

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Zithrotel, 500 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

INN: azitromicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica leka sadrži 500 mg azitromicina (u obliku azitromicin, dihidrata). Nakon rekonstitucije 1 ml koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 100 mg azitromicina. Koncentrat za rastvor za infuziju treba razblažiti tako da se dobije rastvor za infuziju koji sadrži 1mg/ml ili 2 mg/ml azitromicina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Svaka bočica sadrži 114 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju.

Beli do beličasti liofilizovani prah.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Zithrotel kao prašak za koncentrat za rastvor za infuziju je indikovano za lečenje sledećih infekcija kod odraslih (videti odeljke 4.4. i 5.1.):

- vanbolnička pneumonija (engl. community-acquired pneumonia, CAP)
- zapaljenska bolest male karlice (engl. pelvic inflammatory disease, PID), uvek u kombinaciji sa drugim odgovarajućim antibakterijskim lekom (lekovima) (npr. metronidazolom)

Treba uzeti u obzir zvanične smernice u vezi sa odgovarajućom upotrebom antibakterijskih sredstava.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Azitromicin se primenjuje jednom dnevno. Preporuke za doziranje kod odraslih prikazane su u tabeli 1

Tabela 1: Preporuke za doziranje za intravenski azitromicin

Indikacija	Režim doziranja azitromicina
Vanbolnička pneumonija	500 mg jednom dnevno tokom najmanje 2 dana, zatim peroralna doza od 500 mg jednom dnevno do završetka ukupnog 7- do 10-dnevnog režima lečenja
Zapaljenska bolest male karlice (u kombinaciji sa drugim odgovarajućim antibakterijskim lekovima, npr. metronidazolom)	500 mg jednom dnevno tokom 1 do 2 dana, zatim peroralna doza od 250 mg jednom dnevno do završetka 7-dnevnog režima lečenja
Potrebno je uzeti u obzir režime lečenja, doze i trajanje lečenja preporučene u ažuriranim smernicama za svaku indikaciju.	

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa $GFR \geq 10$ ml/min. Kod pacijenata sa $GFR < 10$ ml/min azitromicin treba primenjivati sa oprezom (videti odeljak 5.2.).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim (Child-Pugh stadijum A) ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadijum B) (videti odeljak 5.2.). Nema dostupnih podataka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadijum C). Stoga je kod ovih pacijenata potrebno sa oprezom primenjivati azitromicin (videti odeljak 4.4.).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2.). Budući da je kod starijih osoba verovatnija pojava proaritmickih stanja, preporučuje se poseban oprez zbog rizika od razvoja srčane aritmije i torsade de pointes (videti odeljak 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Zithotel za intravensko lečenje vanbolničke pneumonije u pedijatrijskoj populaciji nisu utvrđene.

Nema relevantne primene leka Zithotel za lečenje zapaljenske bolesti karlice kod dece mlađe od 12 godina, a bezbednost i efikasnost kod adolescentkinja nisu utvrđene

Način primene

Za intravensku primenu nakon rekonstitucije i razblaživanja.

Preporučeni put primene je samo intravenska infuzija. Ne sme se primenjivati u obliku intravenskog bolusa ili intramuskularne injekcije. Koncentracija i brzina infuzije rastvora mora iznositi 1 mg/ml tokom 3 sata ili 2 mg/ml tokom 1 sata. Dozu od 500 mg azitromicina potrebno je infundirati tokom najmanje 1 sata.

Za uputstva o rekonstituciji i razblaživanju leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, eritromicin, neki od makrolidnih ili ketolidnih antibiotika ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Mogućnost razvoja rezistencije

Azitromicin može pogodovati razvoju rezistencije zbog povezanih dugotrajnih i opadajućih koncentracija u plazmi i tkivima nakon završetka lečenja (videti odeljak 5.2.). Lečenje azitromicinom potrebno je započeti tek nakon pažljive procene koristi i rizika, uzimajući u obzir lokalnu prevalenciju rezistencije, i kada uobičajeni režimi lečenja nisu indikovani

Teške kožne reakcije i reakcije preosetljivosti

U vezi sa lečenjem azitromicinom prijavljene su retke ozbiljne alergijske reakcije, uključujući angioedem i anafilaksiju (retko sa smrtnim ishodom), teške kožne neželjene reakcije (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCARs) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti opasne po život ili letalne (videti odeljak 4.8.).

