

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Azibiot® 500 mg film tableta të mbështjellura

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KANTITATIVE

1 film tabletë e mbështjellur përmban 500 mg azitromicin në formë të 524 mg azitromicin dihidrati.

Substanca ndihmëse me efekt të njohur

1 film tabletë e mbështjellur përmban 2,85 mg laktozë.

Për listën e plotë të substancave ndihmëse, shihni seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Film tableta të mbështjellura

Tabletat janë në formë ovale, të bardha me linjë ndarëse.

Tabletat mund të ndahen në dy doza të barabarta.

4. KARAKTERISTIKAT KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Azibioti është i indikuar për trajtimin e infeksioneve të shkaktuara me bakterie të cilat janë të ndjeshme ndaj azitromicinës:

- infeksionet e traktit respirator të poshtëm dhe të sipërm (otitis media, sinuzitis, faringotonzilitis, bronkiti bakterial akut, bronkiti kronik ekzacerbuar akut, pneumonia e arritur në bashkësi);
- infeksionet e lëkurës dhe indit të butë (eritema migrans, erisipelas, impetigo dhe inflamacioni purulent sekondar);
- sëmundjet seksuale ngjitëse (uretritis dhe cervicitis e shkaktuar me bakterien *Chlamydia trachomatis* ose *Neisseria gonorrhoeae* dhe ulçera e butë e shkaktuar me bakterien *Haemophilus ducreyi*).

4.2 Dozimi dhe mënyra e aplikimit

Dozimi

Të rriturit dhe fëmijët me peshë trupore më të madhe se 45 kg

Doza e përgjithshme e azitromicinës është 1,5 g. Mund të merret në dozë prej 500 mg, një herë në ditë për 3 ditë, pas të cilës duhet të merren 25 mg në ditë për 4 ditë.

Eritema migrans: 1 g në ditën e parë, pastaj 500 mg në ditë edhe 4 ditë.

Sëmundjet seksuale ngjitëse (*Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*): mjafton doza afatshkurtër prej 1 g. Për *Neisseria gonorrhoea*-n e ndjeshme, doza e rekomanduar është 2000 mg azitromicin si dozë e vetme orale së bashku me 500 mg ceftriakson intramuskular si dozë e vetme sipas udhëzimeve lokale për trajtimin klinik. Për pacientët që janë alergjikë ndaj penicilinës dhe/ose cefalosporinave, mjekët që e përshkruajnë terapinë duhet t'i lexojnë udhëzimet lokale për trajtim.

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Pacientët e moshuar

Për pacientët e moshuar mund të aplikohet doza e njëjtë si edhe për të rriturit. Duke marrë parasysh se pacientët e moshuar kanë gjendje proaritmike të caktuara, rekomandohet kujdes i posaçëm për shkak të rrezikut nga zhvillimi i aritmisë së zemrës dhe *torsades de pointes* (shihni seksionin 4.4).

Pacientët me insuficiencë renale

Nuk nevojitet përshtatja e dozës te pacientët me dëmtim të lehtë të veshkave (klirensi i kreatininës > 0,6 ml/s (40 ml/min)). Nuk ekzistojnë të dhëna relevante për pacientët me dëmtim serioz të veshkave. (shih pjesën 4.4 dhe pjesën 5.2).

Pacientët me dëmtim të mëlçisë

Nuk nevojitet përshtatja e dozës te pacientët me mosfunksion të lehtë ose të mesëm të mëlçisë. Nevojitet kujdes tek pacientët me dëmtim serioz të mëlçisë.

4.3 Kundërrindikimet

Ndjeshmëria në azitromicinë, eritromicinë, makrolide të tjera ose antibiotikë ketolid ose në cilëndo substancë ndihmëse që janë renditur në pjesën 6.1.

4.4 Paralajmërimet e posaçme dhe masat e kujdesit gjatë aplikimit të barit

Si edhe tek përdorimi i eritromicinës dhe antibiotikëve makrolide të tjera, janë lajmëruar reagime alergjike serioze të rralla, duke përfshirë angioedemën dhe anafilaksën (rrallë fatale), janë lajmëruar reaksione dermatologjike përfshirë pustulozën ekzantematike të gjeneralizuar (AGEP), sindromin Steven Jonson (SJS), Nekrolizën Epidermale Toksike (TEN) (rrallë fatale) dhe reaksionin në barin me Eozinofilinë dhe Sindromin Sistemik (DRESS). Disa nga këto reaksione me azitromicinë kanë rezultuar deri te simptomi recidiv dhe kanë kërkuar periudhë të gjatë të vëzhgimit dhe terapisë.

