolno prenosivim urogenitalnim infekcijama potrebno je započeti odgovarajuću antibakterijsku terapiju i mikrobiološke kontrolne pretrage.

Miastenija gravis

U bolesnika koji su primali terapiju azitromicinom prijavljena su pogoršanja simptoma miastenije gravis i nova pojava miastenijskog sindroma (vidjeti dio 4.8).

Neosjetljivi mikroorganizmi

Primjena azitromicina može dovesti do prekomjernog rasta neosjetljivih mikroorganizama. Ako dođe do superinfekcije, može biti potrebno prekinuti liječenje ili poduzeti druge odgovarajuće mjere.

Derivati ergota

U bolesnika koji primaju derivate ergota, istodobna primjena nekih makrolidnih antibiotika dovela je do pojave ergotizma. Nema podataka o mogućnosti interakcije između ergota i azitromicina. Međutim, zbog teoretske mogućnosti ergotizma, azitromicin i derivati ergota ne smiju se primjenjivati istodobno.

<Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom>

[U ovom dijelu je potrebno dodati upozorenje o svakoj pomoćnoj tvari koja bi mogla dovesti do nuspojava, npr. u bolesnika s određenim metaboličkim poremećajima (npr. fenilketonurijom,

intolerancijom fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze, nedostatkom sukraze/izomaltaze) ili alergijama, u skladu s predloškom QRD-a. Svaki nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet morat će navesti sve relevantne pomoćne tvari i s njima povezano(a) upozorenje(a) za svoju(e) formulaciju(e)].

<Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.>

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Iako je azitromicin slab inhibitor enzima CYP450 i ne stupa u značajne interakcije sa supstratima enzima CYP450, inhibicija enzima CYP3A4 ne može se u potpunosti isključiti. Stoga se preporučuje oprez u slučaju istodobne primjene sa supstratima enzima CYP3A4 uskog terapijskog indeksa.

Azitromicin je inhibitor prijenosnika P-glikoproteina (P-gp). Istodobna primjena azitromicina sa supstratima P-gp-a, kao što su digoksin i kolhicin, može povećati njihovu izloženost. Za lijekove uskog terapijskog indeksa savjetuje se oprez te kliničko i/ili terapijsko praćenje lijeka i prilagodba doze prema potrebi. U tom kontekstu potrebno je uzeti u obzir relativno dug poluvijek azitromicina (vidjeti dio 5.2).

Lijekovi za koje je poznato da produljuju QT interval

Azitromicin je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika koji primaju lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval (vidjeti dio 4.4), kao što su antiaritmici skupine IA (npr. kinidin i prokainamid) i skupine III (npr. dofetilid, amiodaron i sotalol), antipsihotici (npr. pimozid), antidepresivi (npr. citalopram), fluorokinoloni (npr. moksifloksacin i levofloksacin), cisaprid, klorokin i hidroksiklorokin.

Informacije o interakcijama azitromicina s potencijalnim istodobno primijenjenim lijekovima sažete su u tablici i tekstu u nastavku. Opisane interakcije lijekova temelje se na kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova provedenim s azitromicinom ili, gdje je naznačeno, predstavljaju potencijalne interakcije lijekova koje se mogu javiti s azitromicinom.

Tablica 2: Klinički relevantne interakcije azitromicina s drugim lijekovima

Lijek (terapijsko područje)	Interakcija Učinak na izloženost	Mehanizam	Preporuka u vezi s istodobnom primjenom
Atorvastatin (inhibitor HMG-CoA reduktaze) Azitromicin 500 mg peroralno jedanput dnevno tijekom 3 dana. Atorvastatin 10 mg peroralno jedanput dnevno.	Azitromicin: nije utvrđeno Atorvastatin: ↔ AUC ↔ C _{max}	Atorvastatin je supstrat enzima CYP3A4 i P-gp-a.	Potreban je oprez budući da su nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni slučajevi rabdomiolize u bolesnika koji su istodobno primali azitromicin i statine.
Ciklosporin (imunosupresiv) Azitromicin 500 mg peroralno jedanput dnevno tijekom 3 dana. Ciklosporin 10 mg/kg peroralna jednokratna doza.	Azitromicin: nije utvrđeno Ciklosporin: ↔ AUC ↑C _{max} 24 %	Ciklosporin je supstrat enzima CYP3A4 i P-gp-a s uskim terapijskim indeksom i/ili kompeticijom za bilijarnu ekskreciju.	Tijekom i nakon liječenja azitromicinom potrebno je na odgovarajući način provoditi kliničko praćenje i terapijsko praćenje lijeka. Ako je potrebno, dozu ciklosporina treba prilagoditi.

Kolhicin (giht)	Azitromicin: nije utvrđeno Kolhicin: ↑ 57 % AUC _{0-t} ↑ 22 % C _{max}	Kolhicin je supstrat P-gp-a s uskim terapijskim indeksom.	Tijekom i nakon liječenja azitromicinom potrebno je kliničko praćenje.
Dabigatran (peroralni antikoagulans)	Nije utvrđeno <i>Očekivano:</i> ↑ dabigatran	Dabigatran je supstrat P-gp-a s uskim terapijskim indeksom.	Potreban je oprez budući da podaci nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na povećani rizik od krvarenja u bolesnika koji istodobno primaju azitromicin i dabigatran.
Digoksin (srčani glikozidi)	Nije utvrđeno <i>Očekivano:</i> ↑ digoksin	Digoksin je supstrat P-gp-a s uskim terapijskim indeksom.	Tijekom i nakon liječenja azitromicinom potrebno je kliničko praćenje, a možda i praćenje razine digoksina.
Varfarin (peroralni antikoagulans) Azitromicin 500 mg peroralno jedanput dnevno tijekom 1 dana, a potom 250 mg peroralno jedanput dnevno tijekom 4 dana. Varfarin 15 mg peroralna jednokratna doza.	Azitromicin: nije utvrđeno Varfarin: nije utvrđeno U kliničkom ispitivanju interakcija lijekova nije zabilježena promjena protrombinskog vremena, ali je nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen pojačan antikoagulacijski učinak kumarinskih oralnih antikoagulanasa pri istodobnoj primjeni s azitromicinom.	Nepoznato.	Tijekom i nakon liječenja azitromicinom potrebno je razmotriti učestalije praćenje protrombinskog vremena.
Napomena: statistički značajne promjene veće od 10 % označene su kao „↑“ ili „↓“, stanje bez promjene kao „↔“.			

U kliničkim ispitivanjima koja su ocjenjivala potencijalne interakcije azitromicina s peroralnim antacidima (aluminijev hidroksid/magnezijev hidroksid), karbamazepinom, cetirizinom, cimetidinom, efavirenzom, flukonazolom, metilprednizolonom, midazolamom, rifabutinom, sildenafilom, teofilinom, triazolamom, trimetoprimom/sulfametoksazolom i zidovudinom, nije primijećena klinički značajna promjena izloženosti azitromicinu ili istodobno primijenjenim lijekovima.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Trudnoća

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama provedena su do doza umjereno toksičnih za majku. U tim ispitivanjima nije pronađen dokaz o teratogenim učincima. Međutim, ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica.

Postoji opsežna količina podataka iz opservacijskih ispitivanja o izloženosti azitromicinu tijekom trudnoće (više od 7000 trudnoća izloženih azitromicinu). Većina tih ispitivanja ne upućuje na povećani rizik od štetnih učinaka na fetus, kao što su velike kongenitalne malformacije ili kardiovaskularne malformacije.

Epidemiološki dokazi povezani s rizikom od pobačaja nakon izloženosti azitromicinu u ranoj trudnoći nisu uvjerljivi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Azitromicin se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je klinički neophodno.

Dojenje

Azitromicin se u značajnoj mjeri izlučuje u majčino mlijeko. Nisu uočeni ozbiljni štetni učinci azitromicina na dojenje dojenčad, dok se učinci poput proljeva, gljivične infekcije sluznice i preosjetljivosti, mogu javiti u dojene novorođenčadi/dojenčadi čak i pri subterapijskim dozama. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja azitromicinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

U ispitivanjima plodnosti provedenim na štakorima zabilježene su smanjene stope gravidnosti nakon primjene azitromicina. Značaj ovog nalaza za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

<Novoizumljeno ime> umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih bolesnika koji su uzimali azitromicin, prijavljeni su omaglica, pospanost i konvulzije, a neki bolesnici su imali oštećenje vida i/ili sluha. To treba uzeti u obzir prilikom procjene bolesnikove sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja uključuju proljev, glavobolju, povraćanje, bol u trbuhu, mučninu i abnormalne vrijednosti laboratorijskih pretraga. Ostale važne nuspojave uključuju anafilaktičke reakcije, *torsade de pointes*, aritmiju uključujući ventrikularnu tahikardiju, pseudomembranski kolitis i zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4). U vezi s liječenjem azitromicinom prijavljene su teške kožne nuspojave (SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP) (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave utvrđene tijekom kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u nastavku prema organskom sustavu i učestalosti.

[informacije o nuspojavama vezanim uz liječenje i/ili profilaksu MAC infekcija potrebno je uključiti samo ako je lijek indiciran za ta liječenja]

Učestalosti nuspojava definirane su kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su navedene redoslijedom prema padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 3: Tablični prikaz nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			gljivična infekcija rod <i>Candida</i> pneumonija gljivična infekcija bakterijska infekcija vaginalna infekcija faringitis gastroenteritis rinitis oralna kandidijaza		
Poremećaji krvi i limfnog sustava		snižen broj limfocita povišen broj eozinofila povišen broj bazofila povišen broj monocita povišen broj neutrofila	leukopenija neutropenija eozinofilija povišen broj trombocita snižen hematokrit		trombocitopenija hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava			angioedem preosjetljivost (vidjeti dio 4.4)		anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane			smanjen apetit ^{#2}		
Psihijatrijski poremećaji			nervoza insomnija	agitacija	anksioznost delirij halucinacija agresija
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	omaglica ^{#2} disgeuzija ^{#2} parestezija ^{#2} somnolencija		miastenija gravis (vidjeti dio 4.4) napadaj

					anosmija ageuzija hipoesteziya ^{#3} psihomotorna hiperaktivnost parosmija sinkopa
Poremećaji oka			oštećenje vida ^{#2}		
Poremećaji uha i labirinta			poremećaj uha vertigo		gluhoća ^{#2} hipoakuzija ^{#3} tinitus ^{#3}
Srčani poremećaji			palpitacije		<i>torsades de pointes</i> (vidjeti dio 4.4) aritmija uključujući ventrikularnu tahikardiju (vidjeti dio 4.4) produljen QT interval na elektrokardiogramu (vidjeti dio 4.4)
Krvožilni poremećaji			navale vrućine		hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			dispneja respiratorni poremećaj epistaksa		
Poremećaji probavnog sustava	proljev nelagoda u trbuhu *	povraćanje bol u trbuhu ^{#1} mučnina ^{#1}	gastritis konstipacija dispepsija disfagija distenzija abdomena suha usta ulceracija u ustima hipersekreција a slina eruktacija flatulencija ^{#1}		pankreatitis pseudomembranski kolitis (vidjeti dio 4.4) promjena boje jezika
Poremećaji jetre i žuči			hepatitis* povišena aspartat aminotransferaza	abnormalna funkcija jetre kolestatska žutica	zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4) fulminantni hepatitis

			povišena alanin aminotransferaza povišen bilirubin u krvi povišena alkalna fosfataza u krvi		nekroza jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip ^{#2} pruritus ^{#2} urtikarija dermatitis suha koža hiperhidroza	akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP) reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) fotosenzitivna reakcija ^{#3}	toksična epidermalna nekroliza Stevens-Johnsonov sindrom ^{#3} eritema multiforme
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			osteoartritis mialgija bol u leđima bol u vratu		artralgija ^{#2}
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			dizurija bol u bubrezima povišena ureja u krvi povišen kreatinin u krvi		akutna ozljeda bubrega tubulointersticijski nefritis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			intermenstrualno krvarenje poremećaj testisa		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			edem astenija malaksalost umor ^{#2} edem lica bol u prsištu pireksija bol periferni edem		
Pretrage		snižen bikarbonat u krvi	poremećene vrijednosti kalija u krvi povišen klorid u krvi		

			povišena glukoza u krvi povišen bikarbonat u krvi poremećene vrijednosti natrija u krvi		
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije			postprocedur alna komplikacija		

* Ove nuspojave bile su uočene samo tijekom primjene azitromicina radi profilakse i/ili terapije MAC-a

#1 U MAC-u je učestalost ovih nuspojava bila vrlo česta ($> 1/10$).

#2 U MAC-u je učestalost ovih nuspojava bila česta ($> 1/100$ i $< 1/10$).

#3 U MAC-u je učestalost ovih nuspojava bila manje česta ($> 1/1000$ i $< 1/100$).

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Simptomi

Nuspojave zabilježene pri dozama višim od preporučenih bile su slične onima koje su uočene pri normalnim dozama (vidjeti dio 4.8). Tipični simptomi predoziranja azitromicinom uključuju gastrointestinalne simptome, tj. povraćanje, proljev, bol u trbuhu i mučninu.

Liječenje

U slučaju predoziranja indicirano je opće simptomatsko liječenje i potpora vitalnim funkcijama te, ako je potrebno, primjena medicinskog ugljena ili lavaža želuca.

Nema podataka o učincima dijalize na eliminaciju azitromicina. Međutim, s obzirom na mehanizam eliminacije azitromicina, nije vjerojatno da će dijaliza dovesti do značajnog uklanjanja djelatne tvari.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Farmakoterapijska skupina: Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, makrolidi
ATK oznaka: J01FA10

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja azitromicina temelji se na inhibiciji sinteze bakterijskih proteina vezanjem na 50S podjedinicu ribosoma i inhibiranjem translokacije peptida.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Djelotvornost uglavnom ovisi o omjeru između AUC-a (površine ispod krivulje) i MIC-a (minimalne inhibitorne koncentracije) uzročnog mikroorganizma.

Mehanizmi rezistencije

Rezistencija na azitromicin može se temeljiti na sljedećim mehanizmima:

- Efluks: Rezistencija može biti uzrokovana povećanjem broja efluksnih pumpi u citoplazmatskoj membrani. Odnosi se samo na makrolide s 14- i 15-eročlanim prstenovima (tzv. M-fenotip).
- Promjena ciljne strukture: Afinitet prema ribosomskim veznim mjestima smanjuje se metilacijom 23S rRNA, što uzrokuje rezistenciju na makrolide (M), linkozamide (L) i streptogramine B skupine (SB) (tzv. MLSB-fenotip). Metilaze odgovorne za rezistenciju kodirane su genima *erm*. Afinitet prema ribosomskim veznim mjestima također je smanjen mutacijama u ciljnoj strukturi 23S rRNA ili mutacijama u proteinima velike podjedinice ribosoma.
- Enzimaska inaktivacija makrolida ima samo manji klinički značaj.

Kod M-fenotipa opaža se potpuna križna rezistencija između azitromicina, klaritromicina, eritromicina i roksitromicina. MLSB-fenotip pokazuje dodatnu križnu rezistenciju s klindamicinom i streptograminom B. Sa spiramicinom, koji je makrolid sa 16-eročlanim prstenom, prisutna je djelomična križna rezistencija.

Zbog niske permeabilnosti vanjske membrane, većina Gram-negativnih vrsta je inherentno otporna na makrolide.

Kriteriji za tumačenje pri ispitivanju osjetljivosti

Kriterije za tumačenje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) pri ispitivanju osjetljivosti utvrdio je *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) za azitromicin, a navedeni su ovdje: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalencija stečene rezistencije

Prevalencija stečene rezistencije može varirati geografski i s vremenom za odabrane vrste, stoga su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, osobito kod liječenja teških infekcija. Prema potrebi, nužno je potražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korisnost lijeka upitna barem za neke vrste infekcija. Osobito u slučaju teških infekcija ili terapijskog neuspjeha, potrebno je potražiti mikrobiološku dijagnozu s identifikacijom patogena i određivanjem njegove osjetljivosti na azitromicin.

[U sljedećoj tablici potrebno je navesti samo vrste relevantne za odobrene indikacije, npr. bakteriju *Borrelia burgdorferi* potrebno je uključiti samo ako je lijek indiciran za ranu fazu lajmske bolesti.]

Tablica 4: Prevalencija stečene rezistencije

Uobičajeno osjetljive vrste
<i>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</i>
<i>Mycobacterium avium</i> kompleks ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Anaerobni mikroorganizmi</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>

<i>Treponema denticola</i>
Drugi mikroorganizmi
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (nekada <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
<i>Prevotella intermedia</i>
Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
Viridans streptococci
Aerobni gram-negativni mikroorganizmi
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Inherentno otporni organizmi
Aerobni gram-negativni mikroorganizmi
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Bacteroides</i> spp.

[°] Prilikom objave tablica nisu bili dostupni ažurirani podaci. Primarna literatura, standardna znanstvena literatura i terapijske preporuke pretpostavljaju osjetljivost.

⁺Najmanje jedna regija pokazuje stope rezistencije veće od 50 % za metilicilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*.

⁺⁺Penicilin-osjetljivi sojevi bakterije *Streptococcus pneumoniae* imaju veću vjerojatnost da budu osjetljivi na azitromicin u usporedbi s penicilin-rezistentnim sojevima *Streptococcus pneumoniae*.

5.2 Farmakokinetička svojstva

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Apsorpcija

Vršne serumske koncentracije (C_{max}) azitromicina nakon 500 mg oralne suspenzije (40 mg/ml), 1000 mg praška za oralnu suspenziju, 500 mg (2 x 250 mg) tableta i 1000 mg (4 x 250 mg) kapsula u zdravih dobrovoljaca natašte iznosile su 0,29, 0,75, 0,34, odnosno 1,07 mg/l. Vrijeme do vršnih plazmatskih (T_{max}) koncentracija azitromicina nakon peroralne primjene kreće se u rasponu od 2 do 3

sata. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti u zdravih dobrovoljaca nakon primjene 500 mg oralne suspenzije i 1000 mg praška za oralnu suspenziju u vrećici iznosila je 37 % odnosno 44 % u uvjetima natašte.

Učinak hrane na relativnu oralnu bioraspoloživost azitromicina ovisi o formulaciji. Nakon primjene 500 mg oralne suspenzije (40 mg/ml), 1000 mg u obliku praška za oralnu suspenziju i peroralne doze od 500 mg azitromicin tableta (2 x 250 mg), postignuta je slična izloženost lijeku kod uzimanja visokomasnog obroka u usporedbi s uvjetima natašte. Nakon primjene jednokratne doze od 500 mg (2 x 250 mg) u formulaciji kapsula s visokomasnim obrokom u usporedbi s uvjetima natašte, srednja vrijednost omjera C_{max} i AUC_{0-24} bila je niža za 52 % odnosno 43 %.

Tablica 5 prikazuje srednju vrijednost (SD) farmakokinetičkih parametara u odraslih zdravih dobrovoljaca nakon standardnih režima doziranja tableta i kapsula.

Tablica 5: AUC_{0-24} i C_{max} azitromicina za 3-dnevni i 5-dnevni režim na zadnji dan doziranja

Režim doziranja, formulacija	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)
3-dnevni režim (500 mg dnevno), tableta	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
5-dnevni režim (500 mg D1, 250 mg od D2 do D5), tableta	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
5-dnevni režim (500 mg D1, 250 mg od D2 do D5), kapsula	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Distribucija

Azitromicin se široko i brzo distribuira iz plazme u ekstravaskularni odjeljak, uključujući tkiva poput tonzila, pluća i tkiva ženskih reproduktivnih organa, kao i u intracelularni odjeljak, posebno u polimorfonuklearne leukocite, makrofage i monocite. Farmakokinetička ispitivanja pokazala su znatno veće koncentracije azitromicina u određenim tkivima (do 50 puta veće od maksimalne koncentracije uočene u plazmi). Ovo ukazuje na ekstenzivno vezanje u tim tkivima uz volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže u rasponu od 23 do 31 l/kg. Faza redistribucije iz intracelularnog u ekstracelularni odjeljak i u plazmu može rezultirati produljenim niskim koncentracijama nakon prestanka liječenja. Azitromicin pokazuje nisko vezanje za proteine plazme, uglavnom za alfa 1-kiseli glikoprotein, a vezanje se smanjuje s povećanjem koncentracije antibiotika: 50 %, 23 % i 7 % vezanja za proteine pri koncentracijama od 0,05, 0,1 odnosno 1 mg/l.

Biotransformacija

Azitromicin se minimalno metabolizira u jetri. Primarni put biotransformacije je N-demetilacija šećera dezosamina. Ostali putevi uključuju O-demetilaciju, hidrolizu kladinoze (dekonjugaciju šećera kladinoze) i hidroksilaciju šećera dezosamina i makrolidnog prstena.

Nema dokaza o klinički značajnoj indukciji ili inhibiciji jetrenog citokroma CYP 3A4 putem stvaranja kompleksa citokrom-metabolit. Također, nije otkriven autoinducirani metabolizam azitromicina ovim putem.

Eliminacija

Azitromicin se uglavnom eliminira (aktivnim) izlučivanjem putem žuči, pretežno kao nepromijenjeni lijek, ali i kao metaboliti koji nemaju antibakterijsko djelovanje. Urinarno izlučivanje predstavlja manji put eliminacije, pri čemu se u mokraću izlučuje manje od 6 % peroralne doze i oko 20 % lijeka koji dospje u sistemska cirkulaciju. Više od 50 % izlučivanja fecesom i 12 % urinarnog izlučivanja je u obliku nepromijenjenog spoja.

Nakon primjene jednokratne doze od 500 mg azitromicina, procijenjeni je plazmatski klirens iznosio 630 ml/min s terminalnim poluvijekom eliminacije od približno 68 sati. Bubrežni klirens je općenito u rasponu od 100-189 ml/min, znatno manji od plazmatskog klirensa, što je i očekivano zbog relativno malog doprinosa bubrežnog puta eliminaciji.

Linearnost/nelinearnost

Nakon peroralne primjene formulacije s trenutnim oslobađanjem, dokazana je proporcionalnost dozi za AUC_{0-24} i C_{max} u rasponu doza od 250 mg do 1000 mg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika azitromicina bila je ispitana u 43 odraslih (u dobi od 21 do 85 godina) nakon peroralne primjene jednokratne doze azitromicina od 1,0 g (4 x 250 mg kapsule) u ispitanika s GFR-om >80 ml/min (n = 12), ispitanika s GFR-om između 10 i 80 ml/min (n = 12) te ispitanika s GFR-om <10 ml/min (n = 19).

Farmakokinetika azitromicina u ispitanika s GFR-om između 10 i 80 ml/min nije bila narušena (srednja vrijednost C_{max} i AUC_{0-120} povećala se za 5,1 % odnosno 4,2 % u usporedbi s ispitanicima s GFR-om > 80 ml/min). Srednja vrijednost C_{max} i AUC_{0-120} povećala se za 61 % odnosno 35 % u ispitanika s GFR-om < 10 ml u usporedbi s ispitanicima s GFR-om >80 ml/min.

Nema dostupnih podataka za ispitanike na dijalizi, ali zbog mehanizma eliminacije azitromicina, nije vjerojatno da će dijaliza dovesti do značajnog uklanjanja djelatne tvari.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika azitromicina bila je ispitana u 22 odraslih nakon peroralne primjene jednokratne doze azitromicina od 500 mg (2 x 250 mg kapsule) u ispitanika s normalnom funkcijom jetre (n = 6), Child-Pugh A (n = 10) i Child-Pugh B (n = 6). Farmakokinetika azitromicina u ispitanika s Child-Pugh A i B bila je niža za 3 % odnosno 19 % za AUC_{0-inf} te viša za 34 % odnosno 72 % za C_{max} u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre.