U vreme propisivanja leka, pacijente je potrebno upozoriti na znake i simptome i pažljivo pratiti zbog moguće pojave kožnih reakcija. Neke od ovih reakcija na azitromicin rezultirale su ponavljajućim simptomima i zahtevale su duži period praćenja i lečenja.

Ako dođe do alergijske reakcije, potrebno je prekinuti primenu azitromicina i započeti odgovarajuću terapiju. Lekari moraju biti svesni da se ponovna pojava alergijskih simptoma može dogoditi nakon prekida simptomatske terapije.

Produženje QT intervala

Tokom lečenja drugim makrolidima, uključujući azitromicin, uočeni su produžena srčana repolarizacija i QT interval, što nosi rizik od razvoja srčane aritmije i torsades de pointes (videti odeljak 4.8.). Stoga, budući da sledeća stanja mogu dovesti do povećanog rizika od ventrikularnih aritmija (uključujući *torsades de pointes*) koje mogu dovesti do srčanog zastoja, azitromicin je potrebno primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa postojećim proaritmičkim stanjima (posebno kod žena i starijih pacijenata), kao što su:

- pacijenti sa kongenitalnim ili dokumentovanim produženjem intervala QT
- pacijenti koji trenutno primaju terapiju drugim aktivnim supstancama za koje je poznato da produžavaju QT interval (videti odeljak 4.5.)
- pacijenti sa poremećajem elektrolita, naročito u slučajevima hipokalemije i hipomagnezijemije
- pacijenti sa klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom
- stariji pacijenti: stariji pacijenti mogu biti osetljiviji na efekte lekova na QT interval

Hepatotoksičnost

Budući da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, primenu azitromicina potrebno je sprovoditi sa oprezom kod pacijenata sa značajnim oštećenjem funkcije jetre. Kod primene azitromicina prijavljeni su slučajevi fulminantnog hepatitisa koji mogu dovesti do po život opasnog oštećenja funkcije jetre. Kod primene azitromicina takođe su zabeleženi hepatitis, holestatska žutica, nekroza jetre i insuficijencija jetre, od kojih su neki slučajevi završili letalno (videti odeljak 4.8.).

Neki pacijenti su možda imali postojeću bolest jetre ili su uzimali druge hepatotoksične lekove. Pacijentima je potrebno savetovati da prekinu primenu azitromicina i da se jave svom lekaru ako se razviju znaci i simptomi disfunkcije jetre, kao što su brzo nastupajuća astenija povezana sa žuticom, tamna mokraća, sklonost krvarenju ili hepatična encefalopatija. U takvim slučajevima potrebno je odmah sprovesti testove funkcije/ispitivanja jetre.

Dijareja povezana sa bakterijom *Clostridioides difficile* (CDAD), pseudomembranski kolitis

Kod primene azitromicina prijavljeni su CDAD (engl. *Clostridioides difficile* associated diarrhoea) i pseudomembranski kolitis, a njihova težina može varirati od blagog proliva do kolitisa sa letalnim ishodom (videti odeljak 4.8.). Na CDAD i pseudomembranski kolitis mora se posumnjati kod pacijenata kod kojih se tokom ili nakon primene azitromicina razvije dijareja.

Potrebno je razmotriti prekid terapije azitromicinom i primenu suportivnih mera uz davanje specifične terapije za *C. difficile*. Ne smeju se davati lekovi koji inhibiraju peristaltiku

Polno prenosive infekcije

Neisseria gonorrhoeae je vrlo verovatno otporna na makrolide, uključujući azalidni azitromicin (videti odeljak 5.1.). Stoga se azitromicin ne preporučuje za lečenje nekomplikovane gonoreje i zapaljenske bolesti karlice, osim ako laboratorijski nalazi ne potvrde osetljivost uzročnika na azitromicin. Ako se ne leči ili se leči suboptimalno, ovo stanje može dovesti do kasnih komplikacija kao što su neplodnost i ektopična trudnoća.

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

Za sve pacijente sa polno prenosivim urogenitalnim infekcijama potrebno je započeti odgovarajuću antibakterijsku terapiju i mikrobiološka ispitivanja u cilju kontrole.

Miastenija gravis

Kod pacijenata koji su primali terapiju azitromicinom prijavljena su pogoršanja simptoma miastenije gravis i nova pojava miasteničnog sindroma (videti odeljak 4.8.).