Nëse vjen deri tek reagimi alergjik, bari duhet të ndërpritet dhe duhet të vendoset terapia përkatëse. Mjekët duhet të jenë të vetëdijshëm se përsëritja e paraqitjes të simptomave alergjike mund të ndodhë kur të ndërpritet terapia simptomatike.

Pasi që mëlçia është rruga kryesore e eliminimit të azitromicinës, bari duhet të përdoret me kujdes tek të sëmurit me dëmtimin e konsiderueshëm të mëlçisë. Gjatë përdorimit të azitromicinës janë regjistruar rastet e hepatitit fulminant i cili mund të sjellë deri tek përkeqësimi i mëlçisë i rrezikshëm për jetën (shih pjesën 4.8). Disa të sëmur ndoshta edhe prej më herët e kanë pasur sëmundjen e mëlçisë ose kanë marrë barna të tjera hepatotoksike.

Janë raportuar funksioni jonormal i mëlçisë, hepatiti, verdhëza kolestatike, nekroza hepatike dhe dështimi i mëlçisë, disa nga të cilat kanë rezultuar në vdekje. Ndërpriteni menjëherë azitromicinën nëse shfaqen shenja dhe simptoma të hepatitit.

Në rast të paraqitjes së shenjave dhe simptomave të mosfunksionimit të mëlçisë, sikur zhvillimi i shpejtuar i astenisë lidhur me verdhëzën, paraqitja e urinës së errët, tendenca për gjakderdhje ose encefalopatisë së mëlçisë, duhet të kryhen testet e funksionit të mëlçisë. Përdorimi i azitromicinës duhet të ndërpritet në rast të paraqitjes së çrregullimeve të funksionit të mëlçisë.

Stenoza pilorike hipertrofike infantile (IHPS)

Stenoza pilorike hipertrofike infantile (IHPS) është raportuar pas përdorimit të azitromicinës tek të sapolindurit (trajtimi deri në 42 ditë të jetës). Prindërit dhe kujdestarët duhet të informohen që të kontaktojnë me mjekun e tyre nëse shfaqen të vjellat ose nervozizmi gjatë ushqyerjes.

Tek pacientët të cilët marrin derivate të ergotaminës, paraqitja e ergotizmit mund të shpejtohet me

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

përdorimin e njëkohshëm të disa antibiotikëve makrolide. Nuk ekzistojnë të dhëna të cilat kanë të bëjnë me ndërveprimin e mundshëm në mes të derivateve të ergotaminës dhe azitromicinës. Megjithatë, për shkak të mundësisë teorike të paraqitjes së ergotizmit, azitromicini dhe derivatet e ergotaminit nuk guxojnë të përdoren njëkohësisht.

Si edhe me të gjithë antibiotikët tjerë, rekomandohet përcjellja me kujdes e shenjave të superinfeksionit në mikroorganizmat e ndjeshëm, përfshirë edhe infeksionet fungale.

Jashtëqitja e lidhur me infeksionin *Clostridium difficile* (CDAD) është lajmëruar gjatë përdorimit të gati të gjitha barnave antibakteriale, përfshirë edhe azitromicinën, dhe mund të ndodhë në varg prej jashtëqitjeve të buta deri te koliti me pasoja fatale. Trajtimi me mjete antibakteriale ndërron florën normale të zorrës së trashë e cila çon në rritjen e tepruar të *C. difficile*.

C. difficile prodhon toksinat A dhe B që kontribuon zhvillimin e CDAD. Sindromi i prodhimit të hipertoksinës *C. difficile* shkakton morbiditet dhe mortalitet të rritur, sepse këto infeksione mund të jenë rezistente në terapinë antimikrobike dhe mund të kërkojnë kolektomi. CDAD duhet të merret parasysh tek të gjithë pacientët tek të cilët është prezente diarrea pas përdorimit të antibiotikëve. Nevojitet historia e kujdeshme medicinale sepse është regjistruar se CDAD lajmërohet dy muaj pas përdorimit të mjeteve antibakteriale.

Tek pacientët me dëmtimin e rëndë të veshkave (GFR < 10 ml/min) është vërejtur rritja 33% e ekspozimit sistematik ndaj azitromicinës (shih seksionin 5.2).

Repolarizimi i zgjatur i zemrës dhe intervalit QT, të cilët shtojnë rrezikun nga zhvillimit të aritmisë së zemrës dhe *torsades de pointes*, janë vërejtur tek pacientët e trajtuar me antibiotikë makrolid të tjerë (shih seksionin 4.8). Prandaj, duke pasur parasysh se situatat e mëposhtme mund të çojnë deri te rreziku i shtuar për aritminë ventrikulare (përfshirë *torsades de pointes*) të cilat mund të çojnë deri tek ngecja e zemrës (ndoshta fatale).