Starije osobe

U starijih dobrovoljaca (> 65 godina) koji su primili 500 mg azitromicina (2 x 250 mg kapsule) 1. dana, a potom 250 mg od 2. do 5. dana u uvjetima natašte AUC_{0-24} 1. i 5. dana iznosio je 3,0 odnosno 2,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Peti dan zabilježeni su 29 % veći AUC_{0-24} , 8 % veći C_{max} te 37,5 % veći T_{max} nego u mlađih dobrovoljaca (< 40 godina). Budući da se ove razlike ne smatraju klinički značajnima, prilagodba doze nije potrebna za starije ispitanike s normalnom bubrežnom i jetrenom funkcijom.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika azitromicin oralne suspenzije karakterizirana je u 14 djece u dobi od 6 do 15 godina s faringitisom i u 7 djece u dobi od 1 do 5 godina s upalom srednjeg uha. U ta dva ispitivanja, azitromicin oralna suspenzija primjenjivana je u dozi od 10 mg/kg 1. dana, a zatim 5 mg/kg od 2. do 5. dana. Nakon 5 dana liječenja, srednje vrijednosti AUC_{0-24} iznosile su 3,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ odnosno 1,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Srednja vrijednost C_{max} iznosila je 0,38 $\mu\text{g}/\text{ml}$, a odgovarajuća srednja vrijednost T_{max} iznosila je 2,4 sati u djece u dobi od 6 do 15 godina te 0,22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ i 1,9 sati za djecu u dobi od 1 do 5 godina. Srednje vrijednosti C_{max} i AUC_{0-24} bile su 1,7 puta veće u djece u dobi od 6 do 15 godina nego u djece u dobi od 1 do 4 godine.

Farmakokinetika kod 3-dnevnog davanja oralne suspenzije azitromicina u dozi od 10 mg/kg dnevno također je bila ocijenjena u 16 djece u dobi od 6 mjeseci do 10 godina s bakterijskim infekcijama. Srednja vrijednost AUC_{0-24} za 7 djece u dobi od 2 do 4 godine iznosila je 2,90 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ dok je za 8 djece u dobi od 5 do 10 godina vrijednost iznosila 2,08 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Niska vrijednost AUC_{0-24} od 0,74 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ zabilježena je u jednog djeteta u dobnoj skupini od 6 mjeseci do 2 godine.

Farmakokinetika jednokratne doze azitromicina od 30 mg/kg nije ispitivana u pedijatrijskih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Neklinički podaci temeljeni na konvencionalnim ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti nisu ukazali na štetne reakcije koje su jasno relevantne za ljude, a nisu već razmotrene u drugim dijelovima sažetka opisa svojstava lijeka.

Međutim, u nekoliko tkiva miševa, štakora i pasa kojima su davane višestruke doze azitromicina uočena je fosfolipidoza (intracelularno nakupljanje fosfolipida). Fosfolipidoza je u sličnoj mjeri opažena u tkivima neonatalnih štakora i pasa. Pokazalo se da je učinak reverzibilan nakon prestanka davanja azitromicina. Značaj ovog nalaza za ljude općenito je nepoznat.

U ispitivanjima embriotoksičnih učinaka na životinjama provedenim do doza umjereno toksičnih za majku (2 do 3 puta veća doza od maksimalne preporučene dnevne doze za odrasle od 500 mg na temelju tjelesne površine), nije uočen teratogeni učinak na miševima i štakorima. Za azitromicin je pokazano da prolazi kroz placentu. U štakora, doze azitromicina od 100 i 200 mg/kg tjelesne težine/dan (2 do 3 puta veća doza od maksimalne preporučene dnevne doze za odrasle od 500 mg na temelju tjelesne površine), dovele su do blagog usporavanja okoštavanja kod fetusa i smanjenja prirasta tjelesne mase majke. U perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima na štakorima uočeno je blago zaostajanje nakon davanja doza azitromicina od 200 mg/kg/dan (3 puta veća doza od maksimalne preporučene dnevne doze za odrasle od 500 mg na temelju tjelesne površine).

UPUTA O LIJEKU

Čvrste oralne formulacije (filmom obložene tablete i tvrde kapsule) (odobrene jačine: 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg) i tablete za oralnu suspenziju (odobrene jačine: 250 mg, 500 mg, 600 mg, 1000 mg)

1. Što je <Novoizumljeno ime> i za što se koristi

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

<Novoizumljeno ime> sadrži djelatnu tvar azitromicin. Azitromicin je antibiotik koji pripada skupini antibiotika poznatih kao makrolidi, koji blokiraju rast osjetljivih bakterija.

<Novoizumljeno ime> se uzima radi liječenja sljedećih infekcija:

Odrasli i adolescenti tjelesne težine od 45 i više kg

- infekcije krajnika (tonzilitis) ili grla (faringitis) uzrokovane streptokoknim bakterijama
- bakterijske infekcije sinusa (sinusitis)
- bakterijske infekcije srednjeg uha (*otitis media*)
- upala pluća (izvanbolnička upala pluća, zaraza se nije dogodila u bolnici)
- bakterijske infekcije kože i potkožnih tkiva
- rana, lokalizirana lajmska bolest (*erythema migrans*, uglavnom uzrokovana ubodom krpelja)
- bakterijske infekcije desni (parodontitis) ili lokalizirana gnojna nakupina u desnim (parodontni apsces)
- infekcije mokraćne cijevi i grlića maternice uzrokovane bakterijom *Chlamydia trachomatis*
- infekcije mokraćne cijevi i grlića maternice uzrokovane bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*. <Novoizumljeno ime> je potrebno primijeniti u kombinaciji s drugim antibiotikom kojeg je odabrao Vaš liječnik ili ljekarnik.
- kronična upala prostate uzrokovana bakterijom *Chlamydia trachomatis*
- bakterijske infekcije genitalija s bolnim čirevima (čankir)
- infekcije uzrokovane bakterijama *Mycobacterium avium* kompleksa (MAC) u osoba s uznapredovalom HIV infekcijom. <Novoizumljeno ime> je potrebno primijeniti u kombinaciji s drugim antibiotikom koji se zove etambutol.

<Novoizumljeno ime> se također uzima radi prevencije infekcija uzrokovanih bakterijama *Mycobacterium avium* kompleksa (MAC) u osoba koje žive s HIV infekcijom.

Odrasli:

- Bakterijske infekcije u bolesnika s dugotrajnom upalom pluća (kroničnim bronhitisom)
- Bakterijska infekcija maternice, jajovoda i jajnika (upalna bolest zdjelice) uvijek u kombinaciji s drugim antibiotikom (antibioticima) kojeg je odabrao Vaš liječnik ili ljekarnik.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati <Novoizumljeno ime>

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Nemojte uzimati <Novoizumljeno ime>

- ako ste alergični na azitromicin, eritromicin, bilo koji makrolidni ili ketolidni antibiotik ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete <Novoizumljeno ime> ako imate ili ste imali bilo koje od sljedećih stanja:

- problemi sa srcem (npr. problemi sa srčanim ritmom ili zatajivanje srca) ili niske razine kalija ili magnezija u krvi: ova stanja mogu pridonijeti ozbiljnim srčanim nuspojavama azitromicina
- problemi s jetrom: Vaš će liječnik možda morati pratiti funkciju Vaše jetre ili prekinuti liječenje.
- teški proljev nakon primjene bilo kojih drugih antibiotika

- lokalizirana mišićna slabost (miastenija gravis), jer se simptomi ove bolesti mogu pogoršati tijekom liječenja
- ili ako uzimate derivate ergota poput ergotamina (koristi se za liječenje migrene), jer se ti lijekovi ne smiju uzimati zajedno s <Novoizumljeno ime>.

Odmah prestanite uzimati ovaj lijek i javite se svom liječniku (pogledajte također „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4):

- ako osjećate da imate alergijsku reakciju (npr. otežano disanje, oticanje lica ili grla, osip, nastanak mjehurića).
- ako primijetite bilo koji od simptoma opisanih u dijelu 4 u vezi s ozbiljnim kožnim reakcijama uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu, reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje su bile prijavljene u vezi s liječenjem azitromicinom.
- ako osjetite nepravilne otkucaje srca ili palpitacije, omaglicu ili nesvjesticu tijekom uzimanja <Novoizumljeno ime>.
- ako Vam se pojave znakovi problema s jetrom (npr. tamna mokraća, gubitak apetita ili žutilo kože ili bjeloočnica).
- ako Vam se pojavi teški proljev tijekom ili nakon liječenja. Nemojte uzimati nikakve lijekove za liječenje proljeva bez prethodne provjere sa svojim liječnikom. Ako se proljev nastavi ili ponovno pojavi unutar prvih tjedana nakon liječenja, obavijestite o tome svog liječnika.

Superinfekcija

Liječnik Vas može pratiti radi moguće pojave znakova dodatnih bakterijskih ili gljivičnih infekcija koje se ne mogu liječiti <Novoizumljeno ime> (superinfekcija).

Spolno prenosive infekcije

Vaš liječnik može provesti testiranje i isključiti mogućnost infekcije sifilisom, spolno prenosivom bolešću koja bi inače mogla napredovati neotkrivena i biti dijagnosticirana s odgodom. Nadalje, u slučaju bilo koje spolno prenosive bakterijske infekcije, Vaš će liječnik provesti kontrolne laboratorijske pretrage kako bi pratio uspješnost terapije.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne preporučuje:

- *[ako je lijek indiciran za liječenje upalne bolesti zdjelice u odraslih]* ako imate manje od 18 godina i dijagnosticirana Vam je upalna bolest zdjelice
- *[ako je indiciran radi prevencije ili liječenja MAC infekcija]* ako imate manje od 12 godina i zaraženi ste ili ste pod rizikom od zaraze organizmima koji pripadaju vrsti *Mycobacterium avium* kompleksa što obično pogađa osobe koje žive s HIV-om i imaju oslabljen obrambeni sustav, jer djelotvornost i sigurnost ovog lijeka nisu ispitivani u tim slučajevima.

Ako imate manje od 45 kg, postoje drugi lijekovi koji sadrže azitromicin, a čija bi primjena mogla biti prikladnija za Vas.

Drugi lijekovi i <Novoizumljeno ime>

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Uzimanje <Novoizumljeno ime> istodobno s nekim drugim lijekovima može dovesti do nuspojava. Stoga je posebno važno da obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- atorvastatin i druge lijekove iz skupine statina (za snižavanje kolesterola u krvi i sprječavanje srčanih bolesti, uključujući srčani i moždani udar)
- ciklosporin (za sprječavanje tijela da odbaci transplantirani organa)
- kolhicin (za liječenje gihta i obiteljske mediteranske groznice)

- dabigatran (za sprječavanje i liječenje stvaranja krvnih ugrušaka (antikoagulans))
- digoksin (za liječenje srčanih bolesti)
- varfarin ili slični lijekovi koji se koriste za razrjeđivanje krvi (antikoagulansi)
- lijekovi koji mogu uzrokovati da srčanom mišiću treba dulje nego obično da se kontrahira i opusti (produljenje QT intervala), kao što su sljedeći:
 - kinidin, prokainamid, dofetilid, amiodaron i sotalol (za liječenje nepravilnih otkucaja srca, uključujući prebrze ili prespore otkucaje srca - srčana aritmija)
 - pimoqid (za liječenje mentalnih bolesti)
 - citalopram (za liječenje depresije)
 - moksifloksacin i levofloksacin (antibiotici)
 - cisaprid (za liječenje poremećaja probavnog sustava)
 - hidroksiklorokin ili klorokin (za liječenje autoimunih bolesti, uključujući reumatoidni artritis ili za liječenje ili sprječavanje malarije)

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Vaš će liječnik odlučiti trebate li uzimati ovaj lijek tijekom trudnoće, tek nakon što se uvjeri da koristi nadmašuju potencijalne rizike.

Dojenje

<Novoizumljeno ime> se izlučuje u majčino mlijeko. Stoga će Vaš liječnik odlučiti trebate li prestati dojiti ili izbjegavati liječenje lijekom <Novoizumljeno ime>, uzimajući u obzir i korist dojenja za Vaše dijete i korist terapije za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

<Novoizumljeno ime> umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Za <Novoizumljeno ime> je prijavljeno da u nekih ljudi uzrokuje omaglicu, pospanost i napadaje, te probleme s vidom i sluhom. Ove moguće nuspojave mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

<Novoizumljeno ime> sadrži {naziv pomoćne(ih) tvari}>

[U ovom dijelu je potrebno dodati upozorenje o svakoj pomoćnoj tvari koja bi mogla dovesti do nuspojava, npr. u bolesnika s određenim metaboličkim poremećajima (npr. fenilketonurijom, intolerancijom fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze, nedostatkom sukraze/izomaltaze) ili alergijama, u skladu s predloškom QRD-a. Svaki nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet morat će navesti sve relevantne pomoćne tvari i s njima povezano(a) upozorenje(a) za svoju(e) formulaciju(e)].

3. Kako uzimati <Novoizumljeno ime>

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Količina <Novoizumljeno ime> koju morate uzimati svakog dana ovisi o bakterijskoj infekciji zbog koje se liječite i o specifičnom režimu liječenja koji morate slijediti prema uputama liječnika ili ljekarnika.

[Preporuke za doziranje navedene u tablici u nastavku moraju biti u skladu s indikacijama u dijelu 1; 5-dnevni režim liječenja smije biti uključen samo ako se može primijeniti na ovu prezentaciju lijeka, npr. tablete od 250 mg ili tablete od 500 mg s urezom za lomljenje tablete na jednake doze.]

Odrasli i adolescenti tjelesne težine od najmanje 45 kg

Infekcija	Režim liječenja azitromicinom
Infekcije krajnika (tonzilitis) ili grla (faringitis) uzrokovane streptokoknim bakterijama	Za ove infekcije postoji 3-dnevni ili 5-dnevni režim liječenja, a količina lijeka <Novoizumljeno ime> koju je potrebno uzeti svakog dana opisana je za ta liječenja u nastavku. <i>3-dnevni režim liječenja</i> 500 mg uzeti jedanput dnevno tijekom 3 dana. <i>5-dnevni režim liječenja</i> 500 mg uzeti prvog dana liječenja, a potom 250 mg uzimati jedanput dnevno tijekom sljedeća 4 dana.
Bakterijske infekcije sinusa (sinusitis)	
Bakterijske infekcije srednjeg uha (<i>otitis media</i>)	
Bakterijske infekcije u bolesnika s dugotrajnom upalom pluća (kroničnim bronhitisom)*	
Upala pluća (izvanbolnička upala pluća, zaraza se nije dogodila u bolnici)#	
Bakterijske infekcije kože i potkožnih tkiva	
Bakterijske infekcije desni (parodontitis) ili lokalizirana gnojna nakupina u desnim (parodontni apsces)	1000 mg uzeti prvog dana liječenja, a potom 500 mg uzimati jedanput dnevno tijekom sljedećih 9 dana.
Rana, lokalizirana lajmska bolest (<i>erythema migrans</i> , uglavnom uzrokovana ubodom krpelja)	
Infekcije mokraćne cijevi i grlića maternice uzrokovane bakterijom <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg uzeti u obliku jednokratne doze
Infekcije mokraćne cijevi i grlića maternice uzrokovane bakterijom <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . <Novoizumljeno ime> je potrebno primijeniti u kombinaciji s drugim antibiotikom kojeg je odabrao Vaš liječnik ili ljekarnik.	1000 mg ili 2000 mg* uzeti u obliku jednokratne doze
Bakterijska infekcija maternice, jajovoda i jajnika (upalna bolest zdjelice) <Novoizumljeno ime> je potrebno primijeniti u kombinaciji s drugim antibiotikom kojeg je odabrao Vaš liječnik ili ljekarnik*#.	Samo ako je liječenje započeto intravenskim azitromicinom: 250 mg jedanput dnevno do završetka 7-dnevnog režima liječenja
Kronična upala prostate uzrokovana bakterijom <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dan uzimati 3 uzastopna dana u tjednu tijekom ukupno 3 tjedna
Bakterijske infekcije genitalija s bolnim čirevima (čankir)	1000 mg uzeti u obliku jednokratne doze
Infekcije uzrokovane bakterijama <i>Mycobacterium avium</i> kompleksa (MAC) u osoba s uznapredovalom HIV infekcijom. <Novoizumljeno ime> je potrebno primijeniti u kombinaciji s drugim antibiotikom koji se zove etambutol.	<500 mg> ili <600 mg> jedanput na dan
Sprječavanje infekcija uzrokovanih bakterijama <i>Mycobacterium avium</i> kompleksa (MAC) u osoba koje	<1200 mg> ili <1250 mg> jedanput tjedno

žive s HIV infekcijom	
*samo za odrasle bolesnike # za odrasle bolesnike liječenje lijekom koji se uzima kroz usta može uslijediti nakon početnog liječenja intravenskom primjenom lijeka (primjena u venu).	

Primjena u djece i adolescenata

Ako je Vaša tjelesna težina manja od 45 kg < ili ako ne možete progutati ovaj lijek>, obratite se svom liječniku ili ljekarniku, jer su dostupni i drugi lijekovi koji sadrže azitromicin, a koji bi mogli biti prikladniji za Vas.

Način primjene

[potrebno je odabrati odgovarajuće informacije specifične za lijek]

[Tablete (bez ureza)]

Za primjenu kroz usta.

<Novoizumljeno ime> je potrebno uzeti jedanput na dan, kroz usta. Tablete je potrebno progutati cijele s nešto vode, s hranom ili bez nje. Uzimanje ovog lijeka neposredno prije obroka može pomoći da lakše padne na želudac.

[Tablete (s urezom samo radi lakšeg gutanja)]

Za primjenu kroz usta.

<Novoizumljeno ime> je potrebno uzeti jedanput na dan, kroz usta. Urez na tabletama služi samo da Vam pomogne prelomiti tabletu ako je ne možete progutati cijelu. Polovice je potrebno uzeti odmah jednu za drugom.

Tablete se mogu uzeti s hranom ili bez nje. Uzimanje ovog lijeka neposredno prije obroka može pomoći da lakše padne na želudac.

[Tablete (s urezom radi prilagodbe doze)]

Za primjenu kroz usta.

<Novoizumljeno ime> je potrebno uzeti jedanput na dan, kroz usta. Tablete se mogu uzeti s hranom ili bez nje. Uzimanje ovog lijeka neposredno prije obroka može pomoći da lakše padne na želudac.

Tablete se mogu razdijeliti na dvije jednake polovice koje se mogu koristiti za prilagođavanje doze kao što Vam je rekao liječnik ili ljekarnik.

[Tvrde kapsule]

Za primjenu kroz usta.

<Novoizumljeno ime> je potrebno uzeti jedanput na dan, kroz usta. Kapsule je potrebno progutati cijele s nešto vode. Kapsule je potrebno uzeti najmanje jedan sat prije ili dva sata nakon obroka.

[Tablete za oralnu suspenziju (s podacima o kompatibilnosti i volumenu)]

Za primjenu kroz usta nakon otapanja.

Lijek je potrebno uzeti jedanput na dan, kroz usta. Neposredno prije primjene otopite cijelu tabletu u čaši dodavanjem odgovarajuće količine (najmanje 30 ml) čiste pitke vode ili soka od naranče ili jabuke. Dobro promiješajte dok se tableta potpuno ne otopi, a zatim progutajte. Ako nešto suspenzije ostane u čaši, dodajte malu količinu vode, zavrtite u čaši i zatim progutajte preostalu suspenziju.

Suspenzija se može uzeti s hranom ili bez nje. Uzimanje ovog lijeka neposredno prije obroka može pomoći da lakše padne na želudac.

[Tablete za oralnu suspenziju (bez podataka o kompatibilnosti i volumenu)]

Za primjenu kroz usta nakon otapanja.

Lijek je potrebno uzeti jedanput na dan, kroz usta. Neposredno prije primjene otopite cijelu tabletu u čaši s čistom pitkom vodom. Dobro promiješajte dok se tableta potpuno ne otopi, a zatim progutajte. Ako nešto suspenzije ostane u čaši, dodajte malu količinu vode, zavrte u čaši i zatim progutajte preostalu suspenziju. Suspenzija se može uzeti s hranom ili bez nje. Uzimanje ovog lijeka neposredno prije obroka može pomoći da lakše padne na želudac.

Ako uzmete više <Novoizumljeno ime> nego što ste trebali

Ako uzmete više <Novoizumljeno ime> nego što ste trebali, možete se loše osjećati. Uobičajeni znakovi predoziranja su povraćanje, proljev, bol u trbuhu i mučnina. Odmah obavijestite svog liječnika ili se obratite najbližem hitnom bolničkom odjelu.

Ako ste zaboravili uzeti <Novoizumljeno ime>

Ako ste zaboravili uzeti <Novoizumljeno ime>, uzmite ga čim možete, pod uvjetom da je to najmanje 12 sati prije termina za sljedeću dozu. Ako je ostalo manje od 12 sati do sljedeće doze, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati <Novoizumljeno ime>

Ako prerano prestanete uzimati <Novoizumljeno ime>, infekcija se može vratiti. Uzimajte <Novoizumljeno ime> kroz cijelo trajanje liječenja, čak i kada se počnete bolje osjećati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah prestanite primjenjivati <Novoizumljeno ime> i potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- iznenadno piskanje u plućima, otežano disanje, oticanje očnih kapaka, lica ili usana, osip ili svrbež, osobito ako zahvaća cijelo tijelo (*anafilaktička reakcija*, učestalost nepoznata)
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca (*srčana aritmija* ili *torsades de pointes tahikardija*, učestalost nepoznata)
- tamna mokraća, gubitak apetita ili žutilo kože ili bjeloočnica, što su znakovi poremećaja jetre (*zatajenje jetre* ili *nekroza jetre* (učestalost nepoznata), *hepatitis** (manje često: može se javiti u manje od 1 na 100 osoba)).
- teški proljev s grčevima u trbuhu, krvavom stolicom i/ili vrućicom može značiti da imate infekciju debelog crijeva (*kolitis povezan s antibioticima*, učestalost nepoznata). Nemojte uzimati lijekove protiv proljeva koji zaustavljaju rad crijeva (*antiperistaltici*).
- crvenkaste, neuzdignute mrlje nalik meti ili kružnog oblika na trupu, često s mjehurićima u sredini, ljuštenjem kože, čirevima u ustima, grlu, nosu, spolnim organima i očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (*Stevens-Johnsonov sindrom*[#] ili *toksična epidermalna nekroliza*, učestalost nepoznata).
- rašireni osip, visoka tjelesna temperatura i povećani limfni čvorovi (*DRESS sindrom* ili *sindrom preosjetljivosti na lijek*, rijetko (može se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)).
- crveni, ljuskavi rašireni osip s kvržicama ispod kože i mjehurićima praćen vrućicom. Simptomi se obično javljaju na početku liječenja (*akutna generalizirana egzantematozna pustuloza*, rijetko (može se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)).

Druge nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev
- nelagoda u trbuhu*

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- povraćanje, bol u želucu[#], mučnina[#]
- promjene u rezultatima krvnih pretraga (*snižen broj limfocita, povišen broj eozinofila, povišen broj bazofila, povišen broj monocita, povišen broj neutrofila, snižen bikarbonat u krvi*).

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- gljivična infekcija kandidom (*kandidijaza*) - gljivična infekcija usta i rodnice, druge gljivične infekcije.
- upala pluća, bakterijska infekcija grla, upala probavnog sustava, poremećaj dišnog sustava, upala sluznice u nosu, infekcija rodnice
- promjene u broju bijelih krvnih stanica (*leukopenija, neutropenija, eozinofilija*)
- povišen broj trombocita
- smanjenje udjela svih krvnih stanica u ukupnom volumenu krvi (*snižen hematokrit*)
- alergijske reakcije, oticanje šaka, stopala i lica (*angioedem*)
- gubitak apetita[#]
- nervoza, otežano spavanje (*insomnija*)
- omaglica[#], pospanost (*somnolencija*), promjena osjeta okusa (*disgeuzija*)[#], trnci i bockanje ili utrnulost (*parestezija*)[#].
- oštećenje vida[#]
- poremećaj uha
- vrtoglavica (*vertigo*)
- osjećaj lupanja srca (*palpitacije*)
- navale vrućine
- iznenadno piskanje u plućima, krvarenje iz nosa
- zatvor, vjetрови[#], otežana probava (*dispepsija*), upala sluznice želuca (*gastritis*), otežano gutanje (*disfagija*), nadutost trbuha, suha usta, podrigivanje (*eruktacija*), ulceracija u ustima, pojačano slinjenje
- osip[#], svrbež[#], koprivnjača (*urtikarija*), dermatitis, suha koža, abnormalno pojačano znojenje (*hiperhidroza*)
- oticanje i bol u zglobovima (*osteoartritis*), bol u mišićima, bol u leđima, bol u vratu
- bolno mokrenje (*dizurija*), bol u bubrezima
- menstrualno krvarenje u nepravilnim intervalima (*metroragija*), poremećaj testisa
- oticanje zbog zadržavanja tekućine, osobito lica, gležnjeva i stopala (*edem, edem lica, periferni edem*).
- slabost, umor[#], opće loše osjećanje, vrućica
- bol u prsištu, bol
- odstupanja u rezultatima laboratorijskih pretraga (npr. krvne ili jetrene pretrage)
- komplikacija nakon medicinskog postupka

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- osjećaj razdražljivosti
- problemi s jetrom, žutilo kože ili očiju
- povećana osjetljivost na sunčevu svjetlost[#]

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- smanjen broj crvenih krvnih stanica zbog povećanog raspadanja stanica, što može uzrokovati umor i blijedu kožu (*hemolitička anemija*)

- smanjenje broja trombocita u krvi, što može dovesti do krvarenja i modrica (*trombocitopenija*)
- osjećaj ljutnje, agresivnosti, osjećaj straha i zabrinutosti (*anksioznost*), akutno stanje smetenosti (*delirij*),
- halucinacija
- nesvjestica (*sinkopa*)
- napadaji (*epileptički napadaji*)
- smanjen osjet dodira, boli i temperature (*hipoestezija*)[#]
- osjećaj hiperaktivnosti
- promjena osjeta mirisa (*anosmija, parosmija*)
- potpuni gubitak osjeta okusa (*ageuzija*)
- slabost mišića (*miastenija gravis*)
- abnormalni elektrokardiogram (EKG) kod praćenja srca (*produljenje QT intervala*).
- gluhoća[#], oslabljen sluh[#] ili zujanje u ušima (*tinitus*)[#]
- nizak krvni tlak
- upala gušterače koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima (*pankreatitis*).
- promjena boje jezika
- bol u zglobovima (*artralgija*)[#]
- upala bubrega (*intersticijski nefritis*) i zatajenje bubrega

[informacije o nuspojavama vezanim uz liječenje i/ili profilaksu MAC infekcija potrebno je uključiti samo ako je lijek indiciran za ta liječenja]

* Ove nuspojave bile su uočene samo tijekom primjene azitromicina za profilaksu i/ili terapiju infekcija kompleksom *Mycobacterium avium* u osoba koje žive s HIV-om s nedovoljnim oporavkom imunološkog sustava.