Neosetljivi mikroorganizmi

Primena azitromicina može dovesti do prekomernog rasta neosetljivih mikroorganizama. Ako dođe do superinfekcije, može biti potrebno prekinuti lečenje ili preduzeti druge odgovarajuće mere.

Derivati ergota

Kod pacijenata koji primaju derivate ergota, istovremena primena nekih makrolidnih antibiotika dovela je do pojave ergotizma. Nema podataka o mogućnosti interakcije između ergota i azitromicina. Međutim, zbog teorijske mogućnosti ergotizma, azitromicin i derivati ergota ne smeju se primenjivati istovremeno.

Ovaj lek sadrži 114 mg natrijuma po bočici, što je ekvivalentno 5,7% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma za odraslu osobu koju preporučuje SZO.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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 istovremene primene sa supstratima enzima CYP3A4 uskog terapijskog indeksa.

Azitromicin je inhibitor transportera P-glikoproteina (P-gp). Istovremena primena azitromicina sa supstratima P-gp-a, kao što su digoksin i kolhicin, može povećati njihovu izloženost. Za lekove uskog terapijskog indeksa savetuje se oprez, kao i kliničko i/ili terapijsko praćenje leka i prilagođavanje doze prema potrebi. U tom kontekstu potrebno je uzeti u obzir relativno dug poluvreme azitromicina (videti odeljak 5.2.).

Lekovi za koje je poznato da produžavaju QT interval

Azitromicin je potrebno primenjivati sa oprezom kod bolesnika koji primaju lekove za koje je poznato da produžavaju QT interval (videti deo 4.4.), kao što su antiaritmici grupe IA (npr. kinidin i prokainamid) i grupe III (npr. dofetilid, amiodaron i sotalol), antipsihotici (npr. pimozid), antidepresivi (npr. citalopram), fluorohinoloni (npr. moksifloksacin i levofloksacin), cisaprid, hlorokin i hidroksihlorokin.

Informacije o interakcijama azitromicina sa potencijalno istovremeno primenjenim lekovima sažete su u tabeli i tekstu u nastavku. Opisane interakcije lekova zasnovane su na kliničkim ispitivanjima interakcija lekova sprovedenim sa azitromicinom ili, gde je naznačeno, predstavljaju potencijalne interakcije lekova koje se mogu javiti sa azitromicinom.

Tabela 2: Klinički relevantne interakcije azitromicina sa drugim lekovima

Lek (terapijsko područje)	Interakcija Učinak na izloženost	Mehanizam	Prepotuka u vezi sa istovremenom primenom
Atorvastatin (inhibitor HMG-CoA reduktaze) Azitromicin 500 mg peroralno jednom dnevno tokom 3 dana. Atorvastatin 10 mg peroralno jednom dnevno.	Azitromicin: nije utvrđeno Atorvastatin: ↔ AUC ↔ Cmax	Atorvastatin je supstrat enzima CYP3A4 i P-gp-a	Potreban je oprez budući da su nakon stavljanja leka u promet prijavljeni slučajevi rabdomiolize kod bolesnika koji su istovremeno primali azitromicin i statine
Ciklosporin (imunosupresiv) Azitromicin 500 mg peroralno jednom dnevno tokom 3 dana. Ciklosporin 10 mg/kg peroralna jednokratna doza.	Azitromicin: nije utvrđeno Ciklosporin: ↔ AUC ↑ Cmax 24 %	Ciklosporin je supstrat enzima CYP3A4 i P-gp-a sa uskim terapijskim indeksom i/ili kompeticijom za bilijarnu ekskreciju	Tokom i nakon lečenja azitromicinom potrebno je na odgovarajući način sprovoditi kliničko praćenje i terapijsko praćenje leka. Ako je potrebno, dozu ciklosporina treba prilagoditi
Kolhicin (giht)	Azitromicin: nije utvrđeno Kolhicin: ↑ 57 % AUC _{0-t} ↑ 22 % Cmax	Kolhicin je supstrat P-gp-a sa uskim terapijskim indeksom	Tokom i nakon lečenja azitromicinom potrebno je kliničko praćenje.
Dabigatran (peroralni antikoagulans)	Nije utvrđeno Očekivano: ↑ dabigatran	Dabigatran je supstrat P-gp-a sa uskim terapijskim indeksom	Potreban je oprez budući da podaci nakon stavljanja leka u promet ukazuju na povećani rizik od krvarenja kod bolesnika koji istovremeno primaju azitromicin i dabigatran
Digoksin (kardiotonični glikozidi)	Nije utvrđeno Očekivano: ↑ digoksin	Digoksin je supstrat P-gp-a sa uskim terapijskim indeksom	Tokom i nakon lečenja azitromicinom potrebno je kliničko praćenje, a možda i praćenje nivoa digoksina.
Varfarin (peroralni antikoagulans)	Azitromicin: nije utvrđeno	Nepoznato.	Tokom i nakon lečenja azitromicinom potrebno

