

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Hemomycin[®], 500 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju
INN: azitromicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška za koncentrat za rastvor za infuziju sadrži 500 mg azitromicina (u obliku azitromicin, dihidrata).

Nakon rekonstitucije jedna bočica sadrži 100 mg/mL azitromicina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju.

Prašak u obliku belog do skoro belog kolača.
Nakon rekonstitucije rastvor je bistar i bezbojan.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Hemomycin, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, indikovano je za terapiju:

- Vanbolnički stečene pneumonije kod pacijenata čije lečenje zahteva inicijalnu intravensku terapiju, a posebno u slučajevima pneumonije izazvane atipičnim agensima, uključujući *Legionella pneumophila*.

Azitromicin se može dati pacijentima preosetljivim na penicilin ili u slučajevima kada penicilin ne predstavlja odgovarajuću terapiju.

- Urogenitalne infekcije kao što su endometritis i salpingitis uzrokovane bakterijom *Chlamydia trachomatis* ili gonokokne infekcije kod pacijenata čije lečenje zahteva inicijalnu intravensku terapiju.

Potrebno je uzeti u obzir zvanične farmakoterapijske vodiče o adekvatnoj primeni antibakterijskih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Vanbolnički stečena pneumonija

Preporučena doza je 500 mg, u obliku intravenske infuzije, jednom dnevno, tokom najmanje 2 dana, koja se nastavlja oralnom primenom azitromicina od 500 mg jednom dnevno, do kraja terapije u trajanju od 7 do 10 dana.

Urogenitalne infekcije poput endometritisa i salpingitisa

Preporučena doza je 500 mg u obliku intravenske infuzije, jednom dnevno, koja se nastavlja oralnom primenom azitromicina od 250 mg jednom dnevno, do kraja terapije, u trajanju od 7 dana.
Vreme prelaska na oralnu terapiju određuje lekar u skladu sa kliničkim stanjem pacijenta.

Starije osobe

Kod starijih pacijenata primenjuje se ista doza kao kod odraslih. Budući da stariji pacijenti mogu biti pacijenti sa proaritmijским stanjima, preporučuje se poseban oprez zbog rizika od nastanka srčanih aritmija i *torsades de pointes* (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 10 - 80 mL/min) nije potrebno prilagođavanje doze.

Potreban je oprez prilikom primene azitromicina kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 10 mL/min) (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nema iskustva o bezbednosti i efikasnosti intravenske primene azitromicina u lečenju infekcija kod dece.

Način primene

Primenjuje se u vidu intravenske infuzije u koncentraciji od 1 mg/mL tokom 3 sata ili u koncentraciji od 2 mg/mL tokom sat vremena. Primenu većih koncentracija treba izbegavati, s obzirom na to da je kod svih pacijenata primena infuzije u koncentraciji većoj od 2 mg/mL dovela do lokalnih reakcija na mestu primene infuzije.

Vreme trajanja infuzije ne sme biti kraće od 60 minuta.

Azitromicin se ne sme primenjivati u vidu bolus ili intramuskularne injekcije.

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

4.3. Kontraindikacije

Lek Hemomycin je kontraindikovano kod:

- pacijenata preosetljivih na azitromicin, eritromicin, druge makrolidne i ketolidne antibiotike ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preosetljivost

Kao i u slučaju primene eritromicina i drugih makrolida, u retkim slučajevima su prijavljene: ozbiljne alergijske reakcije, uključujući angioedem i anafilaksu (retko sa smrtnim ishodom), reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*), akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP), *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) (retko sa smrtnim ishodom). Neke od ovih reakcija sa azitromicinom izazvale su rekurentne simptome i zahtevale su dužu opservaciju i lečenje.

Hepatotoksičnost:

S obzirom na to da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, potreban je oprez za vreme primene kod pacijenata sa značajnim oboljenjem jetre. Kod primene azitromicina su zabeleženi slučajevi fulminantnog hepatitisa koji može da dovede do insuficijencije jetre opasne po život (videti odeljak 4.8). Neki pacijenti su već imali prethodno oboljenje jetre ili su uzimali druge hepatotoksične lekove.

Ukoliko postoje znaci i simptomi poremećaja funkcije jetre, poput brzog razvoja astenije povezane sa žuticom, tamne prebojenosti urina, sklonosti ka krvarenju ili hepatične encefalopatije, neophodno je

sprovesti laboratorijsko ispitivanje funkcionalnih testova jetre. U slučaju poremećaja funkcije jetre, mora da se prekine primena azitromicina.

Derivati ergotamina:

Kod pacijenata na terapiji derivatima ergotamina, zabeleženi su slučajevi ergotizma pri istovremenoj primeni nekih makrolidnih antibiotika. Ne postoje podaci o mogućoj interakciji derivata ergot alkaloida sa azitromicinom. Međutim, usled teorijske mogućnosti za nastanak ergotizma, azitromicin i derivati ergotamina ne smeju se primenjivati istovremeno.