Ove nuspojave bile su češće tijekom primjene azitromicina radi profilakse i/ili terapije infekcija kompleksom *Mycobacterium avium* u osoba koje žive s HIV-om s nedovoljnim oporavkom imunološkog sustava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Tekuće oralne formulacije (prašak za oralnu suspenziju (u bočici) (odobrene jačine: 20 mg/ml, 40 mg/ml) ili (u vrećici) (odobrene jačine: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1000 mg) ili (granule za oralnu suspenziju u bočici) odobrena jačina: 40 mg/ml)

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

[Ovaj dio treba glasiti kako je navedeno u nastavku. Indikacije je potrebno implementirati samo ako je lijek već odobren za to stanje

Potrebno je ukloniti tekst vezan uz sljedeće indikacije:

- gastro-duodenalne infekcije uzrokovane bakterijom *Helicobacter pylori*
- liječenje (umjerenih) akni vulgaris
- prevencija pogoršanja eozinofilne i neozinofilne astme]

<Novoizumljeno ime> je indiciran za liječenje sljedećih infekcija (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 mjeseci i stariji i tjelesne težine manje od 45 kg.

- akutni streptokokni tonzilitis i faringitis
- akutni bakterijski sinusitis
- akutna bakterijska upala srednjeg uha
- izvanbolnička pneumonija (engl. *community-acquired pneumonia*, CAP)
- akutne bakterijske infekcije kože i kožnih struktura (engl. *acute bacterial skin and skin structure infections*, ABSSSI)
- *erythema migrans* (rana, lokalizirana lajmska bolest)
- parodontni apscesi i parodontitis

Odrasli i adolescenti tjelesne težine od najmanje 45 kg koji ne mogu progutati čvrste farmaceutske oblike:

Povrh prethodno navedenih indikacija, ovaj lijek je također indiciran za liječenje sljedećeg:

- uretritis i cervicitis uzrokovani bakterijom *Chlamydia trachomatis*
- uretritis i cervicitis uzrokovani bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*, u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekom (npr. ceftriaksonom)
- kronični prostatitis uzrokovan bakterijom *Chlamydia trachomatis*
- čankir
- diseminirana infekcija kompleksom *Mycobacterium avium* (engl. *disseminated Mycobacterium avium complex*, DMAC) u osoba koje žive s uznapredovalom HIV infekcijom, u kombinaciji s etambutolom
- profilaksa infekcije kompleksom *Mycobacterium avium* (engl. *Mycobacterium avium complex*, MAC) u osoba koje žive s HIV-om s neodgovarajućom imunološkom rekonstitucijom.
- odrasli bolesnici s akutnim pogoršanjem kroničnog bronhitisa ili s upalnom bolešću zdjelice, potonje uvijek u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekom(ovima) (npr. metronidazolom).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Doziranje

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 mjeseci i stariji tjelesne težine manje od 45 kg

[Prašak za oralnu suspenziju u bočicama, 20 mg/ml i 40 mg/ml i granule za oralnu suspenziju 40 mg/ml, tablica u nastavku smije uključivati informacije o doziranju samo za odobrene indikacije u skladu s dijelom 4.1]

Azitromicin je potrebno primjenjivati jedanput na dan (vidjeti tablicu 1).

Tablica 1: Preporuke za doziranje za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 mjeseci i starije tjelesne težine manje od 45 kg

Indikacija	Režim doziranja azitromicina
Akutni bakterijski sinusitis Izvanbolnička pneumonija Akutne bakterijske infekcije kože i kožnih struktura Parodontni apscesi i parodontitis	10 mg/kg/dan tijekom 3 dana ili 10 mg/kg 1. dana, zatim 5 mg/kg/dan tijekom 2.-5. dana
Akutna bakterijska upala srednjeg uha	jednokratna doza od 30 mg/kg ili 10 mg/kg/dan tijekom 3 dana ili 10 mg/kg 1. dana, zatim 5 mg/kg/dan tijekom 2.-5. dana
Akutni streptokokni tonzilitis i faringitis	20 mg/kg/dan tijekom 3 dana ili 12 mg/kg/dan tijekom 5 dana
<i>Erythema migrans</i> (rana, lokalizirana lajmska bolest)	jedna doza od 20 mg/kg prvog dana, zatim doza od 10 mg/kg jedanput na dan tijekom 2.-10. dana
Potrebno je uzeti u obzir režime liječenja, doze i trajanje liječenja preporučene u ažuriranim smjernicama za liječenje svake indikacije.	

Dnevna doza azitromicina ne smije prelaziti dnevnu dozu za odrasle od 500 mg, osim u slučaju 1-dnevnog režima liječenja (jednokratna doza) akutne bakterijske upale srednjeg uha kod koje maksimalna ukupna doza ne smije prelaziti 1500 mg. Maksimalna preporučena ukupna doza za bilo koje liječenje u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 45 kg iznosi 1500 mg, osim za 5-dnevni režim kod akutnog streptokoknog tonzilitisa i faringitisa te kod eritema migransa (rani lokalizirani oblik lajmske bolesti). Vidjeti tablicu 2.

Tablica 2: Maksimalne preporučene dnevne doze azitromicina po doznom režimu

Tjelesna težina (kg)	Maksimalna dnevna doza azitromicina na dan				
	5 mg/kg (5-dnevni režim, 2. do 5. dan)	10 mg/kg (3-dnevni režim ili 5-dnevni režim, 1. dan; 10-dnevni režim, 2. do 10. dan za eritem migrans)	12 mg/kg (5-dnevni režim za streptokokni faringotonzilitis)	20 mg/kg (3-dnevni režim za streptokokni faringotonzilitis; 10-dnevni režim, 1. dan za eritem migrans)	30 mg/kg (režim jednokratne doze za akutnu upalu srednjeg uha)
7	35 mg	70 mg	84 mg	140 mg	210 mg
8	40 mg	80 mg	96 mg	160 mg	240 mg
9	45 mg	90 mg	108 mg	180 mg	270 mg
10	50 mg	100 mg	120 mg	200 mg	300 mg
11	55 mg	110 mg	132 mg	220 mg	330 mg
12	60 mg	120 mg	144 mg	240 mg	360 mg
13	65 mg	130 mg	156 mg	260 mg	390 mg
14	70 mg	140 mg	168 mg	280 mg	420 mg
15	75 mg	150 mg	180 mg	300 mg	450 mg

16 - 25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26 - 35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg [#]	900 mg
36 - < 45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg [#]	1200 mg

[#] ne smije premašiti dnevnu dozu za odrasle od 500 mg

Volumen koji je potrebno primijeniti za postizanje prethodno navedenih doza prikazan je u tablici 3.

[Prašak za oralnu suspenziju u bočicama, 20 mg/ml; za pribor za doziranje s koracima od 0,5 ml]

Tablica 3: Preporuke za maksimalne dnevne doze i s time povezani volumeni za oralnu suspenziju (20 mg/ml) za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 mjeseci i starije tjelesne težine manje od 45 kg

Tjelesna težina (kg)	Maksimalna doza azitromicina na dan				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 ml (40 mg) ⁺	3,50 ml (70 mg)	4,50 ml (90 mg) ⁺⁺	7,00 ml (140 mg) [*]	10,50 ml (210 mg) [*]
8	2,00 ml (40 mg)	4,00 ml (80 mg)	5,00 ml (100 mg) ⁺⁺	8,00 ml (160 mg) [*]	12,00 ml (240 mg) [*]
9	2,50 ml (50 mg) ⁺	4,50 ml (90 mg)	5,50 ml (110 mg) ^{++*}	9,00 ml (180 mg) [*]	13,50 ml (270 mg) [*]
10	2,50 ml (50 mg)	5,00 ml (100 mg)	6,00 ml (120 mg) [*]	10,00 ml (200 mg) [*]	15,0 ml (300 mg) [*]
11	3,00 ml (60 mg) ⁺	5,50 ml (110 mg) [*]	6,50 ml (130 mg) ^{++*}	11,00 ml (220 mg) [*]	16,50 ml (330 mg) [*]
12	3,00 ml (60 mg)	6,00 ml (120 mg) [*]	7,50 ml (150 mg) ^{++*}	12,00 ml (240 mg) [*]	18,00 ml (360 mg) [*]
13	3,50 ml (70 mg) ⁺	6,50 ml (130 mg) [*]	8,00 ml (160 mg) ^{++*}	13,00 ml (260 mg) [*]	19,50 ml (390 mg) [*]
14	3,50 ml (70 mg)	7,00 ml (140 mg) [*]	8,50 ml (170 mg) ^{++*}	14,00 ml (280 mg) [*]	21,00 ml (420 mg) [*]
15	4,00 ml (80 mg) ⁺	7,50 ml (150 mg) [*]	9,00 ml (180 mg) [*]	15,00 ml (300 mg) [*]	22,50 ml (450 mg) [*]
16-25	5,00 ml (100 mg)	10,00 ml (200 mg) [*]	12,50 ml (250 mg) [*]	20,00 ml (400 mg) [*]	30,00 ml (600 mg) [*]
26-35	7,50 ml (150 mg) [*]	15,00 ml (300 mg) [*]	17,50 ml (350 mg) [*]	25,00 ml (500 mg) ^{*#}	45,00 ml (900 mg) [*]
36- < 45	10,00 ml (200 mg) [*]	20,00 ml (400 mg) [*]	22,50 ml (450 mg) [*]	25,00 ml (500 mg) ^{*#}	60,00 ml (1200 mg) [*]

⁺ doza 5 mg/kg: preporučene doze su 1,75 ml (35 mg), 2,25 ml (45 mg), 2,75 ml (55 mg), 3,25 ml (65 mg) i 3,75 ml (75 mg) koje se smiju primijeniti samo sa štrcaljkom za usta s gradacijom od 0,25 ml. U slučaju štrcaljke za usta s gradacijom od 0,50 ml ove vrijednosti su zaokružene radi postizanja odgovarajuće doze koju je potrebno primijeniti.

⁺⁺ doza 12 mg/kg: preporučene doze su 4,20 ml (84 mg), 4,8 ml (96 mg), 5,4 ml (108 mg), 6,6 ml (132 mg), 7,2 ml (144 mg), 7,8 ml (156 mg) i 8,4 ml (168 mg) koje se smiju primijeniti samo sa štrcaljkom za usta s gradacijom od 0,20 ml. U slučaju štrcaljke za usta s gradacijom od 0,50 ml ove vrijednosti su zaokružene radi postizanja odgovarajuće doze koju je potrebno primijeniti.

^{*} azitromicin 40 mg/ml (200 mg/5 ml) prašak za oralnu suspenziju je najprikladniji za liječenje ovih bolesnika.

[#] ne smije premašiti dnevnu dozu za odrasle od 500 mg

[Prašak za oralnu suspenziju u bočicama, 40 mg/ml; za pribor za doziranje s koracima od 0,25 ml]

Tablica 3: Preporuke za maksimalnu dnevnu dozu i s time povezani volumeni za oralnu suspenziju (40 mg/ml) za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 mjeseci i starije tjelesne težine manje od 45 kg

Tjelesna težina (kg)	Maksimalna doza azitromicina na dan				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 ml (40 mg) ⁺⁺	1,75 ml (70 mg) [*]	2,25 ml (90 mg) ⁺⁺	3,50 ml (140 mg)	5,25 ml (210 mg)
8	1,00 ml (40 mg) [*]	2,00 ml (80 mg) [*]	2,50 ml (100 mg) ⁺⁺	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)
9	1,25 ml (50 mg) ⁺⁺	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg) ⁺⁺	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg) [*]	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg) ⁺⁺	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg) ⁺⁺	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg) [*]	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg) ⁺⁺	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg) ⁺⁺	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg) ⁺⁺	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg) [*]	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg) ⁺⁺	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg) ⁺⁺	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16 - 25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)
26 - 35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg) [#]	22,50 ml (900 mg)
36 - < 45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg) [#]	30,00 ml (1200 mg)

⁺ doza 5 mg/kg: preporučene doze su 0,875 ml (35 mg), 1,125 ml (45 mg), 1,375 ml (55 mg), 1,625 ml (65 mg) i 1,875 ml (75 mg). Ove vrijednosti su zaokružene radi postizanja odgovarajuće doze koju je potrebno primijeniti.

⁺⁺ 12 mg/kg: preporučene doze su 2,10 ml (84 mg), 2,40 ml (96 mg), 2,70 ml (108 mg), 3,30 ml (132 mg), 3,60 ml (144 mg), 3,9 ml (156 mg) i 4,2 ml (168 mg). Ove vrijednosti su zaokružene radi postizanja odgovarajuće doze koju je potrebno primijeniti.

^{*} azitromicin 20 mg/ml (100 mg/5 ml) prašak za oralnu suspenziju je najprikladniji za liječenje ovih bolesnika.

[#] ne smije premašiti dnevnu dozu za odrasle od 500 mg

[Prašak za oralnu suspenziju u bočicama, 20 mg/ml i 40 mg/ml, granule za oralnu suspenziju 40 mg/ml]

Odrasli i adolescenti tjelesne težine od najmanje 45 kg koji ne mogu progutati čvrste farmaceutske oblike

Dozu azitromicina potrebno je primijeniti jedanput na dan (vidjeti tablicu 4).

Tablica 4: Preporuke za doziranje za odrasle i adolescente tjelesne težine od najmanje 45 kg, koji ne mogu progutati čvrste farmaceutske oblike

Indikacija	Režim doziranja azitromicina
Akutni streptokokni tonzilitis i faringitis	500 mg/dan tijekom 3 dana ili 500 mg 1. dana, zatim 250 mg/dan tijekom
Akutni bakterijski sinusitis	
Akutna bakterijska upala srednjeg uha	
Akutna pogoršanja kroničnog bronhitisa [*]	

Izvanbolnička pneumonija [#]	2.-5. dana
Akutne bakterijske infekcije kože i kožnih struktura	
Parodontni apscesi i parodontitis	
<i>Erythema migrans</i> (rana, lokalizirana lajmska bolest)	1000 mg 1. dana, zatim 500 mg/dan tijekom 2.-10. dana
Uretritis i cervicitis uzrokovani bakterijom <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg u obliku jednokratne doze
Uretritis i cervicitis uzrokovani bakterijom <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekom (npr. ceftriaksonom)	1000 mg ili 2000 mg* u obliku jednokratne doze
Kronični prostatitis uzrokovan bakterijom <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dan tijekom 3 uzastopna dana u tjednu, kroz 3 tjedna (ukupna doza: 4500 mg)
Čankir	1000 mg u obliku jednokratne doze
Liječenje diseminirane infekcije kompleksom <i>Mycobacterium avium</i> (DMAC) u osoba koje žive s uznapredovalom HIV infekcijom (u kombinaciji s etambutolom)	600 mg jedanput dnevno
Profilaksa infekcija kompleksom <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) u osoba koje žive s HIV-om s neodgovarajućom imunološkom rekonstitucijom	1200 mg jedanput tjedno
Upalna bolest zdjelice u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekom(ovima) (npr. metronidazolom)* ⁺	Samo kao prijelaz na peroralnu primjenu nakon intravenske primjene ako je klinički indicirano: 250 mg jedanput dnevno do završetka 7-dnevnog režima liječenja
* samo za liječenje odraslih [#] U odraslih, nakon intravenskog liječenja može uslijediti i peroralno liječenje, ako je klinički indicirano, radi dovršetka cjelokupnog 7-dnevnog do 10-dnevnog režima liječenja (za detalje pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za intravenske formulacije azitromicina). ⁺ peroralni azitromicin ne smije se primijeniti za početno liječenje upalne bolesti zdjelice (za detalje pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za intravenske formulacije azitromicina). Potrebno je uzeti u obzir režime liječenja, doze i trajanje liječenja preporučene u ažuriranim smjernicama za liječenje svake indikacije.	

[Prašak za oralnu suspenziju u vrećicama]

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 mjeseci i stariji, tjelesne težine manje od 45 kg

Dozu azitromicina potrebno je primjenjivati jedanput na dan (vidjeti tablicu 1).

Tablica 1: Preporuke za doziranje za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 mjeseci i starije, tjelesne težine manje od 45 kg

Indikacija	Režim doziranja azitromicina
------------	------------------------------

Akutni bakterijski sinusitis Izvanbolnička pneumonija Akutne bakterijske infekcije kože i kožnih struktura Parodontni apscesi i parodontitis	10 mg/kg/dan tijekom 3 dana ili 10 mg/kg 1. dana, zatim 5 mg/kg/dan tijekom 2.-5. dana
Akutna bakterijska upala srednjeg uha	jednokratna doza od 30 mg/kg ili 10 mg/kg/dan tijekom 3 dana ili 10 mg/kg 1. dana, zatim 5 mg/kg/dan tijekom 2.-5. dana
Akutni streptokokni tonzilitis i faringitis	20 mg/kg/dan tijekom 3 dana ili 12 mg/kg/dan tijekom 5 dana
<i>Erythema migrans</i> (rana, lokalizirana lajmska bolest)	jedna doza od 20 mg/kg prvog dana, zatim doza od 10 mg/kg jedanput a dan tijekom 2.-10. dana
Potrebno je uzeti u obzir režime liječenja, doze i trajanje liječenja preporučene u ažuriranim smjernicama za liječenje svake indikacije.	

Dnevna doza azitromicina ne smije prelaziti dnevnu dozu za odrasle od 500 mg, osim u slučaju 1-dnevnog režima liječenja (jednokratna doza) akutne bakterijske upale srednjeg uha kod koje maksimalna ukupna doza ne smije prelaziti 1500 mg. Maksimalna preporučena ukupna doza za bilo koje liječenje u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 45 kg iznosi 1500 mg, osim za 5-dnevni režim kod akutnog streptokoknog tonzilitisa i faringitisa te kod eritema migransa (rani lokalizirani oblik lajmske bolesti). Vidjeti tablicu 2.

Prašak za oralnu suspenziju u vrećici ne može se primijeniti za doziranje djece s tjelesnom težinom manjom od 16 kg zbog nedostatka odgovarajućih jačina. Za tu djecu potrebno je primijeniti prašak za oralnu suspenziju u bočici ili druge prikladne formulacije.

Tablica 2: Maksimalne preporučene dnevne doze azitromicina po doznom režimu

Tjelesna težina (kg)	Azitromycin maximum dose per day				
	5 mg/kg (5-dnevni režim, 2. do 5. dan)	10 mg/kg (3-dnevni režim ili 5- dnevni režim, 1. dan; 10-dnevni režim, 2. do 10. dan za eritem migrans)	12 mg/kg (5-dnevni režim za streptokokni faringotonzillitis)	20 mg/kg (3-dnevni režim za streptokokni faringotonzillitis; 10-dnevni režim, 1. dan za eritem migrans)	30 mg/kg (režim jednokratne doze za akutnu upalu srednjeg uha)
16 - 25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26 - 35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg [#]	900 mg
36 - < 45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg [#]	1200 mg

[#] ne smije premašiti dnevnu dozu za odrasle od 500 mg

Odrasli i adolescenti tjelesne težine od najmanje 45 kg, koji ne mogu progutati čvrste farmaceutske oblike

Dozu azitromicina potrebno je primjenjivati jedanput na dan (vidjeti tablicu 3).

Tablica 3: Preporuke za doziranje za odrasle i adolescente tjelesne težine od najmanje 45 kg, koji ne mogu progutati čvrste farmaceutske oblike

Indikacija	Režim doziranja azitromicina
Akutni streptokokni tonzilitis i faringitis Akutni bakterijski sinusitis Akutna bakterijska upala srednjeg uha Akutna pogoršanja kroničnog bronhitisa* Izvanbolnička pneumonija# Akutne bakterijske infekcije kože i kožnih struktura Parodontni apscesi i parodontitis	500 mg/dan tijekom 3 dana ili 500 mg 1. dana, zatim 250 mg/dan tijekom 2.-5. dana
<i>Erythema migrans</i> (rana, lokalizirana lajmska bolest)	1000 mg 1. dana, zatim 500 mg/dan tijekom 2.-10. dana
Uretritis i cervicitis uzrokovani bakterijom <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg u obliku jednokratne doze
Uretritis i cervicitis uzrokovani bakterijom <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekom (npr. ceftriaksonom)	1000 mg ili 2000 mg* u obliku jednokratne doze
Kronični prostatitis uzrokovani bakterijom <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dan tijekom 3 uzastopna dana u tjednu, kroz 3 tjedna (ukupna doza: 4500 mg)
Čankir	1000 mg u obliku jednokratne doze
Liječenje diseminirane infekcije kompleksom <i>Mycobacterium avium</i> (DMAC) u osoba koje žive s uznapredovalom HIV infekcijom (u kombinaciji s etambutolom)	600 mg jedanput dnevno
Profilaksa infekcija kompleksom <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) u osoba koje žive s HIV-om s neodgovarajućom imunološkom rekonstitucijom	1200 mg jedanput tjedno
Upalna bolest zdjelice u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekom(ovima) (npr. metronidazolom)*+	Samo kao prijelaz na peroralnu primjenu nakon intravenske primjene ako je klinički indicirano: 250 mg jedanput dnevno do završetka 7-dnevnog režima liječenja
* samo za liječenje odraslih # U odraslih, nakon intravenskog liječenja može uslijediti i peroralno liječenje, ako je klinički indicirano, radi dovršetka cjelokupnog 7-dnevnog do 10-dnevnog režima liječenja (za detalje pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za intravenske formulacije azitromicina). + peroralni azitromicin ne smije se primijeniti za početno liječenje upalne bolesti zdjelice (za detalje pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za intravenske formulacije azitromicina).	

Potrebno je uzeti u obzir režime liječenja, doze i trajanje liječenja preporučene u ažuriranim smjernicama za liječenje svake indikacije.

Propuštena doza

Ako je prošlo 12 ili manje sati od propuštene doze, bolesniku je potrebno savjetovati da ju uzme što je prije moguće, a da zatim sljedeću dozu uzme u redovito vrijeme. Ako je prošlo više od 12 sati od vremena kada se doza obično uzima, bolesniku je potrebno savjetovati da pričeka do sljedeće predviđene doze.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s GFR-om ≥ 10 ml/min. U bolesnika s GFR-om < 10 ml/min potrebno je s oprezom primjenjivati azitromicin (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) (vidjeti dio 5.2). Nema dostupnih podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Stoga je u ovih bolesnika potrebno s oprezom primjenjivati azitromicin (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Budući da je kod starijih osoba vjerojatnija pojava proaritmickih stanja, preporučuje se poseban oprez zbog rizika od razvoja srčane aritmije i *torsade de pointes* (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost azitromicin nisu ustanovljene u djece mlađe od 6 mjeseci ni za jednu od indikacija navedenih u dijelu 4.1.