Azitromicin 500 mg peroralno jednom dnevno tokom 1 dana, a potom 250 mg peroralno jednom dnevno tokom 4 dana.	Varfarin: nije utvrđeno U kliničkom ispitivanju interakcija lekova nije zabeležena promena protrombinskog vremena, ali je nakon stavljanja leka u promet prijavljen pojačan antikoagulacijski efekat kumarinskih oralnih antikoagulanasa pri istovremenoj primeni sa azitromicinom.		je razmotriti učestalije praćenje protrombinskog vremena.
Napomena: statistički značajne promene veće od 10 % označene su kao „↑“ ili „↓“, stanje bez promene kao „↔“.			

U kliničkim ispitivanjima koja su procenjivala potencijalne interakcije azitromicina sa peroralnim karbamazepinom, cetirizinom, efavirenzom, flukonazolom, metilprednizolonom, midazolamom, rifabutinom, sildenafilom, teofilinom, triazolamom, trimetoprimom/sulfametoksazolom i zidovudinom, nije uočena klinički značajna promena izloženosti azitromicinu ili istovremeno primenjenim lekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama sprovedena su do doza umereno toksičnih za majku. U tim ispitivanjima nije pronađen dokaz o teratogenim efektima. Međutim, ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolisana ispitivanja kod trudnica.

Postoji dosta podataka iz opservacionih ispitivanja o izloženosti azitromicinu tokom trudnoće (više od 7000 trudnoća izloženih azitromicinu). Većina tih ispitivanja ne ukazuje na povećani rizik od štetnih efekata na fetus, kao što su velike kongenitalne malformacije ili kardiovaskularne malformacije.

Epidemiološki dokazi povezani sa rizikom od pobačaja nakon izloženosti azitromicinu u ranoj trudnoći nisu uverljivi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3.).

Azitromicin se sme primenjivati tokom trudnoće samo ako je klinički neophodno.

Dojenje

Azitromicin se u značajnoj meri izlučuje u majčino mleko. Nisu uočeni ozbiljni štetni efekti azitromicina na odojče, dok se efekti poput proliva, gljivične infekcije sluzokože i preosetljivosti mogu javiti kod dojenih novorođenčadi/odojčadi čak i pri subterapijskim dozama.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti lečenje/uzdržati se od lečenja azitromicinom uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist lečenja za ženu.

Plodnost

U ispitivanjima plodnosti sprovedenim na pacovima zabeležene su smanjene stope graviditeta nakon primene azitromicina. Značaj ovog nalaza za ljude nije poznat.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Zithrotel umereno utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Kod 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 procene bolesnikove sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa mašinama (videti odeljak 4.8.).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljena neželjena dejstva tokom lečenja uključuju proliv, glavobolju, povraćanje, bol u stomaku, mučninu i abnormalne vrednosti laboratorijskih analiza. Ostala važna neželjena dejstva uključuju anafilaktičke reakcije, *torsade de pointes*, aritmiju uključujući ventrikularnu tahikardiju, pseudomembranski kolitis i zatajenje jetre (videti odeljak 4.4.).

U vezi sa lečenjem azitromicinom prijavljena su teška kožna neželjena dejstva (SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP) (videti odeljak 4.4.).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjena dejstva utvrđena tokom kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja leka u promet navedena su u nastavku prema organskom sistemu i učestalosti. Učestalosti neželjenih dejstava definisane su kao veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se proceniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe po učestalosti neželjena dejstva su navedena redosledom prema opadajućoj ozbiljnosti