Superinfekcija:

Kao i u slučaju primene drugih antibiotika, preporučuje se praćenje znakova razvoja sekundarnih infekcija neosetljivim mikroorganizmima, uključujući i gljivične infekcije.

Dijareja udružena sa *Clostridium difficile*

Usled primene skoro svih antibiotika, uključujući i azitromicin, zabeleženi su slučajevi dijareje udružene sa *Clostridium difficile* koja po stepenu težine može da varira od blage dijareje do kolitisa sa smrtnim ishodom. Lečenje antibakterijskim lekovima menja normalnu crevnu floru i dovodi do preteranog rasta *C. difficile*. Sojevi *C. difficile* proizvode toksine A i B koji doprinose razvoju dijareje udružene sa *Clostridium difficile*. Sojevi *C. difficile* koji proizvode hipertoksine uzrokuju povećani morbiditet i mortalitet s obzirom na to da ove infekcije mogu biti rezistentne na antimikrobnu terapiju i zahtevati kolektomiju. Zbog toga treba voditi računa o pojavi dijareje udružene sa *Clostridium difficile* kod pacijenata kod kojih se dijareja javila nakon primene antibiotika. Neophodna je detaljna anamneza, s obzirom na to da su zabeleženi slučajevi dijareje udružene sa *Clostridium difficile* i dva meseca nakon primene antibiotika.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 10 mL/min), zabeleženo je povećanje sistemske izloženosti azitromicinu za 33% (videti odeljak 5.2).

Produženje QT intervala

Pri terapiji drugim makrolidima, uključujući i azitromicin, zabeleženi su produžena srčana repolarizacija i QT interval koji povećavaju rizik od nastanka srčanih aritmija i *torsades de pointes* (videti odeljak 4.8). S obzirom na to da sledeće situacije mogu dovesti do povećanog rizika od razvoja ventrikularne aritmije (uključujući *torsade de pointes*), što može dovesti do srčanog zastoja, azitromicin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa postojećim proaritmijskim stanjima (posebno kod žena i starijih osoba) kao što su pacijenti:

- sa kongenitalnim ili stečenim produženjem QT intervala;
- koji su trenutno na terapiji drugim lekovima za koje je poznato da dovode do produženja QT intervala, poput antiaritmika klase IA (hinidin i prokainamid) i klase III (dofetilid, amjodaron i sotalol), cisaprid i terfenadin, antipsihotici kao što je pimozid, antidepresivi kao što je citalopram i fluorohinoloni kao što su moksifloksacin i levofloksacin;
- sa poremećajem elektrolita, naročito u slučaju hipokalemije i hipomagnezije;
- sa klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom.

Miastenija gravis

Kod pacijenata na terapiji azitromicinom je zabeležena egzacerbacija simptoma miastenije gravis ili nastanak sindroma miastenije (videti odeljak 4.8).

Streptokokne infekcije

Penicilin je obično lek prvog izbora u terapiji faringitisa/tonzilitisa izazvanih mikroorganizmom *Streptococcus pyogenes*, kao i u profilaksi akutne reumatske groznice. Uopšteno, azitromicin je efikasan protiv streptokoka u orofarinksu, ali ne postoje podaci o efikasnosti azitromicina u prevenciji akutne reumatske groznice.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost intavenske primene azitromicina u terapiji kod dece nije utvrđena.

Bezbednost i efikasnost primene u prevenciji ili terapiji infekcija uzrokovanih *Mycobacterium Avium Complex* kod dece nije utvrđena.

Pomoćna supstanca

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Antacidi: u farmakokinetičkoj studiji efekata istovremene primene antacida i azitromicina, nisu zabeleženi bilo kakva dejstva na ukupnu biološku raspoloživost, iako su maksimalne koncentracije u serumu bile smanjene za oko 25%. Pacijenti kojima je propisana terapija azitromicinom i antacidima, ne smeju uzimati ove lekove istovremeno.

Cetirizin: kod zdravih ispitanika, istovremena primena azitromicina u trajanju od 5 dana i cetirizina u dozi od 20 mg, u stanju ravnoteže, nije dovela do farmakokinetičkih interakcija, kao ni do značajnih promena u QT intervalu.

Didanozin (Dideoksinozin): istovremena primena azitromicina u dozi od 1200 mg/dan i didanozina u dozi od 400 mg/dan, kod šest HIV pozitivnih ispitanika, nije uticala na farmakokinetiku didanozina, u poređenju sa placebo.