[ako je lijek indiciran za liječenje upalne bolesti zdjelice u odraslih i adolescenata tjelesne težine od najmanje 45 kg, koje ne mogu progutati čvrste farmaceutske oblike]

Sigurnost i djelotvornost <Novoizumljeno ime> za liječenje adolescentica s upalnom bolešću zdjelice nisu ustanovljene.

[ako je lijek indiciran za liječenje akutnog pogoršanja kroničnog bronhitisa u odraslih i adolescenata tjelesne težine od najmanje 45 kg, koji ne mogu progutati čvrste farmaceutske oblike]

Nema relevantne primjene <Novoizumljeno ime> za liječenje akutnih pogoršanja kroničnog bronhitisa u pedijatrijskih bolesnika.

*[ako je lijek indiciran za liječenje i/ili profilaksu infekcija kompleksom *Mycobacterium avium*]*

Sigurnost i djelotvornost primjene <Novoizumljeno ime> u prevenciji ili liječenju kompleksa *Mycobacterium avium* u pedijatrijskih bolesnika u dobi < 12 godina nisu ustanovljene.

Način primjene

[Prašak za oralnu suspenziju u bočici]

Za primjenu kroz usta nakon rekonstitucije.

Prašak za oralnu suspenziju potrebno je uzimati jedanput na dan, s hranom ili bez nje. Primjena neposredno prije obroka može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Bolesnicima je potrebno savjetovati da prije svake nove doze protresu bočicu s rekonstituiranom oralnom suspenzijom.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

[Prašak za oralnu suspenziju u vrećici]

Za primjenu kroz usta nakon rekonstitucije.

Cjelokupni sadržaj vrećice potrebno je temeljito pomiješati s otprilike 60 ml vode dok se ne dobije homogena suspenzija. Rekonstituiranu suspenziju potrebno je odmah uzeti. Suspenzija se uzima jedanput na dan, s hranom ili bez nje. Svi preostali ostaci suspenzije moraju se ponovno suspendirati u malom volumenu vode i progutati. Primjena neposredno prije obroka može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

[U slučaju da su potrebne dvije vrećice za pripremu doze]

Za primjenu kroz usta nakon rekonstitucije.

Cjelokupan sadržaj 2 vrećica potrebno je temeljito pomiješati s približno 60 ml vode u homogeni suspenziju. Rekonstituiranu suspenziju potrebno je odmah uzeti. Suspenzija se uzima jedanput na dan, s hranom ili bez nje. Svi preostali ostaci suspenzije moraju se ponovno suspendirati u malom volumenu vode i progutati. Primjena neposredno prije obroka može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

[Granule za oralnu suspenziju]

[Upute u nastavku specifične su za granule za oralnu suspenziju odobrene u vrijeme ovog postupka, pa je potrebno pažljivo provjeriti njihovu točnost]

Za primjenu kroz usta nakon rekonstitucije.

Granule za oralnu suspenziju potrebno je uzimati jedanput na dan, s hranom ili bez nje. Primjena neposredno prije obroka može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Bolesnicima je potrebno savjetovati da prije svake nove doze protresu bočicu s rekonstituiranom oralnom suspenzijom.

Upute za rekonstituciju

Svaka bočica sadrži dodatnih 5 ml suspenzije kako bi se osiguralo potpuno doziranje. Za rekonstituciju, potrebno je pomoću štrcaljke za usta (priložena u kutiji) dodati odgovarajući volumen vode u bočicu s granulama dok se ne dobije homogena suspenzija.

- Za 20 ml (X mg): potrebno je dodati 12 ml vode.
- Za 30 ml (X mg): potrebno je dodati 16,5 ml vode.
- Za 37,5 ml (X mg): potrebno je dodati 20 ml vode.

Dozu lijeka potrebno je izmjeriti priloženom štrcaljkom za usta.

4.3 Kontraindikacije

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Preosjetljivost na djelatnu tvar, eritromicin, neki od makrolidnih ili ketolidnih antibiotika ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Mogućnost razvoja rezistencije

Azitromicin može pogodovati razvoju rezistencije zbog povezanih dugotrajnih i opadajućih razina u plazmi i tkivima nakon završetka liječenja (vidjeti dio 5.2). Liječenje azitromicinom potrebno je započeti tek nakon pažljive procjene koristi i rizika, uzimajući u obzir lokalnu prevalenciju rezistencije, i kada preferirani režimi liječenja nisu indicirani.

Teške kožne reakcije i reakcije preosjetljivosti

U vezi s liječenjem azitromicinom prijavljene su rijetke ozbiljne alergijske reakcije, uključujući angioedem i anafilaksiju (rijetko sa smrtnim ishodom), teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8). U vrijeme propisivanja lijeka, bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome te ih pomno pratiti zbog moguće pojave kožnih reakcija. Neke od tih reakcija na azitromicin rezultirale su ponavljajućim simptomima i zahtijevale su dulje razdoblje promatranja i liječenja. Ako dođe do alergijske reakcije, potrebno je prekinuti primjenu azitromicina te započeti odgovarajuću terapiju. Liječnici moraju biti svjesni da se ponovna pojava alergijskih simptoma može dogoditi nakon prekida simptomatske terapije.

Produljenje QT intervala

Tijekom liječenja drugim makrolidima, uključujući azitromicin, uočeni su produljena srčana repolarizacija i QT interval, što nosi rizik od razvoja srčane aritmije i *torsades de pointes* (vidjeti dio 4.8). Stoga, budući da sljedeća stanja mogu dovesti do povećanog rizika od ventrikularnih aritmija (uključujući *torsades de pointes*) koje mogu dovesti do srčanog zastoja, azitromicin je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s postojećim proaritmickim stanjima (posebno u žena i starijih bolesnika), kao što su:

- bolesnici s kongenitalnim ili dokumentiranim produljenjem intervala QT
- bolesnici koji trenutno primaju liječenje drugim djelatnim tvarima za koje je poznato da produljuju QT interval (vidjeti dio 4.5)
- bolesnici s poremećajem elektrolita, osobito u slučajevima hipokalijemije i hipomagnezijemije
- bolesnici s klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom
- stariji bolesnici: Stariji bolesnici mogu biti osjetljiviji na učinke lijekova na QT interval.

Hepatotoksičnost

Budući da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, primjenu azitromicina je potrebno provoditi s oprezom u bolesnika sa značajnom bolešću jetre. Kod primjene azitromicina prijavljeni su slučajevi fulminantnog hepatitisa koji mogu dovesti do po život opasnog zatajenja jetre. Kod primjene azitromicina također su zabilježeni hepatitis, kolestatska žutica, nekroza jetre i zatajenje jetre, od kojih su neki slučajevi završili smrću (vidjeti dio 4.8). Neki bolesnici su možda imali postojeću bolest jetre ili su uzimali druge hepatotoksične lijekove. Bolesnicima je potrebno savjetovati da prekinu primjenu azitromicina i da se jave svom liječniku ako se razviju znakovi i simptomi disfunkcije jetre, kao što su brzo nastupajuća astenija povezana sa žuticom, tamna mokraća, sklonost krvarenju ili jetrena encefalopatija. U takvim slučajevima potrebno je odmah provesti testove funkcije / pretrage jetre.

Proljev povezan s bakterijom *Clostridioides difficile* (CDAD), pseudomembranski kolitis

Kod primjene azitromicina prijavljeni su CDAD (engl. *Clostridioides difficile associated diarrhoea*) i pseudomembranski kolitis, a njihova težina može varirati od blagog proljeva do kolitisa sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Na CDAD i pseudomembranski kolitis mora se posumnjati u bolesnika u kojih se tijekom ili nakon primjene azitromicina razvije proljev. Potrebno je razmotriti prekid terapije

azitromicinom i primjenu suportivnih mjera uz davanje specifične terapije za *C. difficile*. Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Spolno prenosive infekcije

Neisseria gonorrhoeae je vrlo vjerojatno otporna na makrolide, uključujući azalidni azitromicin (vidjeti dio 5.1). Stoga se azitromicin ne preporučuje za liječenje nekomplikirane gonoreje i upalne bolesti zdjelice, osim ako laboratorijski nalazi ne potvrde osjetljivost uzročnika na azitromicin. Ako se ne liječi ili se liječi suboptimalno, ovo stanje može dovesti do kasnih komplikacija kao što su neplodnost i ektopična trudnoća.

Osim toga, ako se razmatra jednokratna doza azitromicina za liječenje uretritisa i cervicitisa uzrokovanih bakterijama *N. gonorrhoeae* ili *C. trachomatis* (vidjeti dio 4.2), potrebno je isključiti istodobnu urogenitalnu infekciju bakterijom *Mycoplasma genitalium* zbog visokog rizika od razvoja rezistencije kod tog organizma.

Nadalje, potrebno je isključiti istodobnu infekciju uzrokovanu bakterijom *Treponema pallidum* jer bi simptomi sifilisa u inkubaciji mogli biti prikriveni, što bi odgodilo dijagnozu.

Za sve bolesnike sa spolno prenosivim urogenitalnim infekcijama potrebno je započeti odgovarajuću antibakterijsku terapiju i mikrobiološke kontrolne pretrage.

Miastenija gravis

U bolesnika koji su primali terapiju azitromicinom prijavljena su pogoršanja simptoma miastenije gravis i nova pojava miastenijskog sindroma (vidjeti dio 4.8).

Neosjetljivi mikroorganizmi

Primjena azitromicina može dovesti do prekomjernog rasta neosjetljivih mikroorganizama. Ako dođe do superinfekcije, može biti potrebno prekinuti liječenje ili poduzeti druge odgovarajuće mjere.

Derivati ergota

U bolesnika koji primaju derivate ergota, istodobna primjena nekih makrolidnih antibiotika dovela je do pojave ergotizma. Nema podataka o mogućnosti interakcije između ergota i azitromicina. Međutim, zbog teoretske mogućnosti ergotizma, azitromicin i derivati ergota ne smiju se primjenjivati istodobno.

Pedijatrijska populacija

Infantilna hipertrofična pilorična stenoza (IHPS)

Zabilježeni su slučajevi infantilne hipertrofične pilorične stenoze nakon primjene azitromicina tijekom prvih 42 dana života. Roditelje i skrbnike potrebno je uputiti da se obrate svom liječniku ako dođe do eksplozivnog povraćanja ili razdražljivosti tijekom hranjenja.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

[U ovom dijelu je potrebno dodati upozorenje o svakoj pomoćnoj tvari koja bi mogla dovesti do nuspojava, npr. u bolesnika s određenim metaboličkim poremećajima (npr. fenilketonurijom, intolerancijom fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze, nedostatkom sukraze/izomaltaze) ili alergijama, u skladu s predloškom QRD-a. Svaki nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet morat će navesti sve relevantne pomoćne tvari i s njima povezano(a) upozorenje(a) za svoju(e) formulaciju(e)].

<Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.>

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Iako je azitromicin slab inhibitor enzima CYP450 i ne stupa u značajne interakcije sa supstratima enzima CYP450, inhibicija enzima CYP3A4 ne može se u potpunosti isključiti. Stoga se preporučuje oprez u slučaju istodobne primjene sa supstratima enzima CYP3A4 uskog terapijskog indeksa.

Azitromicin je inhibitor prijenosnika P-glikoproteina (P-gp). Istodobna primjena azitromicina sa supstratima P-gp-a, kao što su digoksin i kolhicin, može povećati njihovu izloženost. Za lijekove uskog terapijskog indeksa savjetuje se oprez te kliničko i/ili terapijsko praćenje lijeka i prilagodba doze prema potrebi. U tom kontekstu potrebno je uzeti u obzir relativno dug poluvijek azitromicina (vidjeti dio 5.2).

Lijekovi za koje je poznato da produljuju QT interval

Azitromicin je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika koji primaju lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval (vidjeti dio 4.4), kao što su antiaritmici skupine IA (npr. kinidin i prokainamid) i skupine III (npr. dofetilid, amiodaron i sotalol), antipsihotici (npr. pimozyd), antidepresivi (npr. citalopram), fluorokinoloni (npr. moksifloksacin i levofloksacin), cisaprid, klorokin i hidroksiklorokin.

Informacije o interakcijama azitromicina s potencijalnim istodobno primijenjenim lijekovima sažete su u tablici i tekstu u nastavku. Opisane interakcije lijekova temelje se na kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova provedenim s azitromicinom ili, gdje je naznačeno, predstavljaju potencijalne interakcije lijekova koje se mogu javiti s azitromicinom.

Tablica 4: Klinički relevantne interakcije azitromicina s drugim lijekovima

Lijek (terapijsko područje)	Interakcija Učinak na izloženost	Mehanizam	Preporuka u vezi s istodobnom primjenom
Atorvastatin (inhibitor HMG-CoA reduktaze) Azitromicin 500 mg peroralno jedanput dnevno tijekom 3 dana. Atorvastatin 10 mg peroralno jedanput dnevno.	Azitromicin: nije utvrđeno Atorvastatin: ↔ AUC ↔ C_{max}	Atorvastatin je supstrat enzima CYP3A4 i P-gp-a.	Potreban je oprez budući da su nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni slučajevi rabdomiolize u bolesnika koji su istodobno primali azitromicin i statine.
Ciklosporin (imunosupresiv) Azitromicin 500 mg peroralno jedanput dnevno tijekom 3 dana. Ciklosporin 10 mg/kg peroralna jednokratna doza.	Azitromicin: nije utvrđeno Ciklosporin: ↔ AUC ↑C_{max} 24 %	Ciklosporin je supstrat enzima CYP3A4 i P-gp-a s uskim terapijskim indeksom i/ili kompeticijom za bilijarnu ekskreciju.	Tijekom i nakon liječenja azitromicinom potrebno je na odgovarajući način provoditi kliničko praćenje i terapijsko praćenje lijeka. Ako je potrebno, dozu ciklosporina treba prilagoditi.
Kolhicin (giht)	Azitromicin: nije utvrđeno Kolhicin: ↑ 57 % AUC_{0-t} ↑ 22 % C_{max}	Kolhicin je supstrat P-gp-a s uskim terapijskim indeksom.	Tijekom i nakon liječenja azitromicinom potrebno je kliničko praćenje.
Dabigatran (peroralni antikoagulans)	Nije utvrđeno <i>Očekivano:</i> ↑ dabigatran	Dabigatran je supstrat P-gp-a s uskim terapijskim indeksom.	Potreban je oprez budući da podaci nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na povećani rizik od krvarenja u bolesnika koji istodobno primaju azitromicin i dabigatran.
Digoksin (srčani glikozidi)	Nije utvrđeno <i>Očekivano:</i> ↑ digoksin	Digoksin je supstrat P-gp-a s uskim terapijskim indeksom.	Tijekom i nakon liječenja azitromicinom potrebno je kliničko praćenje, a možda i praćenje razine digoksina.
Varfarin (peroralni antikoagulans)	Azitromicin: nije utvrđeno Varfarin: nije utvrđeno U kliničkom ispitivanju interakcija lijekova nije	Nepoznato.	Tijekom i nakon liječenja azitromicinom potrebno je razmotriti učestalije praćenje protrombinskog vremena.

dnevno tijekom 4 dana. Varfarin 15 mg peroralna jednokratna doza.	zabilježena promjena protrombinskog vremena, ali je nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen pojačan antikoagulacijski učinak kumarinskih oralnih antikoagulanasa pri istodobnoj primjeni s azitromicinom.		
Napomena: statistički značajne promjene veće od 10 % označene su kao „↑“ ili „↓“, stanje bez promjene kao „↔“			

U kliničkim ispitivanjima koja su ocjenjivala potencijalne interakcije azitromicina s peroralnim antacidima (aluminijev hidroksid/magnezijev hidroksid), karbamazepinom, cetirizinom, cimetidinom, efavirenzom, flukonazolom, metilprednizolonom, midazolamom, rifabutinom, sildenafilom, teofilinom, triazolamom, trimetoprimom/sulfametoksazolom i zidovudinom, nije primijećena klinički značajna promjena izloženosti azitromicinu ili istodobno primijenjenim lijekovima.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Trudnoća

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama provedena su do doza umjereno toksičnih za majku. U tim ispitivanjima nije pronađen dokaz o teratogenim učincima. Međutim, ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica.

Postoji opsežna količina podataka iz opservacijskih ispitivanja o izloženosti azitromicinu tijekom trudnoće (više od 7000 trudnoća izloženih azitromicinu). Većina tih ispitivanja ne upućuje na povećani rizik od štetnih učinaka na fetus, kao što su velike kongenitalne malformacije ili kardiovaskularne malformacije.

Epidemiološki dokazi povezani s rizikom od pobačaja nakon izloženosti azitromicinu u ranoj trudnoći nisu uvjerljivi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Azitromicin se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je klinički neophodno.

Dojenje

Azitromicin se u značajnoj mjeri izlučuje u majčino mlijeko. Nisu uočeni ozbiljni štetni učinci azitromicina na dojenju dojenčad, dok se učinci poput proljeva, gljivične infekcije sluznice i preosjetljivosti, mogu javiti u dojene novorođenčadi/dojenčadi čak i pri subterapijskim dozama. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja azitromicinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

U ispitivanjima plodnosti provedenim na štakorima zabilježene su smanjene stope gravidnosti nakon primjene azitromicina. Značaj ovog nalaza za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

<Novoizumljeno ime> umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih bolesnika koji su uzimali azitromicin, prijavljeni su omaglica, pospanost i konvulzije, a neki bolesnici su imali oštećenje vida i/ili sluha. To treba uzeti u obzir prilikom procjene bolesnikove sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja uključuju proljev, glavobolju, povraćanje, bol u trbuhu, mučninu i abnormalne vrijednosti laboratorijskih pretraga. Ostale važne nuspojave uključuju anafilaktičke reakcije, *torsade de pointes*, aritmiju uključujući ventrikularnu tahikardiju, pseudomembranski kolitis i zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4). U vezi s liječenjem azitromicinom prijavljene su teške kožne nuspojave (SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP) (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave utvrđene tijekom kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u nastavku prema organskom sustavu i učestalosti.

Učestalosti nuspojava definirane su kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su navedene redoslijedom prema padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 5: Tablični prikaz nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			gljivična infekcija rod <i>Candida</i> pneumonija gljivična infekcija bakterijska infekcija vaginalna infekcija faringitis gastroenteritis rinitis oralna kandidijaza		
Poremećaji krvi i limfnog sustava		snižen broj limfocita povišen broj eozinofila povišen broj bazofila	leukopenija neutropenija eozinofilija povišen broj trombocita		trombocitopenija hemolitička anemija

		povišen broj monocita povišen broj neutrofila	snižen hematokrit		
Poremećaji imunološkog sustava			angioedem preosjetljivost (vidjeti dio 4.4)		anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane			smanjen apetit ^{#2}		
Psihijatrijski poremećaji			nervoza insomnija	agitacija	anksioznost delirij halucinacija agresija
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	omaglica ^{#2} disgeuzija ^{#2} parestezija ^{#2} somnolencija		miastenija gravis (vidjeti dio 4.4) napadaj anosmija ageuzija hipoestezija ^{#3} psihomotorna hiperaktivnost parosmija sinkopa
Poremećaji oka			oštećenje vida ^{#2}		
Poremećaji uha i labirinta			poremećaj uha vertigo		gluhoća ^{#2} hipoakuzija ^{#3} tinitus ^{#3}
Srčani poremećaji			palpitacije		<i>torsades de pointes</i> (vidjeti dio 4.4) aritmija uključujući ventrikularnu tahikardiju (vidjeti dio 4.4) produljen QT interval na elektrokardiogramu (vidjeti dio 4.4)
Krvožilni poremećaji			navale vrućine		hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava,			dispneja		

prsišta i sredoprsja			respiratorni poremećaj epistaksa		
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje nelagoda u trbuhu*	povraćanje bol u trbuhu ^{#1} mučnina ^{#1}	gastritis konstipacija dispepsija disfagija distenzija abdomena suha usta ulceracija u ustima hipersekrecija slin eruktacija flatulencija ^{#1}		pankreatitis pseudomembranski kolitis (vidjeti dio 4.4) promjena boje jezika
Poremećaji jetre i žuči			hepatitis* povišena aspartat aminotransferaza povišena alanin aminotransferaza povišen bilirubin u krvi povišena alkalna fosfataza u krvi	abnormalna funkcija jetre kolestatska žutica	zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4) fulminantni hepatitis nekroza jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip ^{#2} pruritus ^{#2} urtikarija dermatitis suha koža hiperhidroza	akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP) reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) fotosenzitivna reakcija ^{#3}	toksična epidermalna nekroliza Stevens-Johnsonov sindrom ^{#3} eritema multiforme
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			osteoartritis mialgija bol u leđima bol u vratu		artralgija ^{#2}
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			dizurija bol u bubrezima povišena ureja u krvi		akutna ozljeda bubrega tubulointersticijski nefritis

			povišen kreatinin u krvi		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			intermenstrualno krvarenje poremećaj testisa		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			edem astenija malaksalost umor ^{#2} edem lica bol u prsištu pireksija bol periferni edem		
Pretrage		snižen bikarbonat u krvi	poremećene vrijednosti kalija u krvi povišen klorid u krvi povišena glukoza u krvi povišen bikarbonat u krvi poremećene vrijednosti natrija u krvi		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			postproceduralna komplikacija		

* Ove nuspojave bile su uočene samo tijekom primjene azitromicina radi profilakse i/ili terapije MAC-a

^{#1} U MAC-u je učestalost ovih nuspojava bila vrlo česta (> 1/10).

^{#2} U MAC-u je učestalost ovih nuspojava bila česta (> 1/100 i < 1/10).

^{#3} U MAC-u je učestalost ovih nuspojava bila manje česta (>1/1000 i < 1/100).

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Simptomi

Nuspojave zabilježene pri dozama višim od preporučenih bile su slične onima koje su uočene pri normalnim dozama (vidjeti dio 4.8). Tipični simptomi predoziranja azitromicinom uključuju gastrointestinalne simptome, tj. povraćanje, proljev, bol u trbuhu i mučninu.

Liječenje

U slučaju predoziranja indicirano je opće simptomatsko liječenje i potpora vitalnim funkcijama te, ako je potrebno, primjena medicinskog ugljena ili lavaža želuca.

Nema podataka o učincima dijalize na eliminaciju azitromicina. Međutim, s obzirom na mehanizam eliminacije azitromicina, nije vjerojatno da će dijaliza dovesti do značajnog uklanjanja djelatne tvari.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Farmakoterapijska skupina: Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, makrolidi
ATK oznaka: J01FA10

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja azitromicina temelji se na inhibiciji sinteze bakterijskih proteina vezanjem na 50S podjedinicu ribosoma i inhibiranjem translokacije peptida.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Djelotvornost uglavnom ovisi o omjeru između AUC-a (površine ispod krivulje) i MIC-a (minimalne inhibitorne koncentracije) uzročnog mikroorganizma.

Mehanizmi rezistencije

Rezistencija na azitromicin može se temeljiti na sljedećim mehanizmima:

- Efluks: Rezistencija može biti uzrokovana povećanjem broja efluksnih pumpi u citoplazmatskoj membrani. Odnosi se samo na makrolide s 14- i 15-eročlanim prstenovima (tzv. M-fenotip).
- Promjena ciljne strukture: Afinitet prema ribosomskim veznim mjestima smanjuje se metilacijom 23S rRNA, što uzrokuje rezistenciju na makrolide (M), linkozamide (L) i streptogramine B skupine (SB) (tzv. MLSB-fenotip). Metilaze odgovorne za rezistenciju kodirane su genima *erm*. Afinitet prema ribosomskim veznim mjestima također je smanjen mutacijama u ciljnoj strukturi 23S rRNA ili mutacijama u proteinima velike podjedinice ribosoma.
- Enzimska inaktivacija makrolida ima samo manji klinički značaj.

Kod M-fenotipa opaža se potpuna križna rezistencija između azitromicina, klaritromicina, eritromicina i roksitromicina. MLSB-fenotip pokazuje dodatnu križnu rezistenciju s klindamicinom i streptograminom B. Sa spiramicinom, koji je makrolid sa 16-eročlanim prstenom, prisutna je djelomična križna rezistencija.

Zbog niske permeabilnosti vanjske membrane, većina Gram-negativnih vrsta je inherentno otporna na makrolide.