Tabela 3: Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Klase sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			gljivična infekcija roda Candida, pneumonija, gljivična infekcija, bakterijska infekcija, vaginalna infekcija, faringitis, gastroenteritis, rinitis, oralna kandidijaza		
Poremećaji krvi i limfnog		smanjen broj limfocita,	leukopenija, neutropenija,	trombocitopenija, hemolitička	

sistema		povećan broj eozinofila, povećan broj bazofila, povećan broj monocita, povećan broj neutrofila	eozinofilija, povećan broj trombocita, smanjen hematokrit	anemija	
Poremećaji imunskog sistema			angioedem, preosetljivost (videti odeljak 4.4.)		anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane			smanjen apetit		
Psihijatrijski poremećaji			nervoza, insomnija	agitacija	anksioznost, delirijum, halucinacije, agresija
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja	omaglica, disgeuzija, parestezija, somnolencija		miastenija gravis (videti odeljak 4.4.), napadaj, anosmija, ageuzija, hipoestezija, psihomotorna hiperaktivnost, parosmija, sinkopa
Poremećaji oka			oštećenje vida		
Poremećaji uha i labirinta			poremećaj uha, vertigo		gluvoća, hipoakuzija, tinitus
Srčani poremećaji			palpitacije		torsades de pointes (videti odeljak 4.4.), aritmija uključujući ventrikularnu tahikardiju (videti odeljak 4.4.), produžen QT interval na elektrokardiogram u (videti odeljak 4.4.)
Vaskularni poremećaji			navale vrućine		hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			dispneja, respiratorni poremećaj, epistaksa		

Gastrointestinalni poremećaji	proliv, nelagodnost u stomaku	povraćanje, bol u stomaku, mučnina	gastritis, konstipacija, dispepsija, disfagija, distenzija abdomena, suva usta, ulceracija u ustima, hipersekrecija pljuvačke, eruktacija, flatulencija		pankreatitis, pseudomembranski kolitis (videti odeljak 4.4.), promena boje jezika
Hepatobilijarni poremećaji			hepatitis, povećana koncentracija aspartat aminotransferaza, povećana koncentracija alanin aminotransferaza, povećana koncentracija bilirubina u krvi, povećana koncentracija alkalna fosfataza u krvi	abnormalna funkcija jetre, holestatska žutica	teško oštećenje funkcije jetre (videti odeljak 4.4.), fulminantni hepatitis, nekroza jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip, pruritus, urtikarija, dermatitis, suva koža, hiperhidroza	akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (AGEP), reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), fotosenzitivna reakcija	toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnsonov</i> sindrom, eritema multiforme
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			osteoartritis, mialgija, bol u leđima, bol u vratu		artralgija
Poremećaji bubrega i			disurija, bol u bubrezima,		akutno oštećenje funkcije bubrega,

mokraćnog sistema			povećana urea u krvi, povećana koncentracija kreatinin u krvi		tubulointersticijski nefritis
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			intermenstrualno krvarenje, poremećaj testisa		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		bol na mestu injekcije, zapaljenje na mestu injekcije	edem, astenija, malaksalost, umor, edem lica, bol u grudima, pireksija, bol, periferni edem		
Ispitivanja		smanjena koncentracija bikarbonat u krvi	poremećene koncentracije kalijuma u krvi, povećana koncentracija hlorida u krvi, povećana koncentracija glukoze u krvi, povećana koncentracija bikarbonata u krvi, poremećene koncentracije natrijuma u krvi		
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			postproceduralna komplikacija		

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Neželjena dejstva zabeležena pri dozama većim od preporučenih bila su slična onima koja su uočena pri normalnim dozama (videti deo 4.8.). Tipični simptomi predoziranja azitromicinom uključuju gastrointestinalne simptome, tj. povraćanje, proliv, bol u stomaku i mučninu.

Lečenje

U slučaju predoziranja indikovana je opšta simptomatska terapija i podrška vitalnim funkcijama. Nema podataka o efektima dijalize na eliminaciju azitromicina. Međutim, s obzirom na mehanizam eliminacije azitromicina, nije verovatno da će dijaliza dovesti do značajnog uklanjanja aktivne supstance.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu; Makrolidi

ATC šifra: J01FA10

Mehanizam delovanja

Mehanizam delovanja azitromicina zasniva se na inhibiciji sinteze bakterijskih proteina vezivanjem za 50S podjedinicu ribozoma i inhibicijom translokacije peptida.

Farmakokinetičko/farmakodinamički odnos

Efikasnost uglavnom zavisi od odnosa između AUC-a (površine ispod krive) i MIC-a (minimalne inhibitorne koncentracije) uzročnog mikroorganizma.