Digoksin i kolhicin (supstrati P-glikoproteina): postoje izveštaji da istovremena primena makrolidnih antibiotika, uključujući i azitromicin, sa supstratima P-glikoproteina kao što su digoksin i kolhicin dovodi do porasta nivoa supstrata P-glikoproteina u serumu. Zbog toga, ako se azitromicin i supstrati P-glikoproteina kao što je digoksin primenjuju istovremeno, treba uzeti u obzir mogući porast koncentracije supstrata u serumu. Kliničko praćenje, i ukoliko je moguće praćenje koncentracija digoksina u serumu je potrebno tokom terapije sa azitromicinom, kao i nakon prekida terapije.

Zidovudin: pojedinačna doza od 1000 mg i višestruke doze od 1200 mg ili 600 mg azitromicina su imale slabije dejstvo na farmakokinetiku u plazmi ili urinarnu ekskreciju zidovudina ili njegovog metabolita glukuronida. Međutim, primena azitromicina je povećala koncentracije fosforilisanog zidovudina, klinički aktivnog metabolita, u mononuklearnim ćelijama periferne krvi. Klinički značaj ovih nalaza nije jasan, ali mogao bi biti koristan za pacijente.

Nema značajnih interakcija između azitromicina i hepatičkog citohroma P 450. Ne smatra se da podleže farmakokinetičkoj interakciji koja se može videti sa eritromicinom i ostalim makrolidima. Indukcija ili inaktivacija hepatičkog citohroma P450 putem citohrom-metaboličkog kompleksa se ne dešava sa azitromicinom.

Derivati ergotamina: ne preporučuje se istovremena primena azitromicina i derivata ergotamina, zbog teoretske mogućnosti nastanka ergotizma (videti odeljak 4.4).

Ispitivanja farmakokinetičkih interakcija su sprovedena sa azitromicinom i sledećim lekovima za koje se zna da se metabolišu posredstvom citohroma P 450.

Atorvastatin: istovremena primena atorvastatina (10 mg dnevno) i azitromicina (500 mg dnevno) nije dovela do promene koncentracije atorvastatina u plazmi (na osnovu određivanja inhibicije HMG CoA-reduktaze). Ipak, u postmarketinškom praćenju zabeleženi su slučajevi rabdomiolize kod pacijenata koji su uzimali azitromicin sa statinima.

Karbamazepin: u farmakokinetičkoj studiji interakcija, sprovedenoj na zdravim ispitanicima, azitromicin nije imao značajno dejstvo na koncentraciju karbamazepina ili njegovog aktivnog metabolita u plazmi.

Cimetidin: u farmakokinetičkoj studiji efekta pojedinačne doze cimetidina, primenjene 2 sata pre azitromicina, na farmakokinetiku azitromicina, nije zabeležena promena u farmakokinetici azitromicina.

Oralni kumarinski antikoagulansi: u ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, azitromicin nije doveo do promene antikoagulantnog dejstva pojedinačne doze varfarina od 15 mg kod zdravih ispitanika. Tokom postmarketinških ispitivanja, zabeleženi su slučajevi potenciranja antikoagulantnog dejstva nakon istovremene primene azitromicina i oralnih kumarinskih antikoagulanasa. Iako uzročno-posledična povezanost nije utvrđena, potrebno je razmotriti učestalije praćenje protrombinskog vremena kod pacijenata na istovremenoj terapiji azitromicinom i oralnim kumarinskim antikoagulansima.

Ciklosporin: u farmakokinetičkoj studiji sa zdravim ispitanicima, koji su primali azitromicin *per os* u dozi od 500 mg/dan tokom 3 dana, a zatim jednu dozu ciklosporina *per os* od 10 mg/kg, dokazano je da dolazi do značajnog povećanja vrednosti C_{max} i PIK_{0-5} ciklosporina. Zbog toga se preporučuje oprez prilikom razmatranja istovremene primene ova dva leka. Ukoliko je istovremena primena neophodna, potrebno je pratiti koncentracije ciklosporina u plazmi i u skladu sa tim prilagoditi dozu.

Efavirenz: istovremena primena pojedinačne doze azitromicina od 600 mg i 400 mg efavirenza dnevno tokom 7 dana, nije dovela do klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.

Flukonazol: istovremena primena pojedinačne doze azitromicina od 1200 mg nije uticala na farmakokinetiku pojedinačne doze flukonazola od 800 mg. Ukupna izloženost i poluvreme eliminacije azitromicina nisu bili promenjeni kod istovremene primene sa flukonazolom. Međutim, uočeno je klinički beznačajno smanjenje C_{max} (18%) azitromicina.

Indinavir: istovremena primena pojedinačne doze azitromicina od 1200 mg nije imala statistički značajno dejstvo na farmakokinetiku indinavira primenjenog u pojedinačnoj dozi od 800 mg tri puta na dan, tokom 5 dana.

Metilprednizolon: u studiji farmakokinetičkih interakcija kod zdravih ispitanika, azitromicin nije imao značajno dejstvo na farmakokinetiku metilprednizolona.