Kriteriji za tumačenje pri ispitivanju osjetljivosti

Kriterije za tumačenje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) pri ispitivanju osjetljivosti utvrdio je *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) za azitromicin, a navedeni su ovdje: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalencija stečene rezistencije

Prevalencija stečene rezistencije može varirati geografski i s vremenom za odabrane vrste, stoga su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, osobito kod liječenja teških infekcija. Prema potrebi, nužno je potražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korisnost lijeka upitna barem za neke vrste infekcija. Osobito u slučaju teških infekcija ili terapijskog neuspjeha, potrebno je

potražiti mikrobiološku dijagnozu s identifikacijom patogena i određivanjem njegove osjetljivosti na azitromicin.

[U sljedećoj tablici potrebno je navesti samo vrste relevantne za odobrene indikacije, npr. bakteriju *Borrelia burgdorferi* potrebno je uključiti samo ako je lijek indiciran za ranu fazu lajmske bolesti.]

Tablica 4: Prevalencija stečene rezistencije

Uobičajeno osjetljive vrste
<i>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</i>
<i>Mycobacterium avium</i> kompleks [°]
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Anaerobni mikroorganizmi</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
<i>Drugi mikroorganizmi</i>
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (nekada <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
<i>Prevotella intermedia</i>
Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
<i>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
Viridans streptococci
<i>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Anaerobni mikroorganizmi</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Inherentno otporni organizmi

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Bacteroides</i> spp.

^o Prilikom objave tablica nisu bili dostupni ažurirani podaci. Primarna literatura, standardna znanstvena literatura i terapijske preporuke pretpostavljaju osjetljivost.

⁺Najmanje jedna regija pokazuje stope rezistencije veće od 50 % za meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*.

⁺⁺Penicilin-osjetljivi sojevi bakterije *Streptococcus pneumoniae* imaju veću vjerojatnost da budu osjetljivi na azitromicin u usporedbi s penicilin-rezistentnim sojevima *Streptococcus pneumoniae*.

5.2 Farmakokinetička svojstva

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Apsorpcija

Vršne serumske koncentracije (C_{max}) azitromicina nakon 500 mg oralne suspenzije (40 mg/ml), 1000 mg praška za oralnu suspenziju, 500 mg (2 x 250 mg) tableta i 1000 mg (4 x 250 mg) kapsula u zdravih dobrovoljaca natašte iznosile su 0,29, 0,75, 0,34, odnosno 1,07 mg/l. Vrijeme do vršnih plazmatskih (T_{max}) koncentracija azitromicina nakon peroralne primjene kreće se u rasponu od 2 do 3 sata. Srednja vrijednost apsolutne biorasploživosti u zdravih dobrovoljaca nakon primjene 500 mg oralne suspenzije i 1000 mg praška za oralnu suspenziju u vrećici iznosila je 37 % odnosno 44 % u uvjetima natašte.

Učinak hrane na relativnu oralnu biorasploživost azitromicina ovisi o formulaciji. Nakon primjene 500 mg oralne suspenzije (40 mg/ml), 1000 mg u obliku praška za oralnu suspenziju i peroralne doze od 500 mg azitromicin tableta (2 x 250 mg), postignuta je slična izloženost lijeku kod uzimanja visokomasnog obroka u usporedbi s uvjetima natašte. Nakon primjene jednokratne doze od 500 mg (2 x 250 mg) u formulaciji kapsula s visokomasnim obrokom u usporedbi s uvjetima natašte, srednja vrijednost omjera C_{max} i AUC_{0-24} bila je niža za 52 % odnosno 43 %.

Tablica 5 prikazuje srednju vrijednost (SD) farmakokinetičkih parametara u odraslih zdravih dobrovoljaca nakon režima standardnih režima doziranja tableta i kapsula.

Tablica 5: AUC_{0-24} i C_{max} azitromicina za 3-dnevni i 5-dnevni režim na zadnji dan doziranja

Režim doziranja, formulacija	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)
3-dnevni režim (500 mg dnevno), tableta	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
5-dnevni režim (500 mg D1, 250 mg od D2 do D5), tableta	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
5-dnevni režim (500 mg D1, 250 mg od D2 do D5), kapsula	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Distribucija

Azitromicin se široko i brzo distribuira iz plazme u ekstravaskularni odjeljak, uključujući tkiva poput tonzila, pluća i tkiva ženskih reproduktivnih organa, kao i u intracelularni odjeljak, posebno u polimorfonuklearne leukocite, makrofage i monocite. Farmakokinetička ispitivanja pokazala su znatno veće koncentracije azitromicina u određenim tkivima (do 50 puta veće od maksimalne koncentracije

uočene u plazmi). Ovo ukazuje na ekstenzivno vezanje u tim tkivima uz volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže u rasponu od 23 do 31 l/kg. Faza redistribucije iz intracelularnog u ekstracelularni odjeljak i u plazmu može rezultirati produljenim niskim koncentracijama nakon prestanka liječenja. Azitromicin pokazuje nisko vezanje za proteine plazme, uglavnom za alfa 1-kiseli glikoprotein, a vezanje se smanjuje s povećanjem koncentracije antibiotika: 50 %, 23 % i 7 % vezanja za proteine pri koncentracijama od 0,05, 0,1 odnosno 1 mg/l.

Biotransformacija

Azitromicin se minimalno metabolizira u jetri. Primarni put biotransformacije je N-demetilacija šećera dezosamina. Ostali putevi uključuju O-demetilaciju, hidrolizu kladinoze (dekonjugaciju šećera kladinoze) i hidroksilaciju šećera dezosamina i makrolidnog prstena.

Nema dokaza o klinički značajnoj indukciji ili inhibiciji jetrenog citokroma CYP 3A4 putem stvaranja kompleksa citokrom-metabolit. Također, nije otkriven autoinducirani metabolizam azitromicina ovim putem.

Eliminacija

Azitromicin se uglavnom eliminira (aktivnim) izlučivanjem putem žuči, pretežno kao nepromijenjeni lijek, ali i kao metaboliti koji nemaju antibakterijsko djelovanje. Urinarno izlučivanje predstavlja manji put eliminacije, pri čemu se u mokraću izlučuje manje od 6 % peroralne doze i oko 20 % lijeka koji dospije u sistemsku cirkulaciju. Više od 50 % izlučivanja fecesom i 12 % urinarnog izlučivanja je u obliku nepromijenjenog spoja.

Nakon primjene jednokratne doze od 500 mg azitromicina, procijenjeni je plazmatski klirens iznosio 630 ml/min s terminalnim poluvijekom eliminacije od približno 68 sati. Bubrežni klirens je općenito u rasponu od 100-189 ml/min, znatno manji od plazmatskog klirensa, što je i očekivano zbog relativno malog doprinosa bubrežnog puta eliminaciji.

Linearnost/nelinearnost

Nakon peroralne primjene formulacije s trenutnim oslobađanjem, dokazana je proporcionalnost doze za AUC_{0-24} i C_{max} u rasponu doza od 250 mg do 1000 mg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika azitromicina bila je ispitana u 43 odraslih (u dobi od 21 do 85 godina) nakon peroralne primjene jednokratne doze azitromicina od 1,0 g (4 x 250 mg kapsule) u ispitanika s GFR-om >80 ml/min (n = 12), ispitanika s GFR-om između 10 i 80 ml/min (n = 12) te ispitanika s GFR-om <10 ml/min (n = 19).

Farmakokinetika azitromicina u ispitanika s GFR-om između 10 i 80 ml/min nije bila narušena (srednja vrijednost C_{max} i AUC_{0-120} povećala se za 5,1 % odnosno 4,2 % u usporedbi s ispitanicima s GFR-om > 80 ml/min). Srednja vrijednost C_{max} i AUC_{0-120} povećala se za 61 % odnosno 35 % u ispitanika s GFR-om < 10 ml u usporedbi s ispitanicima s GFR-om >80 ml/min.

Nema dostupnih podataka za ispitanike na dijalizi, ali zbog mehanizma eliminacije azitromicina, nije vjerojatno da će dijaliza dovesti do značajnog uklanjanja djelatne tvari.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika azitromicina bila je ispitana u 22 odraslih nakon peroralne primjene jednokratne doze azitromicina od 500 mg (2 x 250 mg kapsule) u ispitanika s normalnom funkcijom jetre (n = 6), Child-Pugh A (n = 10) i Child-Pugh B (n = 6). Farmakokinetika azitromicina u ispitanika s Child-Pugh A i B bila je niža za 3 % odnosno 19 % za AUC_{0-inf} te viša za 34 % odnosno 72 % za C_{max} u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre.

Starije osobe

U starijih dobrovoljaca (> 65 godina) koji su primili 500 mg azitromicina (2 x 250 mg kapsule) 1. dana, a potom 250 mg od 2. do 5. dana u uvjetima natašte AUC₀₋₂₄ 1. i 5. dana iznosio je 3,0 odnosno 2,7 µg•h/ml. Peti dan zabilježeni su 29 % veći AUC₀₋₂₄, 8 % veći C_{max} te 37,5 % veći T_{max} nego u mlađih dobrovoljaca (< 40 godina). Budući da se ove razlike ne smatraju klinički značajnima, prilagodba doze nije potrebna za starije ispitanike s normalnom bubrežnom i jetrenom funkcijom.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika azitromicin oralne suspenzije karakterizirana je u 14 djece u dobi od 6 do 15 godina s faringitisom i u 7 djece u dobi od 1 do 5 godina s upalom srednjeg uha. U ta dva ispitivanja, azitromicin oralna suspenzija primjenjivana je u dozi od 10 mg/kg 1. dana, a zatim 5 mg/kg od 2. do 5. dana. Nakon 5 dana liječenja, srednje vrijednosti AUC₀₋₂₄ iznosile su 3,1 µg•h/ml odnosno 1,8 µg•h/ml. Srednja vrijednost C_{max} iznosila je 0,38 µg/ml, a odgovarajuća srednja vrijednost T_{max} iznosila je 2,4 sati u djece u dobi od 6 do 15 godina te 0,22 µg/ml i 1,9 sati za djecu u dobi od 1 do 5 godina. Srednje vrijednosti C_{max} i AUC₀₋₂₄ bile su 1,7 puta veće u djece u dobi od 6 do 15 godina nego u djece u dobi od 1 do 4 godine.

Farmakokinetika kod 3-dnevnog davanja oralne suspenzije azitromicina u dozi od 10 mg/kg dnevno također je bila ocijenjena u 16 djece u dobi od 6 mjeseci do 10 godina s bakterijskim infekcijama. Srednja vrijednost AUC₀₋₂₄ za 7 djece u dobi od 2 do 4 godine iznosila je 2,90 µg•h/ml dok je za 8 djece u dobi od 5 do 10 godina vrijednost iznosila 2,08 µg•h/ml. Niska vrijednost AUC₀₋₂₄ od 0,74 µg•h/ml zabilježena je u jednog djeteta u dobnoj skupini od 6 mjeseci do 2 godine.

Farmakokinetika jednokratne doze azitromicina od 30 mg/kg nije ispitivana u pedijatrijskih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Neklinički podaci temeljeni na konvencionalnim ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti nisu ukazali na štetne reakcije koje su jasno relevantne za ljude, a nisu već razmotrene u drugim dijelovima sažetka opisa svojstava lijeka.

Međutim, u nekoliko tkiva miševa, štakora i pasa kojima su davane višestruke doze azitromicina uočena je fosfolipidoza (intracelularno nakupljanje fosfolipida). Fosfolipidoza je u sličnoj mjeri opažena u tkivima neonatalnih štakora i pasa. Pokazalo se da je učinak reverzibilan nakon prestanka davanja azitromicina. Značaj ovog nalaza za ljude općenito je nepoznat.

U ispitivanjima embriotoksičnih učinaka na životinjama provedenim do doza umjereno toksičnih za majku (2 do 3 puta veća doza od maksimalne preporučene dnevne doze za odrasle od 500 mg na temelju tjelesne površine), nije uočen teratogeni učinak na miševima i štakorima. Za azitromicin je pokazano da prolazi kroz placentu. U štakora, doze azitromicina od 100 i 200 mg/kg tjelesne težine/dan (2 do 3 puta veća doza od maksimalne preporučene dnevne doze za odrasle od 500 mg na temelju tjelesne površine), dovele su do blagog usporavanja okoštavanja kod fetusa i smanjenja prirasta tjelesne mase majke. U perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima na štakorima uočeno je blago zaostajanje nakon davanja doza azitromicina od 200 mg/kg/dan (3 puta veća doza od maksimalne preporučene dnevne doze za odrasle od 500 mg na temelju tjelesne površine).

UPUTA O LIJEKU

Tekuće oralne formulacije (prašak za oralnu suspenziju (u bočicama) (odobrene jačine: 20 mg/ml, 40 mg/ml) ili (u vrećicama) (odobrene jačine: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1000 mg)

1. Što je <Novoizumljeno ime> i za što se koristi

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

<Novoizumljeno ime> sadrži djelatnu tvar azitromicin. Azitromicin je antibiotik koji pripada skupini antibiotika poznatih kao makrolidi, koji blokiraju rast osjetljivih bakterija.

<Novoizumljeno ime> se uzima radi liječenja sljedećih infekcija:

Djeca u dobi od 6 mjeseci i starija, tjelesne težine manje od 45 kg

- infekcije krajnika (tonzilitis) ili grla (faringitis) uzrokovane streptokoknim bakterijama
- bakterijske infekcije sinusa (sinusitis)
- bakterijske infekcije srednjeg uha (*otitis media*)
- upala pluća (izvanbolnička upala pluća, zaraza se nije dogodila u bolnici)
- bakterijske infekcije kože i potkožnih tkiva
- rana, lokalizirana lajmska bolest (*erythema migrans*, uglavnom uzrokovana ubodom krpelja)
- bakterijske infekcije desni (parodontitis) ili lokalizirana gnojna nakupina u desnim (parodontni apsces)

Odrasli i adolescenti tjelesne težine od najmanje 45 kg koji imaju poteškoća s gutanjem:

Povrh prethodno navedenih infekcija, <Novoizumljeno ime> se može uzimati i za liječenje sljedećih infekcija:

- Infekcije mokraćne cijevi i grlića maternice uzrokovane bakterijom *Chlamydia trachomatis*
- Infekcije mokraćne cijevi i grlića maternice uzrokovane bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*. <Novoizumljeno ime> je potrebno primijeniti u kombinaciji s drugim antibiotikom kojeg je odabrao Vaš liječnik ili ljekarnik.
- Kronična upala prostate uzrokovana bakterijom *Chlamydia trachomatis*
- Bakterijske infekcije genitalija s bolnim čirevima (čankir)
- Infekcije uzrokovane bakterijama *Mycobacterium avium* kompleksa (MAC) u osoba s uznapredovalom HIV infekcijom. <Novoizumljeno ime> je potrebno primijeniti u kombinaciji s drugim antibiotikom koji se zove etambutol.
- Odrasli s dugotrajnom upalom pluća (kroničnim bronhitisom) ili bakterijskom infekcijom maternice, jajovoda i jajnika (upalna bolest zdjelice), kod potonje uvijek u kombinaciji s drugim antibiotikom (antibioticima) kojeg (koje) je odabrao Vaš liječnik.

<Novoizumljeno ime> se također uzima radi prevencije infekcija uzrokovanih bakterijama *Mycobacterium avium* kompleksa (MAC) u osoba koje žive s HIV infekcijom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati <Novoizumljeno ime>

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Nemojte uzimati <Novoizumljeno ime>

- ako ste alergični na azitromicin, eritromicin, bilo koji makrolidni ili ketolidni antibiotik ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete <Novoizumljeno ime> ako imate ili ste imali bilo koje od sljedećih stanja:

- problemi sa srcem (npr. problemi sa srčanim ritmom ili zatajivanje srca) ili niske razine kalija ili magnezija u krvi: ova stanja mogu pridonijeti ozbiljnim srčanim nuspojavama azitromicina
- problemi s jetrom: Vaš će liječnik možda morati pratiti funkciju Vaše jetre ili prekinuti liječenje.
- teški proljev nakon primjene bilo kojih drugih antibiotika

- lokalizirana mišićna slabost (miastenija gravis), jer se simptomi ove bolesti mogu pogoršati tijekom liječenja
- ili ako uzimate derivate ergota poput ergotamina (koristi se za liječenje migrene), jer se ti lijekovi ne smiju uzimati zajedno s <Novoizumljeno ime>.

Odmah prestanite uzimati ovaj lijek i javite se svom liječniku (pogledajte također „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4):

- ako osjećate da imate alergijsku reakciju (npr. otežano disanje, oticanje lica ili grla, osip, nastanak mjehurića).
- ako primijetite bilo koji od simptoma opisanih u dijelu 4 u vezi s ozbiljnim kožnim reakcijama uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu, reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje su bile prijavljene u vezi s liječenjem azitromicinom.
- ako osjetite nepravilne otkucaje srca ili palpitacije, omaglicu ili nesvjesticu tijekom uzimanja <Novoizumljeno ime>.
- ako Vam se pojave znakovi problema s jetrom (npr. tamna mokraća, gubitak apetita ili žutilo kože ili bjeloočnica).
- ako Vam se pojavi teški proljev tijekom ili nakon liječenja. Nemojte uzimati nikakve lijekove za liječenje proljeva bez prethodne provjere sa svojim liječnikom. Ako se proljev nastavi ili ponovno pojavi unutar prvih tjedana nakon liječenja, obavijestite o tome svog liječnika.

Superinfekcija

Liječnik Vas može pratiti radi moguće pojave znakova dodatnih bakterijskih ili gljivičnih infekcija koje se ne mogu liječiti <Novoizumljeno ime> (superinfekcija).

Spolno prenosive infekcije

Vaš liječnik može provesti testiranje i isključiti mogućnost infekcije sifilisom, spolno prenosivom bolešću koja bi inače mogla napredovati neotkrivena i biti dijagnosticirana s odgodom. Nadalje, u slučaju bilo koje spolno prenosive bakterijske infekcije, Vaš će liječnik provesti kontrolne laboratorijske pretrage kako bi pratio uspješnost terapije.

Djeca i adolescenti

[Prašak za oralnu suspenziju u bočicama, granule za oralnu suspenziju]

Ako je Vaše dijete mlađe od 6 mjeseci, obratite se svom liječniku ili ljekarniku, jer djelotvornost i sigurnost ovog lijeka nisu dokazane kod te djece.

Ovaj se lijek ne preporučuje:

- *[ako je lijek indiciran za liječenje upalne bolesti zdjelice u odraslih i adolescenata tjelesne težine od najmanje 45 kg, koje ne mogu progutati čvrste farmaceutske oblike]* ako imate manje od 18 godina i dijagnosticirana Vam je upalna bolest zdjelice
- *[ako je indiciran radi prevencije ili liječenja MAC infekcija]* ako imate manje od 12 godina i zaraženi ste ili ste pod rizikom od zaraze organizmima koji pripadaju vrsti *Mycobacterium avium* kompleksa što obično pogađa osobe koje žive s HIV-om i imaju oslabljen obrambeni sustav, jer djelotvornost i sigurnost ovog lijeka nisu ispitivani u tim slučajevima.

[Prašak za oralnu suspenziju u vrećicama]

Ako je Vaše dijete mlađe od 6 mjeseci, obratite se svom liječniku ili ljekarniku, jer djelotvornost i sigurnost ovog lijeka nisu dokazane kod te djece, ili ako dijete teži manje od 16 kg, jer postoje drugi lijekovi koji su prikladniji za njegovo ili njezino liječenje.

Ovaj se lijek ne preporučuje:

- *[ako je lijek indiciran za liječenje upalne bolesti zdjelice u odraslih i adolescenata tjelesne težine od najmanje 45 kg, koje ne mogu progutati čvrste farmaceutske oblike]* ako imate manje od 18 godina i dijagnosticirana Vam je upalna bolest zdjelice

- *[ako je indiciran radi prevencije ili liječenja MAC infekcija]* ako imate manje od 12 godina i zaraženi ste ili ste pod rizikom od zaraze organizmima koji pripadaju vrsti *Mycobacterium avium* kompleksa što obično pogađa osobe koje žive s HIV-om i imaju oslabljen obrambeni sustav, jer djelotvornost i sigurnost ovog lijeka nisu ispitivani u tim slučajevima.

Infantilna hipertrofična pilorična stenoza (IHPS)

Ako je Vaše dijete mlađe od 6 mjeseci, a liječnik Vam je preporučio liječenje azitromicinom, prestanite mu davati ovaj lijek i odmah se obratite liječniku ako dijete snažno povraća u luku ili postane razdražljivo tijekom hranjenja ili ubrzo nakon njega.

Drugi lijekovi i <Novoizumljeno ime>

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Uzimanje <Novoizumljeno ime> istodobno s nekim drugim lijekovima može dovesti do nuspojava. Stoga je posebno važno da obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- atorvastatin i druge lijekove iz skupine statina (za snižavanje kolesterola u krvi i sprječavanje srčanih bolesti, uključujući srčani i moždani udar)
- ciklosporin (za sprječavanje tijela da odbaci transplantirani organ)
- kolhicin (za liječenje gihta i obiteljske mediteranske groznice)
- dabigatran (za sprječavanje i liječenje stvaranja krvnih ugrušaka (antikoagulansi))
- digoksin (za liječenje srčanih bolesti)
- varfarin ili slični lijekovi koji se koriste za razrjeđivanje krvi (antikoagulansi)
- lijekovi koji mogu uzrokovati da srčanom mišiću treba dulje nego obično da se kontrahira i opusti (produljenje QT intervala), kao što su sljedeći:
 - kinidin, prokainamid, dofetilid, amiodaron i sotalol (za liječenje nepravilnih otkucaja srca, uključujući prebrze ili prespore otkucaje srca - srčana aritmija)
 - pimoqid (za liječenje mentalnih bolesti)
 - citalopram (za liječenje depresije)
 - moksifloksacin i levofloksacin (antibiotici)
 - cisaprid (za liječenje poremećaja probavnog sustava)
 - hidroksiklorokin ili klorokin (za liječenje autoimunih bolesti, uključujući reumatoidni artritis ili za liječenje ili sprječavanje malarije)

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Vaš će liječnik odlučiti trebate li uzimati ovaj lijek tijekom trudnoće, tek nakon što se uvjeri da koristi nadmašuju potencijalne rizike.

Dojenje

<Novoizumljeno ime> se izlučuje u majčino mlijeko. Stoga će Vaš liječnik odlučiti trebate li prestati dojiti ili izbjegavati liječenje lijekom <Novoizumljeno ime>, uzimajući u obzir i korist dojenja za Vaše dijete i korist terapije za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

<Novoizumljeno ime> umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Za <Novoizumljeno ime> je prijavljeno da u nekih ljudi uzrokuje omaglicu, pospanost i napadaje, te probleme s vidom i sluhom. Ove moguće nuspojave mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

<Novoizumljeno ime> sadrži {naziv pomoćne(ih) tvari}>

[U ovom dijelu je potrebno dodati upozorenje o svakoj pomoćnoj tvari koja bi mogla dovesti do nuspojava, npr. u bolesnika s određenim metaboličkim poremećajima (npr. fenilketonurijom, intolerancijom fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze, nedostatkom sukraze/izomaltaze) ili alergijama, u skladu s predloškom QRD-a. Svaki nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet morat će navesti sve relevantne pomoćne tvari i s njima povezano(a) upozorenje(a) za svoju(e) formulaciju(e)].

3. Kako uzimati <Novoizumljeno ime>

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučene doze i trajanje liječenja su sljedeći.