Azitromicina duhet të përdoret me kujdes tek pacientët me gjendje të përhershme proaritmike (posaçërisht tek femrat dhe pacientët e moshuar), siç janë pacientët:

- Me intervale të zgjatur të lindur ose të dokumentuar të QT
- Të cilët aktualisht e marrin terapinë e barnave për të cilat dihet se zgjasin intervalin QT siç janë antiaritmikët e grupit IA (quinidine dhe procainamide) dhe grupi III (dofetilide amiodarone dhe sotalol), cisapride dhe terfenadine; barnat antipsikotike, siç janë pimozidi; antidepressantët siç është citaloprami; dhe fluorohinolonët siç janë moxifloxacini dhe levofloxacini dhe hidroksiklorokinë;
- Me çrregullimin e barazpeshës së elektrolitëve, posaçërisht në rastet e hipokalemisë dhe hipomagnezemisë
- Me bradikardi të konsiderueshme klinike, aritminë e zemrës ose formën e rëndë të dëmtimit të zemrës
- Pacientët e moshuar: pacientët e moshuar mund të jenë më të ndjeshëm ndaj efekteve të ndërlydhen me barin në intervalin QT.

Tek pacientët të cilët kanë marrë azitromicinë janë regjistruar rastet e përkeqësimit të simptomave miastenia gravis dhe një simptom i ri i sindromit miastenia (shih seksionin 4.8).

Nuk është vërtetuar siguria dhe efikasiteti i azitromicinit intravenoz për trajtimin e infeksionit tek fëmijët.

Nuk është vërtetuar siguria dhe efikasiteti për parandalimin ose trajtimin e *Micobacterium Avium* Kompleks (MAC) tek fëmijët.

Laktoza

Pacientët me probleme të rralla trashëguese të intolerancës ndaj galaktozës, deficit total të laktazës dhe malabsorbim të glukozë-galaktozës nuk duhet të marrin këtë bar.

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Natriumi

Ky bar përmban më pak se 1 mmol natrium (23 mg) për dozë, që mund të thuhet se në esencë është “pa natrium”.

4.5 Ndërveprimet me barnat e tjera dhe llojet tjera të ndërveprimit

Antacidi: Në hulumtimet farmakokinetike të efektit të përdorimit të njëkohshëm të anacidit dhe azitromicinës nuk janë regjistruar efektet e biodisponueshmërisë së përgjithshme, edhe pse përqëndrimet në serum kanë qenë të zvogëluara për rreth 25%. Tek pacientët të cilët marrin edhe azitromicinë edhe antacide, medikamentet nuk guxojnë të merren njëkohësisht (antacidët e ngadalësojnë apsorbin e azitromicinit; prandaj, azitromicini duhet të merret 1 orë para ose 2 orë pas antacidit). Aplikimi i njëkohshëm i granules për çlirim të azitromicinit për suspension oral me një dozë prej 20 ml të produktit i cili përmban përzierjen hidroksid alumini dhe hidroksid magnezi nuk ka ndikuar në shpejtësinë dhe vëllimin e apsorimit të azitromicinit.

Cetirizini: Tek të anketuarit e shëndoshë, përdorimi i njëkohshëm 5-ditor i azitromicinës dhe cetirizinit 20 mg në gjendjen e barazpeshës dinamike nuk ka rezultuar me kurrfarë ndërveprimi farmakokinetik dhe ndryshime të rëndësishme të intervalit QT.

Didanozini (Dideoksidinozoni): Përdorimi i njëkohshëm i azitromicinës prej 1200 mg/në ditë me 400 mg/në ditë të didanozinës tek 6 subjektet HIV-pozitive nuk ka ndikuar në farmakokinetikën e didanozinës në gjendjen stabile në krahasim me placebo.

Digoksina dhe kolhicina: Është raportuar përdorimi i njëkohshëm i antibiotikëve makrolid, përfshirë azitromicinën, me substratet e P-glikoproteinës siç është digoksini dhe kolhicina, çon deri te rritja e nivelit të serumit të substatit P-glikoproteinik. Prandaj, nëse përdoret njëkohësisht azitromicina dhe substratet e P-glikoproteinës siç është digoksini, duhet marrë parasysh mundësinë e rritjes së përqëndrimit të shtuar të digoksinës në serum. Është e domosdoshme përcjellja klinike dhe sipas mundësive përcjellja e nivelit të digoksinës në serum gjatë trajtimit me azitromicinë dhe pas ndërprerjes së tij.