Midazolam: kod zdravih ispitanika, istovremena primena azitromicina u dozi 500 mg/dan tokom 3 dana, nije uzrokovala klinički značajne promene u farmakokinetici i farmakodinamici pojedinačne doze midazolama od 15 mg.

Nelfinavir: istovremena primena azitromicina (1200 mg) i nelfinavira u stanju ravnoteže (750 mg tri puta dnevno) rezultirala je povećanjem koncentracije azitromicina u stanju ravnoteže. Nisu zabeležena klinički značajna neželjena dejstva i nije potrebno posebno prilagođavanje doze.

Rifabutin: istovremena primena azitromicina i rifabutina nije uticala na njihove koncentracije u serumu. Neutropenija je zabeležena kod ispitanika koji su istovremeno primali azitromicin i rifabutin. Iako je neutropenija povezana sa primenom rifabutina, nije utvrđena uzročno-posledična veza u kombinaciji sa azitromicinom (videti odeljak 4.8).

Sildenafil: kod zdravih ispitanika muškog pola, nije bilo dokaza o uticaju azitromicina (500 mg dnevno tokom 3 dana) na vrednost PIK i C_{max} sildenafila ili njegovog glavnog metabolita u krvi.

Terfenadin: u farmakokinetičkim studijama nisu pronađeni dokazi o interakcijama između azitromicina i terfenadina. Prijavljeni su retki slučajevi u kojima se mogućnost ovih interakcija nije mogla potpuno isključiti. Međutim, ne postoje specifični dokazi da je do takvih interakcija i došlo.

Teofilin: pri istovremenoj primeni azitromicina i teofilina, kod zdravih ispitanika, nema dokaza o klinički značajnim farmakokinetičkim interakcijama ova dva leka.

Triazolam: kod 14 zdravih dobrovoljaca, istovremena primena azitromicina u dozi od 500 mg prvog dana i 250 mg azitromicina sa 0,125 mg triazolama drugog dana, nije značajno uticala na farmakokinetičke parametre triazolama u odnosu na istovremenu primenu triazolama i placeba.

Trimetoprim/sulfametoksazol: istovremena primena trimetoprima/sulfametoksazola DS (160 mg/800 mg) tokom 7 dana i azitromicina od 1200 mg, 7. dana, nije imala značajno dejstvo na maksimalne koncentracije, ukupnu izloženost ili urinarnu ekskreciju trimetoprima/sulfametoksazola. Koncentracije azitromicina u serumu su bile slične onima zabeleženim u drugim ispitivanjima.

Hidroksihlorohin: azitromicin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji uzimaju lekove za koje je poznato da produžavaju QT interval sa potencijalom da izazovu srčanu aritmiju, npr. hidroksihlorohin.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu sprovedene adekvatne i kontrolisane studije kod trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama su pokazala da azitromicin prolazi kroz placentu, ali nisu uočeni teratogeni efekti. Bezbednost primene azitromicina nije potvrđena s obzirom na primenu aktivne supstance tokom trudnoće. Dakle, azitromicin treba koristiti tokom trudnoće samo ako korist nadmašuje rizik.

Dojenje

Primećeno je da se azitromicin izlučuje u majčino mleko, ali nisu sprovedena adekvatna i dobro kontrolisana klinička ispitivanja kod dojilja čiji bi cilj bio karakterizacija farmakokinetike izlučivanja azitromicina u majčino mleko.

Usled nedovoljno bezbednosnih informacija o primeni tokom trudnoće i dojenja, azitromicin treba primenjivati samo u slučajevima kada lekar proceni da korist od primene leka za majku nadmašuje potencijalni rizik za plod.

Plodnost

U ispitivanjima plodnosti na pacovima zabeležene su smanjene stope trudnoće nakon primene azitromicina. Nije poznat značaj tih nalaza za ljude.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pri intravenskoj primeni azitromicina u kliničkim studijama zabeležena je pojava somnolencije kao povremeno neželjeno dejstvo. Moguć je razvoj i drugih neželjenih dejstava kao što su: derilijum, halucinacije, vrtoglavica, sinkopa, konvulzije, koje mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Nakon intravenske ili oralne primene azitromicina u lečenju vanbolnički stečene pneumonije, najčešće zabeležena neželjena dejstva su: dijareja, mučnina, bol u želucu i povraćanje. Pri intravenskoj primeni azitromicina zabeležena je lokalna inflamacija/bol na mestu primene infuzije. Učestalost i težina neželjenih reakcija su bile iste pri intravenskoj primeni azitromicina od 500 mg tokom 1 sata (2 mg/mL u vidu infuzije 250 mL) ili 3 sata (1 mg/mL u vidu infuzije 500 mL).