Djeca u dobi od 6 mjeseci i starija tjelesne težine manje od 45 kg

Infekcija	Režim liječenja azitromicinom
Bakterijske infekcije sinusa (sinusitis)	Za ove infekcije postoji 3-dnevni ili 5-dnevni režim liječenja <i>3-dnevni režim liječenja</i> 10 mg/kg/dan tijekom 3 dana
Upala pluća (izvanbolnička upala pluća, zaraza se nije dogodila u bolnici)	<i>5-dnevni režim liječenja</i> 10 mg/kg uzeti prvog dana liječenja, a potom 5 mg/kg uzimati jedanput dnevno tijekom sljedeća 4 dana
Bakterijske infekcije kože i potkožnih tkiva	
Bakterijske infekcije desni (parodontitis) ili lokalizirana gnojna nakupina u desnim (parodontni apsces)	
Bakterijske infekcije srednjeg uha (<i>otitis media</i>)	Za ovu infekciju postoji 1-dnevni, 3-dnevni ili 5-dnevni režim liječenja <i>1-dnevni režim liječenja</i> jednokratna doza od 30 mg/kg <i>3-dnevni režim liječenja</i> 10 mg/kg/dan tijekom 3 dana <i>5-dnevni režim liječenja</i> 10 mg/kg uzeti prvog dana liječenja, a potom 5 mg/kg uzimati jedanput dnevno tijekom sljedeća 4 dana
Infekcije krajnika (tonzilitis) ili grla (faringitis) uzrokovane streptokoknim bakterijama	Za ove infekcije postoji 3-dnevni ili 5-dnevni režim liječenja <i>3-dnevni režim liječenja</i> 20 mg/kg/dan tijekom 3 dana <i>5-dnevni režim liječenja</i> 12 mg/kg/dan tijekom 5 dana
Rana, lokalizirana lajmska bolest (<i>erythema migrans</i> , uglavnom uzrokovana ubodom krpelja)	20 mg/kg uzeti prvog dana liječenja, a potom 10 mg/kg uzimati jedanput dnevno tijekom sljedećih 9 dana

Važno je osigurati da primjenjujete količinu <Novoizumljeno ime> navedenu u tablici u nastavku sukladno tjelesnoj težini bolesnika, infekciji koja se liječi i specifičnom tijeku liječenja (1-dnevnom, 3-dnevnom, 5-dnevnom, 10-dnevnom) koji Vam je preporučio liječnik ili ljekarnik.

[Prašak za oralnu suspenziju u bočicama, 20 mg/ml; za pribor za doziranje s koracima od 0,5 ml]

Tjelesna težina (kg)	Maksimalna doza azitromicina na dan 20 mg/ml oralna suspenzija u bočici nakon rekonstitucije (X ml) [^]				
	5 mg/kg ⁺	10 mg/kg	12 mg/kg ⁺⁺	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 ml (40 mg)	3,50 ml (70 mg)	4,50 ml (90 mg)	7,00 ml (140 mg)*	10,50 ml (210 mg)*
8	2,00 ml (40 mg)	4,00 ml (80 mg)	5,00 ml (100 mg)	8,00 ml (160 mg)*	12,00 ml (240 mg)*
9	2,50 ml (50 mg)	4,50 ml (90 mg)	5,50 ml (110 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	13,50 ml (270 mg)*
10	2,50 ml (50 mg)	5,00 ml (100 mg)	6,00 ml (120 mg)*	10,00 ml (200 mg)*	15,0 ml (300 mg)*
11	3,00 ml (60 mg)	5,50 ml (110 mg)*	6,50 ml (130 mg)*	11,00 ml (220 mg)*	16,50 ml (330 mg)*
12	3,00 ml (60 mg)	6,00 ml (120 mg)*	7,50 ml (150 mg)*	12,00 ml (240 mg)*	18,00 ml (360 mg)*
13	3,50 ml (70 mg)	6,50 ml (130 mg)*	8,00 ml (160 mg)*	13,00 ml (260 mg)*	19,50 ml (390 mg)*
14	3,50 ml (70 mg)	7,00 ml (140 mg)*	8,50 ml (170 mg)*	14,00 ml (280 mg)*	21,00 ml (420 mg)*
15	4,00 ml (80 mg)	7,50 ml (150 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	22,50 ml (450 mg)*
16 - 25	5,00 ml (100 mg)	10,00 ml (200 mg)*	12,50 ml (250 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	30,00 ml (600 mg)*
26 - 35	7,50 ml (150 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	17,50 ml (350 mg)*	25,00 ml (500 mg)* [#]	45,00 ml (900 mg)*
36- < 45	10,00 ml (200 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	22,50 ml (450 mg)*	25,00 ml (500 mg)* [#]	60,00 ml (1200 mg)*

[^]nakon rekonstitucije, koncentracija oralne suspenzije iznosi 20 mg/ml, a ukupni volumen suspenzije u bočici iznosi X ml (Y < mg, g >), *prema potrebi*

⁺ U slučaju štrcaljke za usta s gradacijom od 0,50 ml, doze su zaokružene radi postizanja odgovarajuće doze koju je potrebno primijeniti. Točne doze mogu se primijeniti štrcaljkom za usta s gradacijom od 0,25 ml.

⁺⁺ U slučaju štrcaljke za usta s gradacijom od 0,50 ml, doze su zaokružene radi postizanja odgovarajuće doze koju je potrebno primijeniti. Točne doze mogu se primijeniti štrcaljkom za usta s gradacijom od 0,20 ml.

* azitromicin 40 mg/ml (200 mg/5 ml) prašak za oralnu suspenziju je najprikladniji za primjenu u ovih bolesnika.

[#] ne smije premašiti dnevnu dozu za odrasle od 500 mg

[Prašak za oralnu suspenziju u bočicama, 40 mg/ml; za pribor za doziranje s koracima od 0,25 ml]

Tjelesna težina (kg)	Maksimalna doza azitromicina na dan 40 mg/ml oralna suspenzija u bočici nakon rekonstitucije (X ml) [^]				
	5 mg/kg ⁺	10 mg/kg	12 mg/kg ⁺⁺	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 ml (40 mg)*	1,75 ml (70 mg)*	2,25 ml (90 mg)	3,50 ml (140 mg)	5,25 ml (210 mg)
8	1,00 ml (40 mg)*	2,00 ml (80 mg)*	2,50 ml (100 mg)	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)

9	1,25ml (50 mg)*	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg)	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg)*	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg)*	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg)	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg)*	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg)	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg)*	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg)	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg)*	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg)	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg)*	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16 - 25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)
26 - 35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg) [#]	22,50 ml (900 mg)
36 -< 45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg) [#]	30,00 ml (1200 mg)

[^] nakon rekonstitucije, koncentracija oralne suspenzije iznosi 40 mg/ml, a ukupni volumen suspenzije u bočici iznosi X ml (Y < mg, g >), *prema potrebi*

⁺ Doze su zaokružene radi postizanja odgovarajuće doze koju je potrebno primijeniti.

⁺⁺ Doze su zaokružene radi postizanja odgovarajuće doze koju je potrebno primijeniti.

* azitromicin 20 mg/ml (100 mg/5 ml) prašak za oralnu suspenziju je najprikladniji za primjenu u ovih bolesnika.

[#] ne smije premašiti dnevnu dozu za odrasle od 500 mg

[Prašak za oralnu suspenziju u bočici, 20 mg/ml]

Odrasli i adolescentni bolesnici tjelesne težine od najmanje 45 kg koji imaju poteškoća s gutanjem

Infekcija	Režim liječenja azitromicinom
Infekcije krajnika (tonzilitis) ili grla (faringitis) uzrokovane streptokoknim bakterijama	Za ove infekcije postoji 3-dnevni ili 5-dnevni režim liječenja, a količina lijeka <Novoizumljeno ime> koju je potrebno uzeti svakog dana opisana je za ta liječenja u nastavku.
Bakterijske infekcije sinusa (sinusitis)	
Bakterijske infekcije srednjeg uha (<i>otitis media</i>)	<i>3-dnevni režim liječenja</i> 25 ml (500 mg) uzeti jedanput dnevno tijekom 3 dana.
Bakterijske infekcije u bolesnika s dugotrajnom upalom pluća (<i>kroničnim bronhitisom</i>) [*]	<i>5-dnevni režim liječenja</i> 25 ml (500 mg) uzeti prvog dana liječenja, a potom 12,5 ml (250 mg) uzimati jedanput dnevno tijekom sljedeća 4 dana
Upala pluća (izvanbolnička upala pluća, zaraza se nije dogodila u bolnici) [#]	
Bakterijske infekcije kože i potkožnih tkiva	
Bakterijske infekcije desni (parodontitis) ili lokalizirana gnojna nakupina u desnim (parodontni apsces)	

Rana, lokalizirana lajmska bolest (<i>erythema migrans</i> , uglavnom uzrokovana ubodom krpelja)	50 ml (1000 mg) uzeti prvog dana liječenja, a potom 25 ml (500 mg) uzimati jedanput dnevno tijekom sljedećih 9 dana
Infekcije mokraćne cijevi i grlića maternice uzrokovane bakterijom <i>Chlamydia trachomatis</i>	50 ml (1000 mg) uzeti u obliku jednokratne doze
Infekcije mokraćne cijevi i grlića maternice uzrokovane bakterijom <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . <Novoizumljeno ime> je potrebno primijeniti u kombinaciji s drugim antibiotikom kojeg je odabrao Vaš liječnik ili ljekarnik.	50 ml (1000 mg) ili 100 ml* (2000 mg) uzeti u obliku jednokratne doze
Kronična upala prostate uzrokovana bakterijom <i>Chlamydia trachomatis</i>	25 ml/dan (500 mg) uzimati tijekom 3 uzastopna dana u tjednu, kroz 3 tjedna
Bakterijske infekcije genitalija s bolnim čirevima (čankir)	50 ml (1000 mg) uzeti u obliku jednokratne doze
Infekcije uzrokovane bakterijama <i>Mycobacterium avium</i> kompleksa (MAC) u osoba s uznapredovalom HIV infekcijom. <Novoizumljeno ime> je potrebno primijeniti u kombinaciji s drugim antibiotikom koji se zove etambutol.	30 ml (600 mg) jedanput na dan
Sprječavanje infekcija uzrokovanih bakterijama <i>Mycobacterium avium</i> kompleksa (MAC) u osoba koje žive s HIV infekcijom	60 ml (1200 mg) jedanput tjedno
Bakterijska infekcija maternice, jajovoda i jajnika (upalna bolest zdjelice) u kombinaciji s drugim antibiotikom (antibioticima) kojeg je odabrao Vaš liječnik ili ljekarnik*	Samo ako je liječenje započeto intravenskim azitromicinom: 12,5 ml (250 mg) jedanput dnevno do završetka 7-dnevnog režima liječenja

* samo za odrasle bolesnike

za odrasle bolesnike liječenje lijekom koji se uzima kroz usta može uslijediti nakon početnog liječenja intravenskom primjenom lijeka (primjena u venu).

[Prašak za oralnu suspenziju u bočici, 40 mg/ml, granule za oralnu suspenziju, 40 mg/ml]

Odrasli i adolescentni bolesnici tjelesne težine od najmanje 45 kg koji imaju poteškoća s gutanjem

Infekcija	Režim liječenja azitromicinom
Infekcije krajnika (tonzilitis) ili grla (faringitis) uzrokovane streptokoknim bakterijama	Za ove infekcije postoji 3-dnevni ili 5-dnevni režim liječenja, a količina lijeka <Novoizumljeno ime> koju je potrebno uzeti svakog dana opisana je za ta liječenja u nastavku.
Bakterijske infekcije sinusa (sinusitis)	
Bakterijske infekcije srednjeg uha (<i>otitis media</i>)	<i>3-dnevni režim liječenja</i> 12,5 ml (500 mg) uzeti jedanput dnevno tijekom 3 dana.
Bakterijske infekcije u bolesnika s dugotrajnom upalom pluća (<i>kroničnim bronhitisom</i>)*	<i>5-dnevni režim liječenja</i> 12,5 ml (500 mg) uzeti prvog dana liječenja, a potom 6,25 ml (250 mg) uzimati jedanput dnevno tijekom sljedeća 4 dana
Upala pluća (izvanbolnička upala pluća, zaraza se nije dogodila u bolnici) [#]	
Bakterijske infekcije kože i potkožnih tkiva	
Bakterijske infekcije desni (parodontitis) ili lokalizirana gnojna nakupina u desnim (parodontni apsces)	
Rana, lokalizirana lajmska bolest (<i>erythema migrans</i> , uglavnom uzrokovana ubodom krpelja)	25 ml (1000 mg) uzeti prvog dana liječenja, a potom 12,5 ml (500 mg) uzimati jedanput dnevno tijekom sljedećih 9 dana
Infekcije mokraćne cijevi i grlića maternice uzrokovane bakterijom <i>Chlamydia trachomatis</i>	25 ml (1000 mg) uzeti u obliku jednokratne doze
Infekcije mokraćne cijevi i grlića maternice uzrokovane bakterijom <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . <Novoizumljeno ime> je potrebno primijeniti u kombinaciji s drugim antibiotikom kojeg je odabrao Vaš liječnik ili ljekarnik.	25 ml (1000 mg) ili 50 ml* (2000 mg) uzeti u obliku jednokratne doze
Kronična upala prostate uzrokovana bakterijom <i>Chlamydia trachomatis</i>	12,5 ml/dan (500 mg) tijekom 3 uzastopna dana u tjednu, kroz 3 tjedna
Bakterijske infekcije genitalija s bolnim čirevima (čankir)	25 ml (1000 mg) uzeti u obliku jednokratne doze
Infekcije uzrokovane bakterijama <i>Mycobacterium avium</i> kompleksa (MAC) u osoba s uznapredovalom HIV infekcijom. <Novoizumljeno ime> je potrebno primijeniti u kombinaciji s drugim antibiotikom koji se zove etambutol.	15 ml (600 mg) jedanput na dan
Sprječavanje infekcija uzrokovanih bakterijama <i>Mycobacterium avium</i> kompleksa (MAC) u osoba koje žive s HIV infekcijom	30 ml (1200 mg) jedanput tjedno
Bakterijska infekcija maternice, jajovoda i jajnika (<i>upalna bolest zdjelice</i>) u kombinaciji s drugim antibiotikom (antibioticima) kojeg je odabrao Vaš	Samo ako je liječenje započeto intravenskim azitromicinom: 6,25 ml (250 mg) jedanput dnevno do završetka 7-dnevnog režima liječenja

liječnik ili ljekarnik*	
-------------------------	--

* samo za odrasle bolesnike

za odrasle bolesnike liječenje lijekom koji se uzima kroz usta može uslijediti nakon početnog liječenja intravenskom primjenom lijeka (primjena u venu).

[Prašak za oralnu suspenziju u vrećicama]

Djeca u dobi od 6 mjeseci i starija te adolescenti tjelesne težine između 16 kg i 45 kg

Infekcija	Režim liječenja azitromicinom
Bakterijske infekcije sinusa (sinusitis) Upala pluća (izvanbolnička upala pluća, zaraza se nije dogodila u bolnici) Bakterijske infekcije kože i potkožnih tkiva Bakterijske infekcije desni (parodontitis) ili lokalizirana gnojna nakupina u desnim (parodontni apsces)	Za ove infekcije postoji 3-dnevni ili 5-dnevni režim liječenja <i>3-dnevni režim liječenja</i> 10 mg/kg/dan tijekom 3 dana <i>5-dnevni režim liječenja</i> 10 mg/kg uzeti prvog dana liječenja, a potom 5 mg/kg uzimati jedanput dnevno tijekom sljedećih 4 dana
Bakterijske infekcije srednjeg uha (<i>otitis media</i>)	Za ovu infekciju postoji 1-dnevni, 3-dnevni ili 5-dnevni režim liječenja <i>1-dnevni režim liječenja</i> jednokratna doza od 30 mg/kg <i>3-dnevni režim liječenja</i> 10 mg/kg/dan tijekom 3 dana <i>5-dnevni režim liječenja</i> 10 mg/kg uzeti prvog dana liječenja, a potom 5 mg/kg uzimati jedanput dnevno tijekom sljedećih 4 dana
Infekcije krajnika (tonzilitis) ili grla (faringitis) uzrokovane streptokoknim bakterijama	Za ove infekcije postoji 3-dnevni ili 5-dnevni režim liječenja <i>3-dnevni režim liječenja</i> 20 mg/kg/dan tijekom 3 dana <i>5-dnevni režim liječenja</i> 12 mg/kg/dan tijekom 5 dana
Rana, lokalizirana lajmska bolest (<i>erythema migrans</i> , uglavnom uzrokovana ubodom krpelja)	20 mg/kg uzeti prvog dana liječenja, a potom 10 mg/kg uzeti jedanput dnevno tijekom sljedećih 9 dana

Važno je osigurati da primjenjujete količinu <Novoizumljeno ime> navedenu u tablici u nastavku sukladno tjelesnoj težini bolesnika, infekciji koja se liječi i specifičnom režimu liječenja (1-dnevnom, 3-dnevnom, 5-dnevnom, 10-dnevnom) koji Vam je preporučio liječnik ili ljekarnik.

Tjelesna težina (kg)	Maksimalna doza azitromicina na dan Prašak za oralnu suspenziju u vrećici				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
16 - 25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26 - 35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg [#]	900 mg
36 - < 45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg [#]	1200 mg

[#] ne smije premašiti dnevnu dozu za odrasle od 500 mg

Ako Vaše dijete ima tjelesnu težinu manju od 16 kg, prikladniji je prašak za oralnu suspenziju u bočici; obratite se liječniku ili ljekarniku.

Odrasli i adolescentni bolesnici tjelesne težine od najmanje 45 kg koji imaju poteškoća s gutanjem

Preporučene doze i trajanje liječenja su sljedeći.

Infekcija	Režim liječenja azitromicinom
Infekcije krajnika (tonzilitis) ili grla (faringitis) uzrokovane streptokoknim bakterijama	Za ove infekcije postoji 3-dnevni ili 5-dnevni režim liječenja, a količina lijeka <Novoizumljeno ime> koju je potrebno uzeti svakog dana opisana je za ta liječenja u nastavku. <i>3-dnevni režim liječenja</i> 500 mg uzeti jedanput dnevno tijekom 3 dana. <i>5-dnevni režim liječenja</i> 500 mg uzeti prvog dana liječenja, a potom 250 mg uzimati jedanput dnevno tijekom sljedeća 4 dana.
Bakterijske infekcije sinusa (sinusitis)	
Bakterijske infekcije srednjeg uha (<i>otitis media</i>)	
Bakterijske infekcije u bolesnika s dugotrajnom upalom pluća (<i>kroničnim bronhitisom</i>) [*]	
upala pluća (izvanbolnička upala pluća, zaraza se nije dogodila u bolnici) [#]	
bakterijske infekcije kože i potkožnih tkiva	
bakterijske infekcije desni (parodontitis) ili lokalizirana gnojna nakupina u desnim (parodontni apsces)	1000 mg uzeti prvog dana liječenja, a potom 500 mg uzimati jedanput dnevno tijekom sljedećih 9 dana.
Rana, lokalizirana lajmska bolest (erythema migrans, uglavnom uzrokovana ubodom krpelja)	
Infekcije mokraćne cijevi i grlića maternice uzrokovane bakterijom <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg uzeti u obliku jednokratne doze
Infekcije mokraćne cijevi i grlića maternice uzrokovane bakterijom <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . <Novoizumljeno ime> je potrebno primijeniti u kombinaciji s drugim antibiotikom kojeg je odabrao Vaš liječnik ili ljekarnik.	1000 mg ili 2000 mg [*] uzeti u obliku jednokratne doze
Kronična upala prostate uzrokovana bakterijom <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dan tijekom 3 uzastopna dana u tjednu, kroz 3 tjedna
Bakterijske infekcije genitalija s bolnim čirevima (čankir)	1000 mg uzeti u obliku jednokratne doze

Infekcije uzrokovane bakterijama <i>Mycobacterium avium</i> kompleksa (MAC) u osoba s uznapredovalom HIV infekcijom. <Novoizumljeno ime> je potrebno primijeniti u kombinaciji s drugim antibiotikom koji se zove etambutol.	600 mg jedanput na dan
Sprječavanje infekcija uzrokovanih bakterijama <i>Mycobacterium avium</i> kompleksa (MAC) u osoba koje žive s HIV infekcijom	1200 mg jedanput tjedno
Bakterijska infekcija maternice, jajovoda i jajnika (upalna bolest zdjelice) u kombinaciji s drugim antibiotikom (antibioticima) kojeg (koje) je odabrao Vaš liječnik ili ljekarnik*	Samo ako je liječenje započeto intravenskim azitromicinom: 250 mg jedanput dnevno do završetka 7-dnevnog režima liječenja

* samo za odrasle bolesnike

za odrasle bolesnike liječenje lijekom koji se uzima kroz usta može uslijediti nakon početnog liječenja intravenskom primjenom lijeka (primjena u venu).

Primjena u djece i adolescenata

[Sve tekuće formulacije]

Sigurnost i djelotvornost azitromicina nisu ustanovljene u djece mlađe od 6 mjeseci ni za jednu od indikacija navedenih u dijelu 1.

Način primjene

Za primjenu kroz usta nakon rekonstitucije.

[Prašak za oralnu suspenziju 20 mg/ml, 40 mg/ml]

Dozu <Novoizumljeno ime> potrebno je uzeti kroz usta, jedanput na dan. Oralna suspenzija se može uzeti s hranom ili bez nje. Uzimanje ovog lijeka neposredno prije obroka može pomoći da lakše padne na želudac.

[Sukladno lokalnoj praksi dodati daljnje pojedinosti u vezi s uputama za rekonstituciju i načinom rukovanja priborom za doziranje za zdravstvene radnike i/ili bolesnike, ako je primjenjivo. Potrebno je predložiti slike radi dodatnog pojašnjenja ovih uputa]

Ako bočica <Novoizumljeno ime> koju ste primili od svog liječnika ili ljekarnika sadrži samo prašak, a nema tekućine, tada morate dodati specifičan volumen vode u bočicu prije no što je spremna za primjenu. Ako su Vam prašak već otopili Vaš liječnik ili ljekarnik, tada možete izravno prijeći na dio „Upute za uzimanje dnevne doze oralne suspenzije <Novoizumljeno ime>“ u nastavku.

Ako uzmete više <Novoizumljeno ime> nego što ste trebali

Ako uzmete više <Novoizumljeno ime> nego što ste trebali, možete se loše osjećati. Uobičajeni znakovi predoziranja su povraćanje, proljev, bol u trbuhu i mučnina. Odmah obavijestite svog liječnika ili se obratite najbližem hitnom bolničkom odjelu.

Ako ste zaboravili uzeti <Novoizumljeno ime>

Ako ste zaboravili uzeti <Novoizumljeno ime>, uzmite ga čim možete, pod uvjetom da je to najmanje 12 sati prije termina za sljedeću dozu. Ako je ostalo manje od 12 sati do sljedeće doze, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati <Novoizumljeno ime>

Ako prerano prestanete uzimati <Novoizumljeno ime>, infekcija se može vratiti. Uzimajte <Novoizumljeno ime> kroz cijelo trajanje liječenja, čak i kada se počnete bolje osjećati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah prestanite primjenjivati <Novoizumljeno ime> i potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- iznenadno piskanje u plućima, otežano disanje, oticanje očnih kapaka, lica ili usana, osip ili svrbež osobito ako zahvaća cijelo tijelo (*anafilaktička reakcija*, učestalost nepoznata)
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca (*srčana aritmija* ili *torsades de pointes tahikardija*, učestalost nepoznata)
- tamna mokraća, gubitak apetita ili žutilo kože ili bjeloočnica, što su znakovi poremećaja jetre (*zatajenje jetre* ili *nekroza jetre* (učestalost nepoznata), *hepatitis* (manje često: može se javiti u manje od 1 na 100 osoba)).
- teški proljev s grčevima u trbuhu, krvavom stolicom i/ili vrućicom može značiti da imate infekciju debelog crijeva (*kolitis povezan s antibioticima*, učestalost nepoznata). Nemojte uzimati lijekove protiv proljeva koji zaustavljaju rad crijeva (*antiperistaltici*).
- crvenkaste, neuzdignute mrlje nalik meti ili kružnog oblika na trupu, često s mjehurićima u sredini, ljuštenjem kože, čirevima u ustima, grlu, nosu, spolnim organima i očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (*Stevens-Johnsonov sindrom*[#] ili *toksična epidermalna nekroliza*, učestalost nepoznata).
- rašireni osip, visoka tjelesna temperatura i povećani limfni čvorovi (*DRESS sindrom* ili *sindrom preosjetljivosti na lijek*, rijetko (može se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)).
- crveni, ljuskavi rašireni osip s kvržicama ispod kože i mjehurićima praćen vrućicom. Simptomi se obično javljaju na početku liječenja (*akutna generalizirana egzantematozna pustuloza*, rijetko (može se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)).

•

Druge nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev
- nelagoda u trbuhu*

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- povraćanje, bol u želucu[#], mučnina[#]
- promjene u rezultatima krvnih pretraga (*snižen broj limfocita, povišen broj eozinofila, povišen broj bazofila, povišen broj monocita, povišen broj neutrofila, snižen bikarbonat u krvi*).