Zidovudini: Dozat e vetme prej 1000 mg dhe dozat e shumëfishta prej 600 mg ose 1200 mg të azitromicinës kanë pasur efekt në farmakokinetikën e plazmës respektivisht sekretimin e zidovuditit ose metabolitit glukuronid të tij në urinë. Megjithatë, përdorimi i azitromicinës ka shtuar përqëndrimet e zidovuditit të fosforiluar, metabolitit aktiv klinik të tij, në stacionet mononukleare periferike të gjakut. Edhe pse rëndësia klinike e kësaj gjetje nuk është e qartë, ai mund të jetë i dobishëm për pacientët.

Azitromicina nuk hynë në ndërveprimet e rëndësishme me sistemin hepatic të citokromit P450. Konsiderohet se nuk hynë në ndërveprimet farmakokinetike sikur atyre të vërtetuar tek eritromicina dhe makrolidët tjerë. Gjatë përdorimit të azitromicinës nuk vjen deri te induksioni ose inaktivizimi i citokromit hepatic P450 përmes kompleksit metabolik të citokromit.

Ergot alkaloidet: Për shkak të mundësisë teorike të ergotizmit, përdorimi i njëkohshëm i azitromicinës dhe derivateve të ergotaminit nuk rekomandohet (shih seksionin 4.4).

Janë realizuar hulumtimet farmakokinetike të ndërveprimit të azitromicinës dhe barnave të mëposhtëm për të cilët është e njohur se metabolizohen dukshëm përmes citokromit P450.

Atorvastatini: Përdorimi i njokohshëm i atorvastatinit (10 mg në ditë) dhe azitromicinës (500 mg në ditë) nuk e ka ndryshuar përqëndrimin e atorvastatinit në plazmë (në bazë të testit për ndalimin e reduktazës HMG CoA). Mirëpo, janë regjistruar rastet e postmarketingut të rabdomiolizës tek pacientët të cilët e marrin azitromicinën me statinët.

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Karbamazepini: Në studimin farmakokinetik të ndërveprimit tek të anketuarit e shëndoshë, nuk është vërejtur efekti i dukshëm në nivelet e plazmës së karbamazepinit ose metabolitëve aktiv të tij tek pacientët të cilët e marrin njëkohësisht azitromicinin.

Cimetidini: Në hulumtimin farmakokinetik të efektit të dozës së vetme të cimetidinit në farmakokinetikën e azitromicinës, nuk është vërejtur ndryshimi i farmakokinetikës të azitromicininit në rastet kur cimetidini është përdorë 2 orë para azitromicinës.

Antikoagulantët oral të llojit kumarin: Në hulumtimet farmakokinetike të ndërveprimit, azitromicina nuk e ka ndryshuar efektin antikoagulant të dozës së vetme prej 15 mg të varfarinit të realizuar tek të anketuarit e shëndoshë. Në periudhën pas vendosjes së barit në qarkullim janë regjistruar rastet e efektit të shtuar antikoagulant pas përdorimit të njëkohshëm të azitromicinës dhe antikoagulantëve të llojit kumarin. Edhe pse nuk është lidhja shkaqet-pasojat, nevojitet të shqyrtohet frekuenca e kontrollit të kohës protrombikë kur azitromicinin përdoret tek pacientët në terapinë orale të antikoagulantëve të llojit kumarin.

Ciklosporini: Në hulumtimin farmakokinetik tek të anketuarit e shëndoshë tek të cilët është përdorë doza orale prej 500 mg të azitromicinës gjatë 3 ditë, dhe pastaj doza e vetme orale prej 10 mg/kg të ciklosporinës, janë vërejtur vlerat dukshëm të shtuara të Cmax dhe AUC 0-5 ciklosporinës. Prandaj nevojitet kujdes para se të shqyrtohet përdorimi i njëkohshëm i këtyre dy barnave. Nëse përdorimi i njëkohshëm është i domosdoshëm, nevojitet të përcillen nivelet e ciklosporinit dhe sipas nevojës të përshtatet doza.

Efavirenzi: Përdorimi i njëkohshëm i dozës së vetme të azitromicininit prej 600 mg dhe 400 mg të efavirenzit në ditë gjatë 7 ditëve nuk ka rezultuar me kurrfarë ndërveprimi farmakokinetik klinik të rëndësishëm.

Flukonazoli: Përdorimi i njëkohshëm i dozës së vetme të azitromicininit prej 1200 mg nuk e ka ndryshuar farmakokinetikën e dozës së vetme prej 800 mg të flukonazolit. Eksponimi i përgjithshëm dhe gjysmëjeta e azitromicininit kanë mbetur të pandryshueshëm tek përdorimi i njëkohshëm i flukonazolit, edhe pse është vërejtur zvogëlimi i parëndësishëm klinik në Cmax (18%) i azitromicininit.