Prilikom intravenske i oralne primene azitromicina kod odraslih žena u lečenju pelvične inflamatorne bolesti, najčešće zabeležena neželjena dejstva su: dijareja, mučnina, vaginitis, bol u želucu, anoreksija, osip i svrab. Tokom istovremene primene azitromicina i metronidazola, kod većeg broja žena su zabeležena sledeća neželjena dejstva: mučnina, bol u želucu, povraćanje, iritacija na mestu primene, gastritis, vrtoglavica ili dispnea.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli u nastavku navedena su neželjena dejstva prijavljena tokom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja leka u promet, a navedena su prema klasi sistema organa i učestalosti.

Neželjena dejstva su klasifikovana prema učestalosti na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$),

nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Neželjena dejstva koja su možda ili verovatno povezana sa azitromicinom na osnovu kliničkih ispitivanja ili praćenja leka na tržištu:

Sistem organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije			kandidijaza, vaginalna infekcija, pneumonija, gljivična infekcija, bakterijska infekcija, faringitis, gastroenteritis, poremećaji disanja, rinitis, oralna kandidijaza			pseudomembranozni kolitis (videti odeljak 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sistema			leukopenija, neutropenija, eozinofilija			trombocitopenija, hemolitička anemija
Poremećaji imunskog sistema			angioedem, preosetljivost			anafilaktička reakcija (videti odeljak 4.4)
Poremećaji metabolizma i ishrane			anoreksija			
Psihijatrijski poremećaji			nervoza, nesanica	agitacija		agresija, anksioznost, delirijum, halucinacije
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja	ošamućenost, somnolencija, disgeuzija, parestezija			sinkopa, konvulzije, hipoestezija, psihomotorna hiperaktivnost, anosmija, ageuzija, parosmija, miastenija gravis (videti odeljak 4.4)
Poremećaji oka			oštećenje vida			
Poremećaji uha i labirinta			poremećaji uha, vrtoglavica			oštećenje sluha, uključujući gluvoću i/ili tinitus
Kardiološki poremećaji			palpitacije			<i>torsade de pointes</i> (videti odeljak

						4.4), aritmija (videti odeljak 4.4), uključujući ventrikularnu tahikardiju, produženje QT intervala na elektrokardiogram u (videti odeljak 4.4)
Vaskularni poremećaji			naleti vrućine			hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			dispnea, epistaksa			
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja	povraćanje, bol u abdomenu, mučnina	konstipacija, gasovi, dispepsija, gastritis, disfagija, abdominalna distenzija, suva usta, podrigivanje (eruktacija), ulceracije u ustima, hipersekrecija pljuvačnih žlezda			pankreatitis, diskoloracija jezika
Hepatobilijarni poremećaji				poremećaj funkcije jetre, holestatska i žutica		insuficijencija jetre (što retko rezultuje smrtnim ishodom) (videti odeljak 4.4), fulminantni hepatitis, nekroza jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip, svrab, urtikarija, dermatitis, suva koža, hiperhidroza	fotosenzitivna reakcija, akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (AGEP)		<i>Stevens-Johnsonov</i> sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem, reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-			osteoartritis, mialgija, bol u			artralgija

koštanog sistema i vezivnog tkiva			leđima, bol u vratu			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			dizurija, bol u bubregu			akutna insuficijencija bubrega, intersticijalni nefritis
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			metroragija, poremećaj testisa			
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		bol na mestu primene, *zapaljenje na mestu primene	edem, astenija, malaksalost, zamor, edem lica, bol u grudima, pireksija, bol, periferni edem			
Ispitivanja		<p> smanjen broj limfocita, povećan broj eozinofila, smanjene vrednosti bikarbonata u krvi, povećan broj bazofila, povećan broj monocita, povećan broj neutrofila </p>	<p> povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, povećane vrednosti alanin aminotransferaze, povećane vrednosti bilirubina u krvi, povećane vrednosti uree u krvi, povećane vrednosti kreatinina u krvi, neuobičajene vrednosti kalijuma u krvi, povećane vrednosti alkalne fosfataze, povećane vrednosti hlorida, povećane vrednosti glukoze, povećane vrednosti </p>			

			trombocita, smanjene vrednosti hematokrita, povećane vrednosti bikarbonata, neuobičajene vrednosti natrijuma			
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			post proceduralne komplikacije			

*samo za prašak za rastvor za infuziju.

Neželjena dejstva koja mogu biti ili su verovatno povezana sa profilaksom i lečenjem infekcija uzrokovanih *Mycobacterium Avium Complex* zasnivaju se na podacima iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja. Ta neželjena dejstva se, bilo po vrsti ili po učestalosti, razlikuju od onih zabeleženih kod primene formulacija sa trenutnim ili produženim oslobađanjem:

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno
Poremećaji metabolizma i ishrane		anoreksija	
Poremećaji nervnog sistema		vrtočavica, glavobolja, parestezija, disgeuzija,	hipoestezija
Poremećaji oka		oštećenje vida	
Poremećaji uha i labirinta		gluvoća	oštećenje sluha, tinitus
Kardiološki poremećaji			palpitacije
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja, bol u abdomenu, mučnina, gasovi, nelagodnost abdomenu, meka stolica	u	
Hepatobilijarni poremećaji			hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, svrab	<i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, fotosenzitivna reakcija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		artralgija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		zamor	astenija, malaksalost