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- gljivična infekcija kandidom (*kandidijaza*) - gljivična infekcija usta i rodnice, druge gljivične infekcije.
- upala pluća, bakterijska infekcija grla, upala probavnog sustava, poremećaj dišnog sustava, upala sluznice u nosu, infekcija rodnice
- promjene u broju bijelih krvnih stanica (*leukopenija, neutropenija, eozinofilija*)

- povišen broj trombocita
- smanjenje udjela svih krvnih stanica u ukupnom volumenu krvi (*snižen hematokrit*)
- alergijske reakcije, oticanje šaka, stopala i lica (*angioedem*)
- gubitak apetita[#]
- nervoza, otežano spavanje (*insomnija*)
- omaglica[#], pospanost (*somnolencija*), promjena osjeta okusa (*disgeuzija*)[#], trnci i bockanje ili utrnulost (*parestezija*)
- oštećenje vida[#]
- poremećaj uha
- vrtoglavica (*vertigo*)
- osjećaj lupanja srca (*palpitacije*)
- navale vrućine
- iznenadno piskanje u plućima, krvarenje iz nosa
- zatvor, vjetрови[#], otežana probava (*dispepsija*), upala sluznice želuca (*gastritis*), otežano gutanje (*disfagija*), nadutost trbuha, suha usta, podrigivanje (*eruktacija*), ulceracija u ustima, pojačano slinjenje
- osip[#], svrbež[#], koprivnjača (*urtikarija*)[#], dermatitis, suha koža, abnormalno pojačano znojenje (*hiperhidroza*)
- oticanje i bol u zglobovima (*osteoarthritis*), bol u mišićima, bol u leđima, bol u vratu
- bolno mokrenje (*dizurija*), bol u bubrežima
- menstrualno krvarenje u nepravilnim intervalima (*metroragija*), poremećaj testisa
- oticanje zbog zadržavanja tekućine, osobito lica, gležnjeva i stopala (*edem, edem lica, periferni edem*).
- slabost, umor[#], opće loše osjećanje, vrućica
- bol u prsištu, bol
- odstupanja u rezultatima laboratorijskih pretraga (npr. krvne ili jetrene pretrage)
- komplikacija nakon medicinskog postupka

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- osjećaj razdražljivosti
- problemi s jetrom, žutilo kože ili očiju
- povećana osjetljivost na sunčevu svjetlost[#]

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- smanjen broj crvenih krvnih stanica zbog povećanog raspadanja stanica, što može uzrokovati umor i blijedu kožu (*hemolitička anemija*)
- smanjenje broja trombocita u krvi, što može dovesti do krvarenja i modrica (*trombocitopenija*)
- osjećaj ljutnje, agresivnosti, osjećaj straha i zabrinutosti (*anksioznost*), akutno stanje smetenosti (*delirij*),
- halucinacija
- nesvjestica (*sinkopa*)
- napadaji (*epileptički napadaji*)
- smanjen osjet dodira, boli i temperature (*hipoestezija*)[#]
- osjećaj hiperaktivnosti
- promjena osjeta mirisa (*anosmija, parosmija*)
- potpuni gubitak osjeta okusa (*ageuzija*)
- slabost mišića (*miastenija gravis*)
- abnormalni elektrokardiogram (EKG) kod praćenja srca (*produljenje QT intervala*).
- gluhoća[#], oslabljen sluh[#] ili zujanje u ušima (*tinitus*)[#]
- nizak krvni tlak
- upala gušterače koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima (*pankreatitis*).
- promjena boje jezika
- bol u zglobovima (*artralgija*)[#]

- upala bubrega (*intersticijski nefritis*) i zatajenje bubrega

[informacije o nuspojavama vezanim uz liječenje i/ili profilaksu MAC infekcija potrebno je uključiti samo ako je lijek indiciran za ta liječenja]

* Ove nuspojave bile su uočene samo tijekom primjene azitromicina za profilaksu i/ili terapiju infekcija kompleksom *Mycobacterium avium* u osoba koje žive s HIV-om s nedovoljnim oporavkom imunološkog sustava.

Ove nuspojave bile su češće tijekom primjene azitromicina radi profilakse i/ili terapije infekcija kompleksom *Mycobacterium avium* u osoba koje žive s HIV-om s nedovoljnim oporavkom imunološkog sustava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Formulacije za intravensku primjenu (500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju)

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

<Novoizumljeno ime> je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- izvanbolnička pneumonija (engl. *community-acquired pneumonia*, CAP)
- upalna bolest zdjelice (engl. *pelvic inflammatory disease*, PID) uvijek u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekom(ovima) (npr. metronidazolom).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Doziranje

Azitromicin je potrebno primjenjivati jedanput na dan. Preporuke za doziranje za odrasle bolesnike prikazane su u tablici 1.

Tablica 1: Preporuke za doziranje za intravenski azitromicin

Indikacija	Režim doziranja azitromicina
Izvanbolnička pneumonija	500 mg jedanput dnevno tijekom najmanje 2 dana, zatim peroralna doza od 500 mg jedanput dnevno do završetka cjelokupnog 7-dnevnog do 10-dnevnog režima liječenja.
Upalna bolest zdjelice u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekom(ovima) (npr. metronidazolom)	500 mg jedanput dnevno tijekom 1 do 2 dana, zatim peroralna doza od 250 mg jedanput dnevno do završetka 7-dnevnog režima liječenja.
Potrebno je uzeti u obzir režime liječenja, doze i trajanje liječenja preporučene u ažuriranim smjernicama za liječenje svake indikacije. Vrijeme prelaska na peroralnu terapiju će odrediti liječnik, u skladu s kliničkim odgovorom.	

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s GFR-om ≥ 10 ml/min. U bolesnika s GFR-om < 10 ml/min potrebno je s oprezom primjenjivati azitromicin (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) (vidjeti dio 5.2). Nema dostupnih podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Stoga je u ovih bolesnika potrebno s oprezom primjenjivati azitromicin (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Budući da je kod starijih osoba vjerojatnija pojava proaritmickih stanja, preporučuje se poseban oprez zbog rizika od razvoja srčane aritmije i *torsade de pointes* (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost <Novoizumljeno ime> za intravensko liječenje izvanbolničke pneumonije u pedijatrijskoj populaciji nisu ustanovljene.

Nema relevantne primjene lijeka <Novoizumljeno ime> za liječenje upalne bolesti zdjelice u djece mlađe od 12 godina, a sigurnost i djelotvornost u adolescentica nisu ustanovljene.

Način primjene

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

Preporučeni put primjene je samo intravenska infuzija. Ne smije se primjenjivati u obliku intravenskog bolusa ili intramuskularne injekcije. Koncentracija i brzina infuzije otopine mora iznositi 1 mg/ml tijekom 3 sata ili 2 mg/ml tijekom 1 sata. Dozu od 500 mg azitromicina potrebno je infundirati tijekom najmanje 1 sata.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Preosjetljivost na djelatnu tvar, eritromicin, neki od makrolidnih ili ketolidnih antibiotika ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Mogućnost razvoja rezistencije

Azitromicin može pogodovati razvoju rezistencije zbog povezanih dugotrajnih i opadajućih razina u plazmi i tkivima nakon završetka liječenja (vidjeti dio 5.2). Liječenje azitromicinom potrebno je započeti tek nakon pažljive procjene koristi i rizika, uzimajući u obzir lokalnu prevalenciju rezistencije, i kada preferirani režimi liječenja nisu indicirani.

Teške kožne reakcije i reakcije preosjetljivosti

U vezi s liječenjem azitromicinom prijavljene su rijetke ozbiljne alergijske reakcije, uključujući angioedem i anafilaksiju (rijetko sa smrtnim ishodom), teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8). U vrijeme propisivanja lijeka, bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome te ih pomno pratiti zbog moguće pojave kožnih reakcija. Neke od tih reakcija na azitromicin rezultirale su ponavljajućim simptomima i zahtijevale su dulje razdoblje promatranja i liječenja. Ako dođe do alergijske reakcije, potrebno je prekinuti primjenu azitromicina te započeti odgovarajuću terapiju. Liječnici moraju biti svjesni da se ponovna pojava alergijskih simptoma može dogoditi nakon prekida simptomatske terapije.

Produljenje QT intervala

Tijekom liječenja drugim makrolidima, uključujući azitromicin, uočeni su produljena srčana repolarizacija i QT interval, što nosi rizik od razvoja srčane aritmije i *torsades de pointes* (vidjeti

dio 4.8). Stoga, budući da sljedeća stanja mogu dovesti do povećanog rizika od ventrikularnih aritmija (uključujući *torsades de pointes*) koje mogu dovesti do srčanog zastoja, azitromicin je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s postojećim proaritmickim stanjima (posebno u žena i starijih bolesnika), kao što su:

- bolesnici s kongenitalnim ili dokumentiranim produljenjem intervala QT
- bolesnici koji trenutno primaju liječenje drugim djelatnim tvarima za koje je poznato da produljuju QT interval (vidjeti dio 4.5)
- bolesnici s poremećajem elektrolita, osobito u slučajevima hipokalijemije i hipomagnezijemije
- bolesnici s klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom
- stariji bolesnici: Stariji bolesnici mogu biti osjetljiviji na učinke lijekova na QT interval.

Hepatotoksičnost

Budući da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, primjenu azitromicina je potrebno provoditi s oprezom u bolesnika sa značajnom bolešću jetre. Kod primjene azitromicina prijavljeni su slučajevi fulminantnog hepatitisa koji mogu dovesti do po život opasnog zatajenja jetre. Kod primjene azitromicina također su zabilježeni hepatitis, kolestatska žutica, nekroza jetre i zatajenje jetre, od kojih su neki slučajevi završili smrću (vidjeti dio 4.8). Neki bolesnici su možda imali postojeću bolest jetre ili su uzimali druge hepatotoksične lijekove. Bolesnicima je potrebno savjetovati da prekinu primjenu azitromicina i da se jave svom liječniku ako se razviju znakovi i simptomi disfunkcije jetre, kao što su brzo nastupajuća astenija povezana sa žuticom, tamna mokraća, sklonost krvarenju ili jetrena encefalopatija. U takvim slučajevima potrebno je odmah provesti testove funkcije / pretrage jetre.

Proljev povezan s bakterijom *Clostridioides difficile* (CDAD), pseudomembranski kolitis

Kod primjene azitromicina prijavljeni su CDAD (engl. *Clostridioides difficile associated diarrhoea*) i pseudomembranski kolitis, a njihova težina može varirati od blagog proljeva do kolitisa sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Na CDAD i pseudomembranski kolitis mora se posumnjati u bolesnika u kojih se tijekom ili nakon primjene azitromicina razvije proljev. Potrebno je razmotriti prekid terapije azitromicinom i primjenu suportivnih mjera uz davanje specifične terapije za *C. difficile*. Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Spolno prenosive infekcije

Neisseria gonorrhoeae je vrlo vjerojatno otporna na makrolide, uključujući azalidni azitromicin (vidjeti dio 5.1). Stoga se azitromicin ne preporučuje za liječenje nekomplikirane gonoreje i upalne bolesti zdjelice, osim ako laboratorijski nalazi ne potvrde osjetljivost uzročnika na azitromicin. Ako se ne liječi ili se liječi suboptimalno, ovo stanje može dovesti do kasnih komplikacija kao što su neplodnost i ektopična trudnoća.

Nadalje, potrebno je isključiti istodobnu infekciju uzrokovanu bakterijom *Treponema pallidum* jer bi simptomi sifilisa u inkubaciji mogli biti prikriveni, što bi odgodilo dijagnozu.

Za sve bolesnike sa spolno prenosivim urogenitalnim infekcijama potrebno je započeti odgovarajuću antibakterijsku terapiju i mikrobiološke kontrolne pretrage.

Miastenija gravis

U bolesnika koji su primali terapiju azitromicinom prijavljena su pogoršanja simptoma miastenije gravis i nova pojava miastenijskog sindroma (vidjeti dio 4.8).

Neosjetljivi mikroorganizmi

Primjena azitromicina može dovesti do prekomjernog rasta neosjetljivih mikroorganizama. Ako dođe do superinfekcije, može biti potrebno prekinuti liječenje ili poduzeti druge odgovarajuće mjere.

Derivati ergota

U bolesnika koji primaju derivate ergota, istodobna primjena nekih makrolidnih antibiotika dovela je do pojave ergotizma. Nema podataka o mogućnosti interakcije između ergota i azitromicina. Međutim, zbog teoretske mogućnosti ergotizma, azitromicin i derivati ergota ne smiju se primjenjivati istodobno.

<Pomoćne tvari s poznatim učinkom>

[U ovom dijelu je potrebno dodati upozorenje o svakoj pomoćnoj tvari koja bi mogla dovesti do nuspojava, npr. u bolesnika s određenim metaboličkim poremećajima (npr. fenilketonurijom, intolerancijom fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze, nedostatkom sukraze/izomaltaze) ili alergijama, u skladu s predloškom QRD-a. Svaki nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet morat će navesti sve relevantne pomoćne tvari i s njima povezano(a) upozorenje(a) za svoju(e) formulaciju(e)].

<Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.>

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Iako je azitromicin slab inhibitor enzima CYP450 i ne stupa u značajne interakcije sa supstratima enzima CYP450, inhibicija enzima CYP3A4 ne može se u potpunosti isključiti. Stoga se preporučuje oprez u slučaju istodobne primjene sa supstratima enzima CYP3A4 uskog terapijskog indeksa.

Azitromicin je inhibitor prijenosnika P-glikoproteina (P-gp). Istodobna primjena azitromicina sa supstratima P-gp-a, kao što su digoksin i kolhicin, može povećati njihovu izloženost. Za lijekove uskog terapijskog indeksa savjetuje se oprez te kliničko i/ili terapijsko praćenje lijeka i prilagodba doze prema potrebi. U tom kontekstu potrebno je uzeti u obzir relativno dug poluvijek azitromicina (vidjeti dio 5.2).

Lijekovi za koje je poznato da produljuju QT interval

Azitromicin je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika koji primaju lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval (vidjeti dio 4.4), kao što su antiaritmici skupine IA (npr. kinidin i prokainamid) i skupine III (npr. dofetilid, amiodaron i sotalol), antipsihotici (npr. pimoziid), antidepresivi (npr. citalopram), fluorokinoloni (npr. moksifloksacin i levofloksacin), cisaprid, klorokin i hidroksiklorokin.

Informacije o interakcijama azitromicina s potencijalnim istodobno primijenjenim lijekovima sažete su u tablici i tekstu u nastavku. Opisane interakcije lijekova temelje se na kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova provedenim s azitromicinom ili, gdje je naznačeno, predstavljaju potencijalne interakcije lijekova koje se mogu javiti s azitromicinom.

Tablica 2 Klinički relevantne interakcije azitromicina s drugim lijekovima

Lijek (terapijsko područje)	Interakcija Učinak na izloženost	Mehanizam	Preporuka u vezi s istodobnom primjenom
Atorvastatin (inhibitor HMG-CoA reduktaze) Azitromicin 500 mg peroralno jedanput dnevno tijekom 3 dana. Atorvastatin 10 mg peroralno jedanput dnevno.	Azitromicin: nije utvrđeno Atorvastatin: ↔ AUC ↔ C _{max}	Atorvastatin je supstrat enzima CYP3A4 i P-gp-a.	Potreban je oprez budući da su nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni slučajevi rabdomiolize u bolesnika koji su istodobno primali azitromicin i statine.
Ciklosporin (imunosupresiv) Azitromicin 500 mg	Azitromicin: nije utvrđeno Ciklosporin:	Ciklosporin je supstrat enzima CYP3A4 i P-gp-a s uskim terapijskim	Tijekom i nakon liječenja azitromicinom potrebno je na

peroralno jedanput dnevno tijekom 3 dana. Ciklosporin 10 mg/kg peroralna jednokratna doza.	↔ AUC ↑C _{max} 24 %	indeksom i/ili kompeticijom za bilijarnu ekskreciju.	odgovarajući način provoditi kliničko praćenje i terapijsko praćenje lijeka. Ako je potrebno, dozu ciklosporina treba prilagoditi.
Kolhicin (giht)	Azitromicin: nije utvrđeno Kolhicin: ↑ 57 % AUC _{0-t} ↑ 22 % C _{max}	Kolhicin je supstrat P-gp-a s uskim terapijskim indeksom.	Tijekom i nakon liječenja azitromicinom potrebno je kliničko praćenje.
Dabigatran (peroralni antikoagulans)	Nije utvrđeno <i>Očekivano:</i> ↑ dabigatran	Dabigatran je supstrat P-gp-a s uskim terapijskim indeksom.	Potreban je oprez budući da podaci nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na povećani rizik od krvarenja u bolesnika koji istodobno primaju azitromicin i dabigatran.
Digoksin (srčani glikozidi)	Nije utvrđeno <i>Očekivano:</i> ↑ digoksin	Digoksin je supstrat P-gp-a s uskim terapijskim indeksom.	Tijekom i nakon liječenja azitromicinom potrebno je kliničko praćenje, a možda i praćenje razine digoksina.
Varfarin (peroralni antikoagulans) Azitromicin 500 mg peroralno jedanput dnevno tijekom 1 dana, a potom 250 mg peroralno jedanput dnevno tijekom 4 dana. Varfarin 15 mg peroralna jednokratna doza.	Azitromicin: nije utvrđeno Varfarin: nije utvrđeno U kliničkom ispitivanju interakcija lijekova nije zabilježena promjena protrombinskog vremena, ali je nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen pojačan antikoagulacijski učinak kumarinskih oralnih antikoagulanasa pri istodobnoj primjeni s azitromicinom.	Nepoznato.	Tijekom i nakon liječenja azitromicinom potrebno je razmotriti učestalije praćenje protrombinskog vremena.
Napomena: statistički značajne promjene veće od 10 % označene su kao „↑“ ili „↓“, stanje bez promjene kao „↔“.			

U kliničkim ispitivanjima koja su ocjenjivala potencijalne interakcije azitromicina s peroralnim karbamazepinom, cetirizinom, efavirenzom, flukonazolom, metilprednizolonom, midazolamom, rifabutinom, sildenafilom, teofilinom, triazolamom, trimetoprimom/sulfametoksazolom i zidovudinom,

nije primijećena klinički značajna promjena izloženosti azitromicinu ili istodobno primijenjenim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Trudnoća

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama provedena su do doza umjereno toksičnih za majku. U tim ispitivanjima nije pronađen dokaz o teratogenim učincima. Međutim, ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica.

Postoji opsežna količina podataka iz opservacijskih ispitivanja o izloženosti azitromicinu tijekom trudnoće (više od 7000 trudnoća izloženih azitromicinu). Većina tih ispitivanja ne upućuje na povećani rizik od štetnih učinaka na fetus, kao što su velike kongenitalne malformacije ili kardiovaskularne malformacije.

Epidemiološki dokazi povezani s rizikom od pobačaja nakon izloženosti azitromicinu u ranoj trudnoći nisu uvjerljivi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Azitromicin se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je klinički neophodno.

Dojenje

Azitromicin se u značajnoj mjeri izlučuje u majčino mlijeko. Nisu uočeni ozbiljni štetni učinci azitromicina na dojenju dojenčad, dok se učinci poput proljeva, gljivične infekcije sluznice i preosjetljivosti, mogu javiti u dojene novorođenčadi/dojenčadi čak i pri subterapijskim dozama. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja azitromicinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

U ispitivanjima plodnosti provedenim na štakorima zabilježene su smanjene stope gravidnosti nakon primjene azitromicina. Značaj ovog nalaza za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

<Novoizumljeno ime> umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih bolesnika koji su uzimali azitromicin, prijavljeni su omaglica, pospanost i konvulzije, a neki bolesnici su imali oštećenje vida i/ili sluha. To treba uzeti u obzir prilikom procjene bolesnikove sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja uključuju proljev, glavobolju, povraćanje, bol u trbuhu, mučninu i abnormalne vrijednosti laboratorijskih pretraga. Ostale važne nuspojave uključuju anafilaktičke reakcije, *torsade de pointes*, aritmiju uključujući ventrikularnu tahikardiju, pseudomembranski kolitis i zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4). U vezi s liječenjem azitromicinom prijavljene su teške kožne nuspojave (SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP) (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave utvrđene tijekom kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u nastavku prema organskom sustavu i učestalosti.

Učestalosti nuspojava definirane su kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su navedene redoslijedom prema padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 3: Tablični prikaz nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			gljivična infekcija rod <i>Candida</i> pneumonija gljivična infekcija bakterijska infekcija vaginalna infekcija faringitis gastroenteritis rinitis oralna kandidijaza		
Poremećaji krvi i limfnog sustava		snižen broj limfocita povišen broj eozinofila povišen broj bazofila povišen broj monocita povišen broj neutrofila	leukopenija neutropenija eozinofilija povišen broj trombocita snižen hematokrit		trombocitopenija hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava			angioedem preosjetljivost (vidjeti dio 4.4)		anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane			smanjen apetit		
Psihijatrijski poremećaji			nervoza insomnija	agitacija	anksioznost delirij halucinacija agresija
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	omaglica disgeuzija parestezija somnolencija		miastenija gravis (vidjeti dio 4.4) napadaj

					anosmija ageuzija hipoestezija psihomotorna hiperaktivnost parosmija sinkopa
Poremećaji oka			oštećenje vida		
Poremećaji uha i labirinta			poremećaj uha vertigo		gluhoća hipoakuzija tinitus
Srčani poremećaji			palpitacije		<i>torsades de pointes</i> (vidjeti dio 4.4) aritmija uključujući ventrikularnu tahikardiju (vidjeti dio 4.4) produljen QT interval na elektrokardiogramu (vidjeti dio 4.4)
Krvožilni poremećaji			navale vrućine		hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			dispneja respiratorni poremećaj epistaksa		
Poremećaji probavnog sustava	proljev nelagoda u trbuhu	povraćanje bol u trbuhu mučnina	gastritis konstipacija dispepsija disfagija distenzija abdomena suha usta ulceracija u ustima hipersekreција a slina eruktacija flatulencija		pankreatitis pseudomembranski kolitis (vidjeti dio 4.4) promjena boje jezika
Poremećaji jetre i žuči			hepatitis povišena aspartat aminotransferaza	abnormalna funkcija jetre kolestatska žutica	zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4) fulminantni hepatitis

			povišena alanin aminotransferaza povišen bilirubin u krvi povišena alkalna fosfataza u krvi		nekroza jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip pruritus urtikarija dermatitis suha koža hiperhidroza	akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) fotosenzitivna reakcija	toksična epidermalna nekroliza Stevens-Johnsonov sindrom eritema multiforme
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			osteoartritis mialgija bol u leđima bol u vratu		artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			dizurija bol u bubrezima povišena ureja u krvi povišen kreatinin u krvi		akutna ozljeda bubrega tubulointersticijski nefritis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			intermenstrualno krvarenje poremećaj testisa		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		bol na mjestu injekcije upala na mjestu injekcije	edem astenija malaksalost umor edem lica bol u prsištu pireksija bol periferni edem		
Pretrage		snižen bikarbonat u krvi	poremećene vrijednosti kalija u krvi povišen klorid u krvi		

			povišena glukoza u krvi povišen bikarbonat u krvi poremećene vrijednosti natrija u krvi		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			postprocedur alna komplikacija		

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Simptomi

Nuspojave zabilježene pri dozama višim od preporučenih bile su slične onima koje su uočene pri normalnim dozama (vidjeti dio 4.8). Tipični simptomi predoziranja azitromicinom uključuju gastrointestinalne simptome, tj. povraćanje, proljev, bol u trbuhu i mučninu.

Liječenje

U slučaju predoziranja indicirano je opće simptomatsko liječenje i potpora vitalnim funkcijama. Nema podataka o učincima dijalize na eliminaciju azitromicina. Međutim, s obzirom na mehanizam eliminacije azitromicina, nije vjerojatno da će dijaliza dovesti do značajnog uklanjanja djelatne tvari.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Farmakoterapijska skupina: Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, makrolidi
ATK oznaka: J01FA10

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja azitromicina temelji se na inhibiciji sinteze bakterijskih proteina vezanjem na 50S podjedinicu ribosoma i inhibiranjem translokacije peptida.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Djelotvornost uglavnom ovisi o omjeru između AUC-a (površine ispod krivulje) i MIC-a (minimalne inhibitorne koncentracije) uzročnog mikroorganizma.