Indinaviri: Përdorimi i njëkohshëm i dozës së vetme prej 1200 mg të azitromicininit nuk ka pasur efekt të rëndësishëm statistikor në farmakokinetikën e indinavitit në dozat prej 800 mg tri herë në ditë gjatë 5 ditëve.

Metilprednizoloni: Në hulumtimet farmakokinetike të ndërveprimit tek të anketuarit e shëndoshë, azitromicina nuk ka pasur efekt të rëndësishëm në farmakokinetikën e metilprednizolonit.

Midazolami: Tek të anketuarit e shëndoshë, përdorimi i njëkohshëm i azitromicinës prej 500 mg/në ditë gjatë 3 ditëve ka shkaktuar ndryshime të konsiderueshme të farmakokinetikës dhe farmakodinamikës të dozës së vetme prej 15 mg të midazolamit.

Nelfinaviri: Përdorimi i njëkohshëm i azitromicinës (1200 mg) dhe nelfinavitit në gjendjen stabile (750 mg tri herë në ditë) ka rezultuar me rritjen e përqendrimit të azitromicinës. Nuk janë regjistruar efektet anësore të rëndësishme klinike dhe nuk nevojitet përshtatja e dozës.

Rifabutini: Përdorimi i njëkohshëm i azitromicinës dhe rifabutinit nuk ka ndikuar në përqendrime të tyre në serum.

Neutropenia është vërejtur tek personat në terapinë e njëkohshme të azitromicinës dhe rifabutinit. Edhe pse neutropenia lidhet me përdorimin e rifabutinit, nuk është vërtetuar lidshmëria shkaqet-pasojat në përdorimin e kombinuar me azitromicinë (shih seksionin 4.8).

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Sildenafil: Tek të anketuarit meshkuj të shëndoshë nuk është vërejtur efekti i azitromicinës (500 mg në ditë gjatë 3 ditë) në AUC dhe Cmax sildenafil ose metabolitin qarkullues kryesor të tij.

Terfenadine: Hulumtimet farmakokinetike nuk kanë vërtetuar ekzistimin e ndërveprimit në mes të azitromicinës dhe terfenadinit. Janë regjistruar rastet e rralla ku nuk ka mund të përjashtohet mundësia e ndërveprimit të tillë; megjithatë, nuk ka pasur indikator specifik se ka ardhë deri tek ai ndërveprim.

Teofilini: Nuk ekzistojnë dëshmi për ndërveprimet farmakokinetike të rëndësishme klinike gjatë përdorimit të njëkohshëm të azitromicinës dhe teofilinit tek të anketuarit e shëndoshë.

Triazolami: Tek 14 të anketuarit e shëndoshë, përdorimi i njëkohshëm i azitromicinës 500 mg në ditën e parë dhe 250 mg në ditën e dytë me 0,125 mg triazolam ditën e dytë nuk ka ndikuar dukshëm në variablet farmakokinetike të triazolamit në krahasim me përdorimin e njëkohshëm të triazolamit dhe placebo.

Trimetoprimi/sulfametoksazoli: Përdorimi i njëkohshëm i trimetoprim/sulfametoksazol DS (160 mg/800 mg) gjatë 7 ditë dhe azitromicinës në dozën prej 1200 mg në ditën e 7. nuk ka ndikuar dukshëm në përqendrimet e kulminacionit, ekspozimin e përgjithshëm ose sekretimin e urinës me trimetoprim dhe sulfametoksazol. Përqendrimet e azitromicinës në serum kanë qenë të ngjashme me ato të vërejtura në hulumtimet e tjera.

Substancat që e zgjasin intervalin QT

Azitromicina nuk duhet të përdoret njëkohësisht me substancat e tjera aktive që e zgjasin intervalin QT (shih pjesën 4.4).

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe gjdhënia

Shtatzënia

Nuk ekzistojnë të dhëna adekuate për përdorimin e azitromicinës tek shtatzënat. Në hulumtimet e toksicitetit tek kafshët azitromicina ka treguar se kalon në placentë, por nuk janë vërejtur efektet teratogjene. Siguria e azitromicinës nuk është vërtetuar për sa i përket përdorimit të substancave aktive gjatë shtatzënisë. Prandaj, azitromicina gjatë shtatzënisë mund të përdoret vetëm nëse dobia është më e madhe se rreziku.

Të ushqyerit me gjë

Informatat e kufizuara në dispozicion nga literatura e botuar tregojnë se azitromicina është e pranishme në qumështin e njeriut me një dozë mesatare ditore më të lartë të vlerësuar prej 0,1 deri në 0,7 mg/kg/ditë. Nuk janë vërejtur efekte negative serioze të azitromicinës tek foshnjat që ushqehen me gjë. Duhet të vendoset nëse do të ndërpritet ushqyerja me gjë ose ndërpritet/abstenohet nga terapia me azitromicin, duke marrë parasysh dobinë e ushqyerjes me gjë për fëmijën dhe dobinë e terapisë për gruan.