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

Neželjena dejstva koja su se javila pri dozama većim od preporučenih, bila su slična onim prilikom primene preporučenih doza. Uobičajeni simptomi predoziranja makrolidnim antibioticima uključuju reverzibilni gubitak sluha, tešku mučninu, povraćanje i dijareju. U slučaju predoziranja, ukoliko je potrebno, indikovana je primena medicinskog uglja i opšta simptomatska terapija, kao i suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski lekovi za sistemsku primenu, makrolidi

ATC šifra: J01FA10

Mehanizam dejstva

Azitromicin je antibiotik širokog spektra dejstva, prvi predstavnik nove grupe makrolidnih antibiotika zvane azalidi. Strukturu molekula čini pridodati atom azota laktonskom prstenu eritromicina A. Hemijsko ime azitromicina je 9-deoksi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A. Molekulska masa iznosi 749.

Mehanizam dejstva azitromicina se zasniva na inhibiciji sinteze bakterijskog proteina, vezivanjem za 50 S subjedinicu ribozoma i inhibicijom translokacije peptida.

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na azitromicin može biti inherentna ili stečena. Postoje tri osnovna mehanizma rezistencije bakterija: izmena na ciljnom mestu, izmena transporta antibiotika i modifikacija antibiotika.

Potpuna ukrštena rezistencija na eritromicin, azitromicin, druge makrolide i linkozamide postoji kod sledećih mikroorganizama: *Streptococcus pneumoniae*, beta-hemolitičkog streptokoka grupe A, *Enterococcus faecalis* i *Staphylococcus aureus*, uključujući meticilin-rezistentni *S. aureus* (MRSA).

Antimikrobni spektar azitromicina uključuje različite gram-pozitivne i gram-negativne mikroorganizme, anaerobe, intracelularne i klinički atipične mikroorganizme.

MIC ₉₀ ≤ 0,01 mikrograma/mL	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>
MIC ₉₀ 0,01 – 0,1 mikrograma/mL	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Actinomyces species</i>
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Mobiluncus species</i>	
MIC ₉₀ 0,1 – 2,0 mikrograma/mL	
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>

<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Streptococcus group C, F, G</i>
<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Peptococcus species</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Peptostreptococcus species</i>
<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Pasteurella haemolytica</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Brucella melitensis</i>	<i>Bacteroides bivius</i>
<i>Bordetella parapertussis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Vibrio cholerae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i> *	
MIC ₉₀ 2,0 – 8,0 mikrograma/mL	
<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Salmonella enteritidis</i>	<i>Bacteroides oralis</i>
<i>Salmonella typhi</i>	<i>Clostridium difficile</i>
<i>Shigella sonnei</i>	<i>Eubacterium lentum</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Aeromonas hydrophilia</i>

*eritromicin - osetljivi soj.

Osetljivost

Prevalencija stečene rezistencije može da varira geografski i sa vremenom za odabrane vrste pa su poželjne lokalne informacije o otpornosti, naročito pri lečenju teških infekcija. Prema potrebi, stručni savet potrebno je potražiti kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da se korist leka u barem nekim vrstama infekcija dovodi u pitanje.

UGLAVNOM OSETLJIVI UZROČNICI
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Staphylococcus aureus</i> Meticilin-osetljiv
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicilin-osetljiv
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupa A)
Aerobni gram-negativni mikroorganizmi
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobni mikroorganizmi

<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
Drugi mikroorganizmi
<i>Chlamydia trachomatis</i>
SOJEVI KOD KOJIH STEČENA REZISTENCIJA MOŽE PREDSTAVLJATI PROBLEM
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicilin-intermedijarno rezistentan Penicilin-rezistentan
INHERENTNO REZISTENTNI MIKROORGANIZMI
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococci MRSA, MRSE*</i>
Anaerobni mikroorganizmi
Grupa <i>Bacteroides fragilis</i>

*Meticilin rezistentne stafilokoke imaju visoku prevalenciju stečene rezistencije na makrolide i grupisani su u ovoj grupi zbog njihove retke osetljivosti na azitromicin.

Terapija vanbolnički stečene pneumonije

U otvorenoj, nekomparativnoj studiji, pacijenti su primali azitromicin u vidu intravenske infuzije (tokom 2 do 5 dana), a zatim se nastavilo sa oralnim azitromicinom (do kraja terapije koja ukupno traje 7 – 10 dana) za lečenje vanbolnički stečene pneumonije. Stopa kliničkog uspeha (izlečenja i poboljšanja stanja) među ispitanim pacijentima je iznosila 88%, period od 10 do 14 dana nakon terapije, odnosno 86% u periodu od 4 do 6 nedelja.