Mehanizmi rezistencije

Rezistencija na azitromicin može se temeljiti na sljedećim mehanizmima:

- Efluks: Rezistencija može biti uzrokovana povećanjem broja efluksnih pumpi u citoplazmatskoj membrani. Odnosi se samo na makrolide s 14- i 15-eročlanim prstenovima (tzv. M-fenotip).
- Promjena ciljne strukture: Afinitet prema ribosomskim veznim mjestima smanjuje se metilacijom 23S rRNA, što uzrokuje rezistenciju na makrolide (M), linkozamide (L) i streptogramine B skupine (SB) (tzv. MLSB-fenotip). Metilaze odgovorne za rezistenciju kodirane su genima *erm*. Afinitet prema ribosomskim veznim mjestima također je smanjen mutacijama u ciljnoj strukturi 23S rRNA ili mutacijama u proteinima velike podjedinice ribosoma.
- Enzimska inaktivacija makrolida ima samo manji klinički značaj.

Kod M-fenotipa opaža se potpuna križna rezistencija između azitromicina, klaritromicina, eritromicina i roksitromicina. MLSB-fenotip pokazuje dodatnu križnu rezistenciju s klindamicinom i streptograminom B. Sa spiramicinom, koji je makrolid sa 16-eročlanim prstenom, prisutna je djelomična križna rezistencija.

Zbog niske permeabilnosti vanjske membrane, većina Gram-negativnih vrsta je inherentno otporna na makrolide.

Kriteriji za tumačenje pri ispitivanju osjetljivosti

Kriterije za tumačenje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) pri ispitivanju osjetljivosti utvrdio je *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) za azitromicin, a navedeni su ovdje: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalencija stečene rezistencije

Prevalencija stečene rezistencije može varirati geografski i s vremenom za odabrane vrste, stoga su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, osobito kod liječenja teških infekcija. Prema potrebi, nužno je potražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korisnost lijeka upitna barem za neke vrste infekcija. Osobito u slučaju teških infekcija ili terapijskog neuspjeha, potrebno je potražiti mikrobiološku dijagnozu s identifikacijom patogena i određivanjem njegove osjetljivosti na azitromicin.

Tablica 4: Prevalencija stečene rezistencije

Uobičajeno osjetljive vrste
<i>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Drugi mikroorganizmi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
<i>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺
<i>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Inherentno otporni organizmi
<i>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Anaerobni mikroorganizmi</i>
<i>Bacteroides</i> spp.

^o Prilikom objave tablica nisu bili dostupni ažurirani podaci. Primarna literatura, standardna znanstvena literatura i terapijske preporuke pretpostavljaju osjetljivost.

⁺ Penicilin-osjetljivi sojevi bakterije *Streptococcus pneumoniae* imaju veću vjerojatnost da budu osjetljivi na azitromicin u usporedbi s penicilin-rezistentnim sojevima *Streptococcus pneumoniae*.

5.2 Farmakokinetička svojstva

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

U bolesnika hospitaliziranih s izvanbolničkom pneumonijom koji su jedanput dnevno tijekom 2 do 5 dana primili jednosatne intravenske infuzije od 500 mg azitromicina u koncentraciji 2 mg/ml, postignuta srednja vrijednost $C_{\max} \pm S.D.$ iznosila je $3,63 \pm 1,60 \mu\text{g/ml}$, srednja vrijednost C_{trough} (C_{24}) nakon početka posljednje infuzije iznosila je $0,2 \mu\text{g/ml}$, a srednja vrijednost AUC_{0-24} iznosila je $9,6 \pm 4,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Srednje vrijednosti $C_{\max}$, C_{trough} (C_{24}) i AUC_{0-24} iznosile su $1,14 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$, $0,18 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$ odnosno $8,03 \pm 0,86 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ u normalnih dobrovoljaca koji su primili 3-satnu intravensku infuziju od 500 mg azitromicina pri koncentraciji od 1 mg/ml.

Kod usporedbe plazmatskih farmakokinetičkih parametara nakon prve i pete dnevne doze od 500 mg intravenskog azitromicina u zdravih dobrovoljaca gotovo da nije uočena nikakva promjena vrijednosti $C_{\max}$, ali je bilo 40-61%-tno povećanje vrijednosti AUC_{0-24} što odražava 2,2-struko do 3-struko povećanje razina C_{trough} (C_{24}).

Distribucija

Azitromicin se široko i brzo distribuira iz plazme u ekstravaskularni odjeljak, uključujući tkiva poput tonzila, pluća i tkiva ženskih reproduktivnih organa, kao i u intracelularni odjeljak, posebno u polimorfonuklearne leukocite, makrofage i monocite. Farmakokinetička ispitivanja pokazala su znatno veće koncentracije azitromicina u određenim tkivima (do 50 puta veće od maksimalne koncentracije uočene u plazmi). Ovo ukazuje na ekstenzivno vezanje u tim tkivima uz volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže u rasponu od 23 do 31 l/kg. Faza redistribucije iz intracelularnog u ekstracelularni odjeljak i u plazmu može rezultirati produljenim niskim koncentracijama nakon prestanka liječenja. Azitromicin pokazuje nisko vezanje za proteine plazme, uglavnom za alfa 1-kiseli glikoprotein, a vezanje se smanjuje s povećanjem koncentracije antibiotika: 50 %, 23 % i 7 % vezanja za proteine pri koncentracijama od 0,05, 0,1 odnosno 1 mg/l.

Biotransformacija

Azitromicin se minimalno metabolizira u jetri. Primarni put biotransformacije je N-demetilacija šećera dezosamina. Ostali putevi uključuju O-demetilaciju, hidrolizu kladinoze (dekonjugaciju šećera kladinoze) i hidroksilaciju šećera dezosamina i makrolidnog prstena.

Nema dokaza o klinički značajnoj indukciji ili inhibiciji jetrenog citokroma CYP 3A4 putem stvaranja kompleksa citokrom-metabolit. Također, nije otkriven autoinducirani metabolizam azitromicina ovim putem.

Eliminacija

Azitromicin se uglavnom eliminira (aktivnim) izlučivanjem putem žuči, pretežno kao nepromijenjeni lijek, ali i kao metaboliti koji nemaju antibakterijsko djelovanje. Urinarno izlučivanje predstavlja manji put eliminacije, pri čemu se u mokraću izlučuje manje od 6 % peroralne doze i oko 20 % lijeka koji dospje u sistemska cirkulaciju. Više od 50 % izlučivanja fecesom i 12 % urinarnog izlučivanja je u obliku nepromijenjenog spoja.

Nakon primjene jednokratne doze od 500 mg azitromicina, procijenjeni je plazmatski klirens iznosio 630 ml/min s terminalnim poluvijekom eliminacije od približno 68 sati. Bubrežni klirens je općenito u rasponu od 100-189 ml/min, znatno manji od plazmatskog klirensa, što je i očekivano zbog relativno malog doprinosa bubrežnog puta eliminaciji.

Linearnost/nelinearnost

Nakon peroralne primjene formulacije s trenutnim oslobađanjem, dokazana je proporcionalnost doze za AUC_{0-24} i $C_{\max}$ u rasponu doza od 250 mg do 1000 mg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika azitromicina bila je ispitana u 43 odraslih (u dobi od 21 do 85 godina) nakon peroralne primjene jednokratne doze azitromicina od 1,0 g (4 x 250 mg kapsule) u ispitanika s GFR-om >80 ml/min (n = 12), ispitanika s GFR-om između 10 i 80 ml/min (n = 12) te ispitanika s GFR-om <10 ml/min (n = 19).

Farmakokinetika azitromicina u ispitanika s GFR-om između 10 i 80 ml/min nije bila narušena (srednja vrijednost $C_{\max}$ i AUC_{0-120} povećala se za 5,1 % odnosno 4,2 % u usporedbi s ispitanicima s GFR-om > 80 ml/min). Srednja vrijednost $C_{\max}$ i AUC_{0-120} povećala se za 61 % odnosno 35 % u ispitanika s GFR-om < 10 ml u usporedbi s ispitanicima s GFR-om > 80 ml/min.

Nema dostupnih podataka za ispitanike na dijalizi, ali zbog mehanizma eliminacije azitromicina, nije vjerojatno da će dijaliza dovesti do značajnog uklanjanja djelatne tvari.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika azitromicina bila je ispitana u 22 odraslih nakon peroralne primjene jednokratne doze azitromicina od 500 mg (2 x 250 mg kapsule) u ispitanika s normalnom funkcijom jetre (n = 6), Child-Pugh A (n = 10) i Child-Pugh B (n = 6). Farmakokinetika azitromicina u ispitanika s Child-Pugh A i B bila je niža za 3 % odnosno 19 % za $AUC_{0-\infty}$ te viša za 34 % odnosno 72 % za $C_{\max}$ u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre.

Starije osobe

U starijih dobrovoljaca (> 65 godina) koji su primili 500 mg azitromicina (2 x 250 mg kapsule) 1. dana, a potom 250 mg od 2. do 5. dana u uvjetima natašte AUC_{0-24} 1. i 5. dana iznosio je 3,0 odnosno 2,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Peti dan zabilježeni su 29 % veći AUC_{0-24} , 8 % veći $C_{\max}$ te 37,5 % veći $T_{\max}$ nego u mlađih dobrovoljaca (< 40 godina). Budući da se ove razlike ne smatraju klinički značajnima, prilagodba doze nije potrebna za starije ispitanike s normalnom bubrežnom i jetrenom funkcijom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Neklinički podaci temeljeni na konvencionalnim ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti nisu ukazali na štetne reakcije koje su jasno relevantne za ljude, a nisu već razmotrene u drugim dijelovima sažetka opisa svojstava lijeka.

Međutim, u nekoliko tkiva miševa, štakora i pasa kojima su davane višestruke doze azitromicina uočena je fosfolipidoza (intracelularno nakupljanje fosfolipida). Fosfolipidoza je u sličnoj mjeri opažena u tkivima neonatalnih štakora i pasa. Pokazalo se da je učinak reverzibilan nakon prestanka davanja azitromicina. Značaj ovog nalaza za ljude općenito je nepoznat.

U ispitivanjima embriotoksičnih učinaka na životinjama provedenim do doza umjereno toksičnih za majku (2 do 3 puta veća doza od maksimalne preporučene dnevne doze za odrasle od 500 mg na temelju tjelesne površine), nije uočen teratogeni učinak na miševima i štakorima. Za azitromicin je pokazano da prolazi kroz placentu. U štakora, doze azitromicina od 100 i 200 mg/kg tjelesne težine/dan (2 do 3 puta veća doza od maksimalne preporučene dnevne doze za odrasle od 500 mg na temelju tjelesne površine), dovele su do blagog usporavanja okoštavanja kod fetusa i smanjenja prirasta tjelesne mase majke. U perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima na štakorima uočeno je blago zaostajanje nakon davanja doza azitromicina od 200 mg/kg/dan (3 puta veća doza od maksimalne preporučene dnevne doze za odrasle od 500 mg na temelju tjelesne površine).

UPUTA O LIJEKU

Formulacije za intravensku primjenu (500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju)

1. Što je <Novoizumljeno ime> i za što se koristi

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

<Novoizumljeno ime> sadrži djelatnu tvar azitromicin. Azitromicin je antibiotik koji pripada skupini antibiotika poznatih kao makrolidi, koji blokiraju rast osjetljivih bakterija.

<Novoizumljeno ime> se koristi za liječenje sljedećih infekcija u odraslih:

- upala pluća (izvanbolnička upala pluća, zaraza se nije dogodila u bolnici)
- bakterijska infekcija maternice, jajovoda i jajnika (upalna bolest zdjelice) uvijek u kombinaciji s drugim antibiotikom (antibioticima) kojeg (koje) je odabrao Vaš liječnik ili ljekarnik.

2. Što morate znati prije nego primite <Novoizumljeno ime>

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Nemojte primjenjivati <Novoizumljeno ime>

- ako ste alergični na azitromicin, eritromicin, bilo koji makrolidni ili ketolidni antibiotik ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite <Novoizumljeno ime> ako imate ili ste imali bilo koje od sljedećih stanja:

- problemi sa srcem (npr. problemi sa srčanim ritmom ili zatajivanje srca) ili niske razine kalija ili magnezija u krvi: ova stanja mogu pridonijeti ozbiljnim srčanim nuspojavama azitromicina
- problemi s jetrom: Vaš će liječnik možda morati pratiti funkciju Vaše jetre ili prekinuti liječenje.
- teški proljev nakon primjene bilo kojih drugih antibiotika
- lokalizirana mišićna slabost (miastenija gravis), jer se simptomi ove bolesti mogu pogoršati tijekom liječenja
- ili ako uzimate derivate ergota poput ergotamina (koristi se za liječenje migrene), jer se ti lijekovi ne smiju primjenjivati zajedno s <Novoizumljeno ime>.

Odmah prestanite primjenjivati ovaj lijek i javite se svom liječniku (pogledajte također „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4):

- ako osjećate da imate alergijsku reakciju (npr. otežano disanje, oticanje lica ili grla, osip, nastanak mjehurića).
- ako primijetite bilo koji od simptoma opisanih u dijelu 4 u vezi s ozbiljnim kožnim reakcijama uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu, reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje su bile prijavljene u vezi s liječenjem azitromicinom.
- ako osjetite nepravilne otkucaje srca ili palpitacije, omaglicu ili nesvjesticu tijekom primanja <Novoizumljeno ime>.
- ako Vam se pojave znakovi problema s jetrom (npr. tamna mokraća, gubitak apetita ili žutilo kože ili bjeloočnica).
- ako Vam se pojavi teški proljev tijekom ili nakon liječenja. Nemojte uzimati nikakve lijekove za liječenje proljeva bez prethodne provjere sa svojim liječnikom. Ako se proljev nastavi ili ponovno pojavi unutar prvih tjedana nakon liječenja, obavijestite o tome svog liječnika.

Superinfekcija

Liječnik Vas može pratiti radi moguće pojave znakova dodatnih bakterijskih ili gljivičnih infekcija koje se ne mogu liječiti <Novoizumljeno ime> (superinfekcija).

Spolno prenosive infekcije

Vaš liječnik može provesti testiranje i isključiti mogućnost infekcije sifilisom, spolno prenosivom bolešću koja bi inače mogla napredovati neotkrivena i biti dijagnosticirana s odgodom. Nadalje, u slučaju bilo koje spolno prenosive bakterijske infekcije, Vaš će liječnik provesti kontrolne laboratorijske pretrage kako bi pratio uspješnost terapije.

Djeca i adolescenti

Ako je Vaše dijete mlađe od 12 godina ili ako ste adolescent (u dobi od 12 do manje od 18 godina), nemojte primjenjivati ovaj lijek jer njegova djelotvornost i sigurnost nisu ispitani.

Drugi lijekovi i <Novoizumljeno ime>

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Primjena lijeka <Novoizumljeno ime> istodobno s nekim drugim lijekovima može dovesti do nuspojava. Stoga je posebno važno da obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- atorvastatin i druge lijekove iz skupine statina (za snižavanje kolesterola u krvi i sprječavanje srčanih bolesti, uključujući srčani i moždani udar)
- ciklosporin (za sprječavanje tijela da odbaci transplantirani organ)
- kolhicin (za liječenje gihta i obiteljske mediteranske groznice)
- dabigatran (za sprječavanje i liječenje stvaranja krvnih ugrušaka (antikoagulansi))
- digoksin (za liječenje srčanih bolesti)
- varfarin ili slični lijekovi koji se koriste za razrjeđivanje krvi (antikoagulansi)
- lijekovi koji mogu uzrokovati da srčanom mišiću treba dulje nego obično da se kontrahira i opusti (produljenje QT intervala), kao što su sljedeći:
 - kinidin, prokainamid, dofetilid, amiodaron i sotalol (za liječenje nepravilnih otkucaja srca, uključujući prebrze ili prespore otkucaje srca - srčana aritmija)
 - pimoqid (za liječenje mentalnih bolesti)
 - citalopram (za liječenje depresije)
 - moksifloksacin i levofloksacin (antibiotici)
 - cisaprid (za liječenje poremećaja probavnog sustava)
 - hidroksiklorokin ili klorokin (za liječenje autoimunih bolesti, uključujući reumatoidni artritis ili za liječenje ili sprječavanje malarije)

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Trudnoća

Vaš će liječnik odlučiti trebate li uzimati ovaj lijek tijekom trudnoće, tek nakon što se uvjeri da koristi nadmašuju potencijalne rizike.

Dojenje

<Novoizumljeno ime> se izlučuje u majčino mlijeko. Stoga će Vaš liječnik odlučiti trebate li prestati dojiti ili izbjegavati liječenje lijekom <Novoizumljeno ime>, uzimajući u obzir i korist dojenja za Vaše dijete i korist terapije za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

<Novoizumljeno ime> umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Za <Novoizumljeno ime> je prijavljeno da u nekih ljudi uzrokuje omaglicu, pospanost i napadaje, te probleme s vidom i sluhom. Ove moguće nuspojave mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

<Novoizumljeno ime> sadrži {naziv pomoćne(ih) tvari}>

[U ovom dijelu je potrebno dodati upozorenje o svakoj pomoćnoj tvari koja bi mogla dovesti do nuspojava, npr. u bolesnika s određenim metaboličkim poremećajima (npr. fenilketonurijom, intolerancijom fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze, nedostatkom sukraze/izomaltaze) ili alergijama, u skladu s predloškom QRD-a. Svaki nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet morat će navesti sve relevantne pomoćne tvari i s njima povezano(a) upozorenje(a) za svoju(e) formulaciju(e)].

3. Kako primjenjivati <Novoizumljeno ime>

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Ovaj lijek se primjenjuje jedanput dnevno. Primijenit će ga zdravstveni radnik kao infuziju u venu tijekom 3 sata ili 1 sata. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Preporučeni režimi doziranja za odrasle bolesnike prikazani su u tablici u nastavku.

Infekcija	Režim liječenja
Upala pluća (izvanbolnička upala pluća, zaraza se nije dogodila u bolnici)	500 mg jedanput dnevno tijekom najmanje 2 dana, zatim doza od 500 mg uzeta jedanput dnevno kroz usta, do završetka 7-dnevnog do 10-dnevnog režima liječenja.
Bakterijska infekcija maternice, jajovoda i jajnika (upalna bolest zdjelice), <Novoizumljeno ime> je potrebno primijeniti u kombinaciji s drugim antibiotikom kojeg je odabrao Vaš liječnik ili ljekarnik.	500 mg jedanput dnevno tijekom 1 do 2 dana, zatim doza od 250 mg uzeta jedanput dnevno kroz usta, do završetka 7-dnevnog režima liječenja

Način primjene

[Ovdje je potrebno u skladu s dijelom 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka navesti informacije o načinu primjene, uključujući standardni pojam EDQM-a]

Ako primite više <Novoizumljeno ime> nego što ste trebali

Vaš će liječnik odlučiti kako će Vas liječiti, što uključuje prekid liječenja i praćenje znakova štetnih učinaka. Najčešće nuspojava kod primanja više lijeka <Novoizumljeno ime> nego što ste trebali su povraćanje, proljev, bol u trbuhu i mučnina.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

[Ovaj dio treba glasiti kako slijedi:]

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah prestanite primjenjivati <Novoizumljeno ime> i potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- iznenadno piskanje u plućima, otežano disanje, oticanje očnih kapaka, lica ili usana, osip ili svrbež osobito ako zahvaća cijelo tijelo (*anafilaktička reakcija*, učestalost nepoznata)

- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca (*srčana aritmija* ili *torsades de pointes tahikardija*, učestalost nepoznata)
- tamna mokraća, gubitak apetita ili žutilo kože ili bjeloočnica, što su znakovi poremećaja jetre (*zatajenje jetre* ili *nekroza jetre* (učestalost nepoznata), *hepatitis* (manje često: može se javiti u manje od 1 na 100 osoba)).
- teški proljev s grčevima u trbuhu, krvavom stolicom i/ili vrućicom može značiti da imate infekciju debelog crijeva (*kolitis povezan s antibioticima*, učestalost nepoznata). Nemojte uzimati lijekove protiv proljeva koji zaustavljaju rad crijeva (*antiperistaltici*).
- crvenkaste, neuzdignute mrlje nalik meti ili kružnog oblika na trupu, često s mjehurićima u sredini, ljuštenjem kože, čirevima u ustima, grlu, nosu, spolnim organima i očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (*Stevens-Johnsonov sindrom* ili *toksična epidermalna nekroliza*, učestalost nepoznata).
- rašireni osip, visoka tjelesna temperatura i povećani limfni čvorovi (*DRESS sindrom* ili *sindrom preosjetljivosti na lijek*, rijetko (može se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)).
- crveni, ljuskavi rašireni osip s kvržicama ispod kože i mjehurićima praćen vrućicom. Simptomi se obično javljaju na početku liječenja (*akutna generalizirana egzantematozna pustuloza*, rijetko (može se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)).

Druge nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev
- nelagoda u trbuhu

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- povraćanje, bol u želucu, mučnina
- promjene u rezultatima krvnih pretraga (*snižen broj limfocita, povišen broj eozinofila, povišen broj bazofila, povišen broj monocita, povišen broj neutrofila, snižen bikarbonat u krvi*).
- bol na mjestu injekcije
- upala na mjestu injekcije

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- gljivična infekcija kandidom (*kandidijaza*) - gljivična infekcija usta i rodnice, druge gljivične infekcije.
- upala pluća, bakterijska infekcija grla, upala probavnog sustava, poremećaj dišnog sustava, upala sluznice u nosu, infekcija rodnice
- promjene u broju bijelih krvnih stanica (*leukopenija, neutropenija, eozinofilija*)
- povišen broj trombocita
- smanjenje udjela svih krvnih stanica u ukupnom volumenu krvi (*snižen hematokrit*)
- alergijske reakcije, oticanje šaka, stopala i lica (*angioedem*)
- gubitak apetita
- nervoza, otežano spavanje (*insomnija*)
- omaglica, pospanost (*somnolencija*), promjena osjeta okusa (*disgeuzija*), trnci i bockanje ili utrnulost (*parestezija*)
- oštećenje vida
- poremećaj uha
- vrtoglavica (*vertigo*)
- osjećaj lupanja srca (*palpitacije*)
- navale vrućine
- iznenadno piskanje u plućima, krvarenje iz nosa

- zatvor, vjetrovi, otežana probava (*dispepsija*), upala sluznice želuca (*gastritis*), otežano gutanje (*disfagija*), nadutost trbuha, suha usta, podrigivanje (*eruktacija*), ulceracija u ustima, pojačano slinjenje
- osip, svrbež, koprivnjača (*urtikarija*), dermatitis, suha koža, abnormalno pojačano znojenje (*hiperhidroza*)
- oticanje i bol u zglobovima (osteoartritis), bol u mišićima, bol u leđima, bol u vratu
- bolno mokrenje (*dizurija*), bol u bubrezima
- menstrualno krvarenje u nepravilnim intervalima (*metroragija*), poremećaj testisa
- oticanje zbog zadržavanja tekućine, osobito lica, gležnjeva i stopala (*edem, edem lica, periferni edem*).
- slabost, umor, opće loše osjećanje, vrućica
- bol u prsištu, bol
- odstupanja u rezultatima laboratorijskih pretraga (npr. krvne ili jetrene pretrage)
- komplikacija nakon medicinskog postupka

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- osjećaj razdražljivosti
- problemi s jetrom, žutilo kože ili očiju
- povećana osjetljivost na sunčevu svjetlost

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- smanjen broj crvenih krvnih stanica zbog povećanog raspadanja stanica, što može uzrokovati umor i blijedu kožu (*hemolitička anemija*)
- smanjenje broja trombocita u krvi, što može dovesti do krvarenja i modrica (*trombocitopenija*)
- osjećaj ljutnje, agresivnosti, osjećaj straha i zabrinutosti (*anksioznost*), akutno stanje smetenosti (*delirij*),
- halucinacija
- nesvjestica (*sinkopa*)
- napadaji (*epileptički napadaji*)
- smanjen osjet dodira, boli i temperature (*hipoestezija*)
- osjećaj hiperaktivnosti
- promjena osjeta mirisa (*anosmija, parosmija*)
- potpuni gubitak osjeta okusa (*ageuzija*)
- slabost mišića (*miastenija gravis*)
- abnormalni elektrokardiogram (EKG) kod praćenja srca (*produljenje QT intervala*).
- gluhoća, oslabljen sluh ili zujanje u ušima (*tinitus*)
- nizak krvni tlak
- upala gušterače koja uzrokuje jaku bol u truhu i leđima (*pankreatitis*).
- promjena boje jezika
- bol u zglobovima (*artralgija*)
- upala bubrega (*intersticijski nefritis*) i zatajenje bubrega

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.