Fertiliteti

Në studimet e fertilitetit të cilat janë realizuar tek minjtë, janë regjistruar norma të zvogëluara të shtatzënisë pas përdorimit të azitromicinës. Rëndësia e këtij zbulimi tek njerëzit nuk është e njohur.

4.7 Ndikimi në aftësinë e drejtimit të automjeteve dhe përdorimit të makinave

Nuk ka të dhëna të cilat tregojnë se azitromicina ndikon në aftësinë e drejtimit të automjeteve dhe punës me makina.

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

4.8 Reagimet e padëshiruara

Efektet anësore të cilat mund të lajmërohen gjatë trajtimit me azitromicin janë klasifikuar në grupet në vijim në bazë të frekuencës:

- Shumë të shpeshta ($\geq 1/10$)
- Të shpeshta ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$)
- Të pazakonshme ($\geq 1/1,000$ deri $< 1/100$)
- Të rralla ($\geq 1/10,000$ deri $< 1/1,000$)
- Shumëtë rralla ($< 1/10,000$)
- Të panjohura (nuk mund të vlerësohet në bazë të të dhënave në dispozicion)

Në kuadër të secilës kategori të frekuencës, efektet e padëshiruara janë regjistruar në vargun e zvogëlimit të seriozitetit.

Efektet e padëshiruara të mundshme ose të sigurta të lidhura me azitromicinën, në bazë të përvojave nga hulumtimet klinike dhe përcjellja pas vendosjes së barit në qarkullim:

	Shumë të shpeshta	Të shpeshta	Të pazakonshme	Të rralla	Shumë të rralla	Të panjohura
Infeksionet dhe infektimet			Kandidiaza, Infeksioni vaginal, pneumonia, infeksioni fungal, infeksioni bakterial			Koliti pseudomembranoz (shihni seksionin 4.4)
Çrregullimet e gjakut dhe sistemit limfatik			Leukopenia, neutropenia, eosinofilia			Trombocitopenia, anemia hemolitike
Çrregullimet e sistemit imun			Angioedema, ndjeshmëria			Reagime anafilaktike (shihni seksionin 4.4)
Çrregullimet e metabolizmit dhe të ushqyerit			Anoreksia			
Çrregullimet psikiatrike			Nervozë, pagjumësi	Agjitacion		Agresion, anksozë, delirium, halucinacione
Çrregullimet e sistemit nervor		Dhimbje koke	Marramendje, pagjumësi, disgesi, parestezia			Sinkopa, konvulzione, hipoestezia, hiperaktiviteti psikomotorik, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

						gravis (shihni seksionin 4.4)
Çrregullimet e syrit			Çrregullim i shikimit			
Çrregullimet e veshit dhe labirinthit			Çrregullim i dëgjimit, vertigo			Çrregullimet e dëgjimit, duke përfshirë shurdhimin dhe/ose tinitus
Çrregullimet e zemrës			Palpitacione			<i>Torsades de pointes</i> (shihni seksionin 4.4), aritmia (shihni seksionin 4.4), duke përfshirë takikardinë ventrikulare, electrocardiogr amin QT të prolonguar (shihni seksionin 4.4)
Çrregullimet vaskulare			Ndjenjë e nxehtësisë			Hipotension
Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale			Dispnea, epistaksa			
Çrregullimet gastrointestinale	Diarea	Vjellje, dhimbje në bark, nauzea	Opstipacion, fryrje, dispepsi, gastrit, distension i barkut, erupcioni i buzëve të thata, ulqerë e buzëve, rritje e pështymës			Pankreatit, diskoloracion i gjuhës
Çrregullimet hepatobiliare				Funksioni abnormal i mëlçisë		Dëmtim i mëlçisë (që rrallëherë ka rezultuar me vdekje) (shihni seksionin 4.4), hepatitis fulminant, hepatic necrosis
Çrregullimet e lëkurës dhe indit nënlëkuror			Skuqje, prurit urtikaria, dermatit, lëkura e thatë, hiperhidroza	Reagime të fotosenzitivitetit, pustuloza akute		Sindroma Stevens-Johnson, nekroliza toksike