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na azitromicin može se zasnivati na sledećim mehanizmima:

-Efluks: rezistencija može biti uzrokovana povećanjem broja efluks pumpi u citoplazmatskoj membrani. Odnosi se samo na makrolide sa 14- i 15-članim prstenovima (tzv. M-fenotip).

-Promena ciljne strukture: afinitet prema ribozomskim veznim mestima smanjuje se metilacijom 23S rRNA, što uzrokuje rezistenciju na makrolide (M), linkozamide (L) i streptogramine B grupe (SB) (tzv. MLSB-fenotip). Metilaze odgovorne za rezistenciju kodirane su genima erm. Afinitet prema ribozomskim veznim mestima takođe je smanjen mutacijama u ciljnoj strukturi 23S rRNA ili mutacijama u proteinima velike podjedinice ribozoma.

-Enzimaska inaktivacija makrolida ima samo manji klinički značaj.

Kod M-fenotipa opaža se potpuna ukrštena rezistencija između azitromicina, klaritromicina, eritromicina i roksitromicina. MLSB-fenotip pokazuje dodatnu ukrštenu rezistenciju sa klindamicinom i streptograminom B. Sa spiramicinom, koji je makrolid sa 16-članim prstenom, prisutna je delimična ukrštena rezistencija.

Zbog niske permeabilnosti spoljne membrane, većina gram-negativnih vrsta je inherentno otporna na makrolide.

Kriterijumi za tumačenje pri ispitivanju osetljivosti

Kriterijume za tumačenje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIC) pri ispitivanju osetljivosti utvrdio je European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) za azitromicin a navedeni su ovde: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalencija stečene rezistencije

Prevalencija stečene rezistencije može varirati geografski i tokom vremena za odabrane vrste, stoga su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, naročito kod lečenja teških infekcija. Po potrebi, neophodno je potražiti savet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist leka upitna barem za neke vrste infekcija.

Posebno u slučaju teških infekcija ili terapijskog neuspeha, potrebno je potražiti mikrobiološku dijagnozu sa identifikacijom patogena i određivanjem njegove osetljivosti na azitromicin.

Tabela 4: Prevalencija stečene rezistencije

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

[°] U vreme objave tabele nisu bili dostupni ažurirani podaci.

⁺Sojevi osetljivi na penicilin imaju veću verovatnoću osetljivosti na azitromicin.

5.2. Farmakokinetički podaci

Apsorpcija

Kod hospitalizovanih pacijenata sa vanbolničkom pneumonijom koji su jednom dnevno tokom 2 do 5 dana primali jednosatne intravenske infuzije od 500 mg azitromicina u koncentraciji 2 mg/ml, postignuta srednja

vrednost $C_{max} \pm S.D.$ iznosila je $3,63 \pm 1,60 \mu\text{g/ml}$, srednja vrednost Ctrough (C24) nakon početka poslednje infuzije iznosila je $0,2 \mu\text{g/ml}$, a srednja vrednost AUC0-24 iznosila je $9,6 \pm 4,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Srednje vrednosti C_{max} , Ctrough (C24) i AUC0-24 iznosile su $1,14 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$, $0,18 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$ odnosno $8,03 \pm 0,86 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ kod zdravih dobrovoljaca koji su primili 3-satnu intravensku infuziju od 500 mg azitromicina pri koncentraciji od 1 mg/ml.

Kod poređenja plazmatskih farmakokinetičkih parametara nakon prve i pete dnevne doze od 500 mg intravenskog azitromicina kod zdravih dobrovoljaca gotovo da nije uočena nikakva promena vrednosti C_{max} , ali je zabeleženo povećanje vrednosti AUC0-24 za 40–61 %, što odražava 2,2-struko do 3-struko povećanje nivoa Ctrough (C24).

Distribucija

Azitromicin se široko i brzo distribuira iz plazme u ekstravaskularni odeljak, uključujući tkiva kao što su tonzile, pluća i tkiva ženskih reproduktivnih organa, kao i u intracelularni odeljak, 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 vezivanje u tim tkivima uz volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže u rasponu od 23 do 31 l/kg. Faza redistribucije iz intracelularnog u ekstracelularni odeljak i u plazmu može rezultirati produženim niskim koncentracijama nakon prestanka lečenja.