U otvorenoj, randomizovanoj i komparativnoj studiji, nisu uočene statistički značajne razlike između azitromicina (u obliku intravenske infuzije, praćeno oralnom primenom leka) i cefuroksima (u obliku intravenske infuzije, praćeno oralnom primenom leka, uz primenu eritromicina po potrebi) tokom lečenja vanbolnički stečene pneumonije.

U otvorenoj nekomparativnoj studiji, pacijenti sa vanbolnički stečenom pneumonijom, pozitivni na *Legionella pneumophila* (serogrupa 1), takođe su lečeni intravenskom infuzijom azitromicina praćenom oralnom primenom leka. Nakon 10 – 14 dana, 16 od 17 pacijenata su bili klinički izlečeni, a nakon 4 – 6 nedelja, 20 od 20 ispitivanih pacijenata su proglašeni klinički izlečeni.

Terapija pelvične inflamatorne bolesti, uključujući i urogenitalne infekcije poput endometritisa i salpingitisa

Rezultati otvorene studije ukazuju na to da su tri različita terapijska režima (azitromicin u poređenju sa azitromicin/metronidazol, doksiciklin, metronidazol, cefoksitin i probenecid), komparativna u pogledu efikasnosti i bezbednosti kod pacijenata sa akutnom pelvičnom inflamatornom bolešću.

U drugoj otvorenoj, komparativnoj studiji sa pacijentima sa akutnom pelvičnom inflamatornom bolešću (salpingitis, endometritis itd.), pacijenti su primali azitromicin oralno/intravenska infuzija, intravenska infuzija azitromicina plus intravenski/oralno metronidazol, ili oralno doksiciklin plus intravenski/oralno ko-amoksiklav. Rezultati koji se odnose na efikasnost i bezbednost navedenih terapijskih režima takođe su bili

uporedivi. Podaci iz ovih studija pokazuju da je celokupna stopa kliničkog uspeha (ozdravljenje i poboljšanje) od $\geq 97\%$ u svim grupama na kraju terapije, sa $\geq 96\%$ eradikacije patogena. Kod ponovljenog doziranja, došlo je do $\geq 90\%$ eradikacije patogena.

Pacijentkinje sa pelvičnom inflamatornom bolešću, su u kliničkim ispitivanjima primale 500 mg azitromicina dnevno u vidu intravenske infuzije (najviše 3 dana) nakon čega je sledila primena oralnog azitromicina u dozi od 250 mg dnevno do isteka terapije koja ukupno traje do 7 dana.

Nakon procene ispitivanja sprovedenih kod dece, primena azitromicina se ne preporučuje u terapiji malarije, ni kao monoterapija, ni u kombinaciji sa lekovima na bazi hlorohina ili artemisinina, budući da nije ustanovljeno bolje dejstvo u odnosu na antimalarijske lekove preporučene u lečenju nekomplikovane malarije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Kod hospitalizovanih pacijenata sa vanbolnički stečenom pneumonijom, koji su primali 500 mg azitromicina na danu vidu intravenske infuzije, u koncentraciji od 2 mg/mL, prosečna maksimalna koncentracija ($C_{\max} \pm SD$) iznosila je $3,63 \pm 1,60$ mikrograma/mL; dok je najmanja koncentracija (24 sata) bila $0,2 \pm 0,15$ mikrograma/mL, dok je vrednost PIK_{24} iznosila $9,6 \pm 4,80$ mikrograma·h/mL.

Kod zdravih dobrovoljaca, koji su primali infuziju azitromicina 500 mg, u koncentraciji od 1 mg/mL tokom 3 sata, prosečna maksimalna vrednost C_{\max} iznosila je $1,14 \pm 0,14$ mikrograma/mL, najmanja koncentracija (24 sata) bila je $0,18 \pm 0,02$ mikrograma/mL, dok je vrednost PIK_{24} iznosila $8,03$ mikrograma·h/mL.

Distribucija

Posle oralne primene uočene su znatno veće koncentracije azitromicina u različitim tkivima kao što su pluća, krajnici ili prostata, u kojima je koncentracija azitromicina bila i do 50 puta veća nego u plazmi. Velike koncentracije azitromicina zabeležene su u ginekološkim tkivima 96 sati posle oralne primene pojedinačne doze od 500 mg azitromicina.

Srednji volumen distribucije iznosi približno 30 L/kg.

Biotransformacija i eliminacija

Poluvreme eliminacije i iz plazme i iz tkiva je 2-4 dana.

Metabolizam se vrši demetilacijom, hidroksilacijom i hidrolizom.