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

				ekzantemat oze e gjeneralizu ar (AGEP), Reagimi i barit me eozinofili dhe simptoma sistemike (DRESS) (shih pjesën 4.4)		epidermale, eritema multiforme
Çrregullimet e sistemit muskular- skeletor dhe indit lidhës			Osteoartriti, mialgjia, dhimbje në shpindë, dhimbje në qafë			Artralgjia
Çrregullimet e veshkave dhe sistemit urinar			Disuria, dhimbje në veshka			Çrregullim i veshkave, nefriti akut intersticial
Çrregullime të sistemit reproduktiv dhe gjirit			Metrorragia, çrregullimi testikular			
Çrregullimet e përgjithshme dhe reaksionet në vendin e përdorimit			Edema, astenia, dobësi, lodhje, shenja në fëtyrë, dhimbje në gjoks, pireksia, dhimbje, edemi periferik			
Hulumtimet		Zvogëlimi i numrit të limmfocite ve, rritja e eozinofilev e, zvogëlimi i bikarbonati t në gjak, rritja e bazofileve, rritja e monociteve , rritja e neutrofilev e	Rritja e aspartat aminotransferaz ave, rritja e alanin aminotransferaz ave, rritja e bilirubinës në gjak, rritja e ureas në gjak, rritja e kreatininës në gjak, kaliumi abnormal në gjak, fostatiza alkaline në gjak e rritur, jon kloridi i rritur, glukoza e rritur, trombocitet e rritura,			

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

			hematokritet e zvogëluara, bikarbonati i rritur, natriumi abnormal			
Lëndimet, helmimet dhe komplikimet postprocedurale			Komplikimet postprocedurale			

Nëse paraqiten efekte anësore të rralla, trajtimi duhet të ndërpritet.

Raportimi i reagimeve të padëshiruara të dyshimta

Raportimi i i reagimeve të padëshiruara të dyshimta pas lejimit të barit është i rëndësishëm. Me këtë mundësohet përcjellja e vazhdueshme e balansit të dobisë dhe rrezikut të barit. Nga punëtorët shëndetësor kërkohet të regjistrojnë secilin reaksion të padëshiruar të dyshimtë përmes sistemit nacional për raportim.

4.9 Mbidozimi

Efektet anësore me doza më të mëdha se sa ato të rekomanduara janë të ngjajshme me ato tek dozat normale. Në rast të mbidozimit, masat simptomatike të përgjithshme dhe masat suportive janë të indicuara sipas nevojës.

5. KARAKTERISTIKAT FARMAKOLOGJIKE

5.1 Karakteristikat farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: bar antibakterial për përdorim sistematik, makrolid, **ATC kodi:** J01FA10.

Mekanizmi i veprimit

Si edhe makrolidet tjera, azitromicini lidhet për 50S qelizat bakteriale të nën njësisë ribosomale dhe e frenon sintezën e proteinave. Si rezultat, qeliza bakteriale pushon të funksionojë normalisht. Aзитromicina ka efekt bakteriostatik dhe baktericid në aerobe të rëndësishme klinike të shumta dhe në bakteriet anaerobe Gram-pozitive dhe Gram-negative, patogjen atipik (mikoplazmë, ureaplasmë, hlamidi) dhe mikobakterie atipike.

Mekanizmi i rezistencës

Rezistenca e bakterieve në azitromicin mund të jetë natyrore (inherente) ose arritur. Ekzistojnë tre mekanizma kryesor të rezistencës në bakterie: ndryshimi i vendit të synuar, ndryshimi në transportin e antibiotikut (pompimi aktiv nga qelizat) dhe modifikimi i antibiotikut.

Tabela 1: Bakteriet e rëndësishme të cilat janë të ndjeshme në azitromicin

Aerobe, Bakterie Gram-pozitive	Aerobe, Bakterie Gram-negative
<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * (37%) <i>Staphylococcus aureus</i> * (osetljiv na meticilin; 17%) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus viridans</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> * (1,6%) <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> * (2%) <i>Legionella pneumophila</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Campylobacter</i> spp.

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

<i>Corynebacterium</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Haemophilus ducreyi</i>
Anaerobe, bakterie Gram-pozitive	Anaerobe, bakterie Gram-negative
<i>Fusobacterium necrophorum</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Bacteroides</i> spp. <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Prevotella bivia</i>
Mikroorganizma tjerë	
<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Mycobacterium avium complex</i>	

* Të dhënat për rezistencën e arritur të mikroorganizmave të caktuar ose frekuenca e rezistencës në EU (vlerat e përbashkëta)

Për përcaktimin e ndjeshmërisë bakteriale ndaj azitromicinës përdoret procedura e standardizuar (NCCLS; National Committee on Clinical Laboratory Standards) në bazë të metodës së hollimit. Bakteria është e ndjeshme nëse është $MIC \leq 2 \mu g/ml$ dhe rezistente nëse është $MIC \geq 8 \mu g/ml$. Për streptokoka, përfshirë *Streptococcus pneumoniae* dhe *Streptococcus piogenes*, kufiri i ndjeshmërisë është $MIC \leq 0,5 \mu g/ml$, ndërsa kufiri i rezistencës është $MIC \geq 2,0 \mu g/ml$. *Haemophilus influenzae* është e ndjeshme nëse është $MIC \leq 4 \mu g/ml$.