Azitromicin pokazuje smanjeno vezivanje za proteine plazme, uglavnom za alfa 1-kiseli glikoprotein, a vezivanje se smanjuje sa povećanjem koncentracije antibiotika: 50 %, 23 % i 7 % vezivanja za proteine pri koncentracijama od 0,05, 0,1 odnosno 1 mg/l.

Biotransformacija

Azitromicin se minimalno metaboliše 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 citohroma CYP 3A4 putem stvaranja kompleksa citohrom–metabolit. Takođe, nije otkriven autoindukovani metabolizam azitromicina ovim putem

Eliminacija

Azitromicin se uglavnom eliminiše (aktivnim) izlučivanjem putem žuči, pretežno kao nepromenjen lek, ali i kao metaboliti koji nemaju antibakterijsko dejstvo. Urinarno izlučivanje predstavlja manji put eliminacije, pri čemu se u mokraću izlučuje manje od 6 % peroralne doze i oko 20 % leka koji dospe u sistemske cirkulaciju. Više od 50 % izlučivanja fecesom i 12 % urinarnog izlučivanja je u obliku nepromenjenog jedinjenja.

Nakon primene jednokratne doze od 500 mg azitromicina, procenjeni plazmatski klirens iznosio je 630 ml/min sa terminalnim poluvremenom eliminacije od približno 68 sati. Klirens bubrega je u rasponu od 100–189 ml/min, znatno manji od klirensa plazme, što je i očekivano zbog relativno malog doprinosa bubrega u eliminaciji.

Linearnost/nelinearnost

Nakon peroralne primene formulacije sa trenutnim oslobađanjem, dokazana je proporcionalnost doze za AUC0-24 i C_{max} u rasponu doza od 250 mg do 1000 mg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika azitromicina ispitana je kod 43 odrasla ispitanika (uzrasta od 21 do 85 godina) nakon peroralne primene jednokratne doze azitromicina od 1,0 g (4 x 250 mg kapsule) kod ispitanika sa GFR-om >80 ml/min (n = 12), ispitanika sa GFR-om između 10 i 80 ml/min (n = 12) i ispitanika sa GFR-om <10 ml/min (n = 19).

Farmakokinetika azitromicina kod ispitanika sa GFR-om između 10 i 80 ml/min nije bila narušena (srednja vrednost C_{max} i AUC₀₋₁₂₀ povećala se za 5,1 % odnosno 4,2 % u poređenju sa ispitanicima sa GFR-om >80 ml/min). Srednja vrednost C_{max} i AUC₀₋₁₂₀ povećala se za 61 % odnosno 35 % kod ispitanika sa GFR-om <10 ml/min u poređenju sa ispitanicima sa GFR-om >80 ml/min.

Nema dostupnih podataka za ispitanike na dijalizi, ali zbog mehanizma eliminacije azitromicina, nije verovatno da će dijaliza dovesti do značajnog uklanjanja aktivne supstance.

Oštećenje funkcije jetre

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

Starije osobe

Kod starijih dobrovoljaca (> 65 godina) koji su primili 500 mg azitromicina (2 x 250 mg kapsule) prvog dana, a zatim 250 mg od 2. do 5. dana u uslovima natašte, AUC₀₋₂₄ prvog i petog dana iznosio je 3,0 odnosno 2,7 µg•h/ml. Petog dana zabeleženi su 29 % viši AUC₀₋₂₄, 8 % viši C_{max} i 37,5 % viši T_{max} nego kod mlađih dobrovoljaca (< 40 godina). Pošto se ove razlike ne smatraju klinički značajnim, prilagođavanje doze nije potrebno kod starijih ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega i jetre.

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti

Neklinički podaci zasnovani na konvencionalnim ispitivanjima bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti nisu ukazali na štetne reakcije koje su jasno relevantne za ljude, a koje već nisu razmotrene u drugim delovima sažetka opisa svojstava leka.

Međutim, u nekoliko tkiva miševa, pacova i pasa kojima su davane višestruke doze azitromicina uočena je fosfolipidoza (intracelularno nakupljanje fosfolipida). Fosfolipidoza je u sličnoj meri uočena u tkivima neonatalnih pacova i pasa. Pokazano je da je efekat reverzibilan nakon prestanka primene azitromicina. Značaj ovog nalaza za ljude uopšteno nije poznat.