Plazma klirens iznosi oko 600 mL/min. Glavni put eliminacije azitromicina je putem jetre. Velike koncentracije nepromenjenih metabolita su nađene u žuči, zajedno sa brojnim mikrobiološki neaktivnim metabolitima. Približno 12% intravenski primenjene doze, izlučuje se nepromenjeno urinom tokom tri dana od primene, najveći deo tokom prva 24 sata.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike leka

Ne postoje podaci koji ukazuju na promenu u farmakokinetici azitromicina, kod pacijenata sa blagom insuficijencijom bubrega (klirens kreatina > 40 mL/min), u poređenju sa očuvanom bubrežnom funkcijom. Ne postoje farmakokinetički podaci koji se odnose na primenu azitromicina kod pacijenata sa težom insuficijencijom bubrega.

Nisu zabeležene značajnije razlike u farmakokinetici azitromicina kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U ispitivanjima na životinjama, u kojima su primenjene doze azitromicina bile i do 40 puta veće od kliničkih doza, azitromicin je uzrokovao reverzibilnu fosfolipidozu, ali po pravilu nisu uočene toksikološke posledice s tim u vezi.

Azitromicin nije uzrokovao toksične reakcije kod pacijenata kada se davao u skladu sa preporukama.

Karcinogeni potencijal

Karcinogenost azitromicina nije ispitivana, s obzirom na predviđenu kratkotrajnu primenu kod ljudi i odsutnost znakova karcinogenog potencijala.

Mutageni potencijal

Azitromicin nije pokazao mutageni potencijal u standardnim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima genske i hromozomske mutagenosti.

Reproduktivna toksičnost

Embriotoksičnost je ispitivana na miševima i pacovima. Nije zabeleženo teratogeno dejstvo azitromicina. Kod skotnih pacova, doze azitromicina od 100 i 200 mg/kg telesne mase/dnevno su dovele do smanjenog dobijanja na telesnoj masi i blagog usporavanja fetalne osifikacije. U perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti na pacovima, blaga retardacija fizičkog razvoja se javljala kao posledica doza azitromicina ≥ 50 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- limunska kiselina, monohidrat
- manitol
- natrijum-hidroksid

6.2. Inkompatibilnost

Lek Hemomycin, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, ne sme da se meša sa drugim lekovima ili da se daje istovremeno sa drugim lekovima u istoj infuziji, osim onih navedenih u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Dokazana je fizičko-hemijska stabilnost rastvora nakon rekonstitucije u toku 24 sata na temperaturi do 25 °C.

S mikrobiološke tačke gledišta, rastvor se posle rekonstitucije/razblaživanja mora upotrebiti odmah. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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 leka je bočica od bezbojnog stakla tip I zatvorena gumenim zatvaračem od halogenovane butil gume i aluminijumskom kapicom sa zaštitnim plastičnim „flip off” poklopcem.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa 500 mg praška za koncentrat za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek.

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

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Priprema rastvora za infuziju

Rastvaranje

Rekonstituisani rastvor se priprema dodavanjem 4,8 mL vode za injekcije u bočicu sa 500 mg praška azitromicina.

Sadržaj bočice se nakon toga promućka, sve dok se sva količina leka ne rastvori.

Na takav način rekonstituisani rastvor sadrži 100 mg azitromicina po 1 mL.

Rastvor je stabilan 24 sata na temperaturi do 25 °C. Pre primene, rastvor treba pažljivo pregledati. Ukoliko se u rastvoru nalaze nerastvorene čestice, rastvor nije pogodan za primenu.

Razblaživanje

U cilju dobijanja infuzionog rastvora azitromicina koncentracije 1 mg/mL ili 2 mg/mL, 5 mL rekonstituisanog rastvora (100 mg/mL) se *razblažuje* odgovarajućom količinom jednog od sledećih rastvarača: fiziološki rastvor (0,9% rastvor NaCl); 0,45% rastvor NaCl; 5% vodeni rastvor glukoze; rastvor 5% glukoze i 0,45% NaCl sa 20 mEq KCl; rastvor 5% glukoze i 0,3% NaCl; rastvor 5% glukoze i laktatnog Ringerovog rastvora; rastvor 5% glukoze i 0,45% NaCl i laktatni Ringerov rastvor.

U zavisnosti od potrebne koncentracije rastvor za infuziju dodaju se sledeće količine rastvarača:

Koncentracija finalnog rastvora za infuziju (mg/mL)	Količina rastvarača (mL)
1 mg/mL	500 mL
2 mg/mL	250 mL

Preporučuje se da trajanje infuzije ne bude kraće od 60 minuta.

Lek Hemomycin (prašak za koncentrat za rastvor za infuziju) se ne sme davati u bolusu ili intramuskularnom injekcijom!

Lek Hemomycin, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, ne sme da se meša sa drugim lekovima ili da se daje istovremeno sa drugim lekovima u istoj infuziji, osim onih navedenih u odeljku 6.6 Razblaživanje.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb

Vršac

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00380-23-001

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

Datum prve dozvole: 08.11.2007.

Datum poslednje obnove dozvole: 27.11.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2023.