Aktualisht nuk ekzistojnë pika kontrolluese të rekomanduara NCCLS për *Enterobacteriaceae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Morakella catarrhalis* dhe *Micobacterium avium kompleks*.

Popullata pediatrike

Pas vlerësimit të studimeve që janë bërë me fëmijë, përdorimi i azitromicinës nuk rekomandohet për trajtimin e malaries, as si monoterapi, as e kombinuar me barna me bazë klorokine ose artemisininë, meqë nuk është konstatuar mungesa e inferioritetit ndaj barnave kundër malaries që rekomandohen për trajtimin e malaries pa komplikime.

5.2 Karakteristikat farmakokinetike

Përthithja

Biodisponueshmëria pas përdorimit oral është rreth 37%. Përqëndrimet maksimale në plazmë arrihen 2 deri 3 orë pas përdorimit të barit.

Shpërndarja

Studimet farmakokinetike kanë treguar se nivelet e azitromicinës në inde janë dukshëm më të mëdha (deri 50 herë) se sa ato në serum. Azitromicini lehtë kalon në leukocite polimorfonukleare fibroblaste, monocite dhe makrofage alveolare. Përqëndrimet e larta të azitromicinës mbahen në mushkëri, tonzila dhe prostatë madje edhe kur përqëndrimet në serum ulen nën nivelet detektabile. Përqëndrimet në objektivat e indeve siç janë mushkëritë, bajamet dhe prostata tejkalojnë MIC_{90} patogjenët e mundshëm pas dozës së vetme prej 500 mg.

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Biotransformimi dhe eliminimi

Gjysmëjeta e azitromicinit është përafërsisht 68 orë. Bari në masë të madhe metabolizohet në mëlçi. Metabolitët nuk janë mikrobiologjikisht aktiv. Sekretohet kryesisht në feces dhe më pak se 10% në urinë.

5.3 Të dhënat paraklinike për sigurinë e barit

Në studimet në kafshë, përqëndrime të larta të azitromicinit janë gjetur në fagocite. Në modelet eksperimentale, përqëndrime më të mëdha janë gjetur në fagocite të aktivizuara se sa në fagocite të jo stimuluar. Në modelet e kafshëve, kjo sjell deri te përqëndrimet e larta të azitromicinit të cilat barten në vendin e infeksionit.

Në studimet në kafshë me doza të larta të cilat kanë treguar se përqëndrimi i substancës aktive është 40 herë më i lartë nga ai i cili pritet në praktikën klinike, është vërtetuar se azitromicini shkakton fosfolipidozën, kryesisht pa vërejtje pasojë toksikologjike. Nuk ka dëshmi se kjo është relevante për aplikimin normal të azitromicinit tek njerëzit.

Efektet e azitromicinit në studimet joklinike janë vërejtur vetëm tek ekspozimet të cilat konsiderohen mjaft të mëdha nga ekspozimi maksimal tek njerëzit, që tregon për rëndësinë e vogël për aplikim klinik.

6. KARAKTERISTIKAT FARMACEUTIKE

6.1 Lista e substancave ndihmëse

- *Bërthama e tabletës:*

Amidon i prexhelatinizuar

Krospovidon

Kalcium hidrogjen fosfat anhidër

Natrium laurilsulfat

Stearat magnezi (E470b)

- *Film mbështjellësi:*

Hipromelozë (E464)

Titan dioksid (E171)

Monohidrat laktoze

Triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibiliteti

Nuk janë të zbatueshme.

6.3 Afati i përdorimit

5 vjet

6.4 Masat e posaçme të paralajmërimit gjatë ruajtjes

Ky bar nuk kërkon kushte të posaçme për ruajtje.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e ambalazhit

Blister (Alu folia/PVC folia): 3 film tableta të mbështjellura (1 blister prej 3 tableta), në kuti.

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

6.6 Masat e posaçme të kujdesit për asgjësim

Nuk ka masa të posaçme për asgjësim.

7. BARTËSI I AUTORIZIM MARKETINGUT

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

8. NUMRI(AT) I AUTORIZIM MARKETINGUT

RMA 1782/11/11/2019

9. DATA E AUTORIZIMIT/RIPËRTRIRJES SË PARË

Data e autorizimit të parë: 29.09.2014

Data e ripërtritjes së fundit: 11.11.2019

10. DATA E REVIDIMIT TË TEKSTIT

12/2024