U ispitivanjima embriotoksičnih efekata na životinjama sprovedenim do doza koje su bile umereno toksične za majku (2 do 3 puta veće od maksimalne preporučene dnevne doze za odrasle od 500 mg na osnovu telesne površine), nije uočen teratogeni efekat kod miševa i pacova. Pokazano je da azitromicin prolazi kroz placentu. Kod pacova, doze azitromicina od 100 i 200 mg/kg telesne mase/dan (2 do 3 puta veće od maksimalne preporučene dnevne doze za odrasle od 500 mg na osnovu telesne površine) dovele su do blagog usporavanja okoštavanja kod fetusa i smanjenja prirasta telesne mase majke. U perinatalnim i postnatalnim

ispitivanjima na pacovima uočeno je blago zaostajanje nakon primene doza azitromicina od 200 mg/kg/dan (3 puta veće od maksimalne preporučene dnevne doze za odrasle od 500 mg na osnovu telesne površine).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Limunska kiselina, bezvodna
Natrijum-hidroksid

6.2. Inkompatibilnost

Rekonstituisani rastvor azitromicina se može razblažiti u skladu sa uputstvima i kompatibilnim rastvorima za infuziju, navedenim u odeljku 6.6

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim onih navedenih u odeljku 6.6.

Kroz istu intravensku liniju sa azitromicinom ne treba primenjivati druge lekove i aditive.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja:

3 godine

Rok upotrebe nakon rekonstitucije

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost rastvora nakon rekonstitucije (u skladu sa odeljkom 6.6) u toku 24 sata na temperaturi do 25°C.

Rok upotrebe nakon razblaživanja

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost rastvora nakon razblaživanja u toku 24 sata na temperaturi do 25°C ili 72 sata u frižideru na temperaturi 2-8°C.

Sa mikrobiološkog stanovišta, proizvod treba odmah primeniti. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik , a ovaj lek treba upotrebiti u toku 24 sata u uslovima čuvanja na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako se rekonstitucija/razblaživanje vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije/razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica od 12 ml, od prozirnog stakla (tip I), sa gumenim zatvaračem od brombutil gume i aluminijumskom kapicom sa plastičnim flip-off poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek je upakovan u bočice za jednokratnu upotrebu.

Postupak rekonstitucije

Rekonstitucija se izvodi dodavanjem 4,8 mL sterilne vode za injekcije u bočicu, korišćenjem standardnog šprica od 5 ml (neautomatski) i bočica promućka dok se ne dobije bistar rastvor.

Jedan ml rekonstituisanog rastvora sadrži 100 mg azitromicina.

Rekonstituisani rastvor je bistar i bezbojan, bez prisustva vidljivih čestica.

Rekonstituisani rastvor se mora dodatno razblažiti pre primene.

Razblaživanje rekonstituisanog rastvora

Za pripremu rastvora za infuziju azitromicina koncentracije 1,0 ili 2,0 mg/ml, potrebno je preneti 5 ml rastvora azitromicina koncentracije 100 mg/ml u odgovarajuću količinu rastvarača navedenih u tabeli

Konačna koncentracija rastvora za infuziju (mg/ml)	Količina razblaživača (ml)
1.0 mg/ml	500 ml
2.0 mg/ml	250 ml

Za razblaživanje se mogu koristiti :

- natrijum hlorida, rastvor za infuziju 0,9%
- natrijum hlorida, rastvor za infuziju 0,45%
- glukoza, rastvor za infuziju 5%
- Ringerov laktatni rastvor
- glukoza, rastvor za infuziju 5% u 0,3% rastvoru za infuziju natrijum-hlorida
- glukoza, rastvor za infuziju 5% u 0,45 % rastvoru za infuziju natrijum-hlorida.

Lekove za parenteralnu primenu treba vizuelno pregledati na prisustvo čestica. U slučaju prisustva vidljivih čestica u rastvoru, rastvor treba odbaciti.

Preporučuje se da se doza od 500 mg azitromicina praška za koncentrat za rastvor za infuziju, koja je rekonstituisana i razblažena prema navedenom uputstvu, primenjuje kao intravenska infuzija tokom najmanje 60 minuta.

Azitromicin se ne sme primenjivati kao intravenski bolus ili intramuskularna injekcija.

Neiskorišćeni lek ili otpadni material nakon njegove upotrebe uništavaju se u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

FARMIX DOO BEOGRAD

Koče Kapetana 36, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

001719764 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

18.05.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2026.