

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Hemomycin[®], 500 mg, film tablete
INN: azitromicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 film tableta sadrži 500 mg azitromicina (u obliku azitromicin, dihidrata)

Za listu pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle, bikonveksne film tablete svetlo sivo-plave boje, na prelomu bele do skoro bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Hemomycin je indikovano u terapiji sledećih infekcija kada su uzročnici infekcija osetljivi na azitromicin (*videti odeljak 5.1.*):

- infekcije gornjih disajnih puteva: faringitis/tonzilitis, sinuzitis, otitis media,
- infekcije donjih disajnih puteva: akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa, vanbolnički stečena pneumonija,
- infekcije kože i potkožnog tkiva: umereni oblik *acne vulgaris*, *erythema migrans* (prvi stadijum lajmske bolesti), erizipel, impetigo i piodermija,
- polno prenosive bolesti: nekomplikovani uretritis/cervicitis izazvan bakterijom *Chlamydia trachomatis*
- infekcije želuca i dvanaestopalačnog creva uzrokovane bakterijom *Helicobacter pylori*,

Potrebno je uzeti u obzir zvanične smernice o odgovarajućoj upotrebi antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli, uključujući starije osobe i decu telesne mase > 45 kg

U lečenju infekcija gornjih i donjih disajnih puteva, kao i infekcija kože i mekih tkiva (osim *erythema migrans*) ukupna doza azitromicina iznosi 1500 mg, a daje se tokom 3 uzastopna dana (500 mg jedanput dnevno).

U lečenju umerenog oblika *acne vulgaris* preporučuje se da se ukupna doza od 6 g propiše na sledeći način: jedna tableta od 500 mg jedanput dnevno tokom 3 dana, a nakon toga nastaviti lečenje s tabletom od 500 mg jednom nedeljno tokom sledećih 9 nedelja. U drugoj nedelji lečenja dozu treba uzeti nedelju dana nakon prve uzete tablete, a sledećih 8 doza treba uzeti u vremenskim razmacima od 7 dana.

U lečenju *erythema migrans* ukupna doza azitromicina iznosi 3 g, a trebalo bi je propisati na sledeći način: 1 g prvog dana (2 tablete po 500 mg), a zatim po 500 mg od drugog do petog dana jedanput dnevno.

U lečenju nekomplikovanih polno prenosivih bolesti (uretritis, cervicitis) izazvanih bakterijom *Chlamydia trachomatis* doza iznosi 1 g i ona se primenjuje kao pojedinačna dnevna doza.

U lečenju infekcija želuca i dvanaestopalačnog creva izazvanih bakterijom *H. pylori* doza iznosi 1 g na dan, u kombinaciji sa antisekretornim lekom i ostalim lekovima, prema odluci lekara.

Kod starijih pacijenata se može koristiti isti opseg doza kao i kod odraslih. S obzirom da stariji pacijenti mogu imati proaritmijiska stanja, poseban oprez se preporučuje zbog rizika od nastanka srčanih aritmija i *torsades de pointes* (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Lek Hemomycin, film tableta, se može primenjivati samo kod dece telesne mase veće od 45 kg i tada treba koristiti uobičajenu dozu za odrasle. Kod dece lakše od 45 kg mogu se koristiti drugi farmaceutski oblici azitromicina, npr. suspenzije.

Pacijenti sa oštećenjem bubrega: nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem bubrega (GFR 10 – 80 mL/min). Potreban je oprez prilikom primene azitromicina kod bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 10 mL/min) (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre: nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blago do umereno oštećenom funkcijom jetre (videti odeljak 4.4).

S obzirom da se azitromicin metaboliše u jetri i izlučuje putem žuči, lek se ne sme davati bolesnicima sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Kod ovih bolesnika nisu sprovedena ispitivanja sa azitromicinom.

Način primene

Lek Hemomycin, film tablete, se primenjuju u vidu jedne dnevne doze. Tablete treba progutati cele. Lek se može primenjivati nezavisno od obroka.

4.3. Kontraindikacije

Azitromicin je kontraindikovano kod pacijenata preosetljivih na azitromicin, drugi makrolidni ili ketolidni antibiotik, eritromicin ili na bilo koju pomoćnu supstancu u leku (videti poglavlje 6.1 *Lista pomoćnih supstanci*).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kao i pri upotrebi eritromicina i drugih makrolida, retko su zabeležene ozbiljne alergijske reakcije, uključujući angioneurotski edem i anafilaksu (retko fatalne), dermatološke reakcije uključujući akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP), *Stevens-Johnson-ov* sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) (retko fatalnu) i reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Neke od ovih reakcija izazvale su rekurentne simptome i zahtevale su dužu opservaciju i lečenje. Ukoliko se javi alergijska reakcija, treba prekinuti sa primenom leka i preduzeti odgovarajuću terapiju. Lekari treba da budu svesni da po prestanku simptomatske terapije može doći do ponovne pojave alergijskih simptoma.

S obzirom da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, azitromicin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa teškim oboljenjem jetre. Prijavljeni su slučajevi fulminantnog hepatitisa koji potencijalno vodi do životno ugrožavajuće insuficijencije jetre (videti poglavlje 4.8 *Neželjena dejstva*). Moguće je da su neki od ovih pacijenata već imali oboljenje jetre ili su uzimali neki drugi hepatotoksični lek.

U slučajevima kada se jave znaci i simptomi disfunkcije jetre kao što su brz razvoj astenije udružene sa pojavom žutice, tamna prebojenost urina, sklonost ka krvarenju ili hepatička encefalopatija treba sprovesti funkcionalna ispitivanja/analize jetre. Primenu azitromicina treba prekinuti ako dođe do poremećaja funkcije jetre.

Kod pacijenata lečenih ergot derivatima, ergotizam može biti izazvan istovremenom primenom nekih makrolidnih antibiotika. Nema poznatih podataka o mogućnostima interakcije između ergot derivata i azitromicina. Međutim, zbog teoretske mogućnosti ergotizma, azitromicin i ergot derivate ne treba istovremeno primenjivati.

Kao i prilikom primene bilo kog antibakterijskog leka, neophodno je praćenje pojave superinfekcije uzrokovane neosetljivim mikroorganizmima (gljivicama).

Kod primene skoro svih antibiotika, uključujući azitromicin prijavljena je dijareja izazvana bakterijom *Clostridium difficile* (CDAD), i po težini se može kretati od blage dijareje do fatalnog kolitisa. *C. difficile* proizvodi toksine A i B koje doprinose razvoju CDAD. Hipertoksin koje proizvode vrste *C. difficile* uzrokuju morbiditet i mortalitet, s obzirom da ove infekcije mogu biti rezistentne na antimikrobnu terapiju i mogu zahtevati kolektomiju. Pojava CDAD se mora uzeti u obzir kod svih pacijenata kod kojih se javi dijareja nakon upotrebe antibiotika. Neophodno je pažljivo uzeti anamnestičke podatke s obzirom da je prijavljeno da se CDAD javlja i nakon više od dva meseca posle primene antibiotika. Treba uzeti u obzir prekid terapije azitromicinom i primenu specifične terapije za *C. difficile*.

Kod bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (glomerularna filtracija < 10 mL/min), zabeleženo je povećanje sistemske izloženosti za 33%.

Produžena srčana repolarizacija i QT interval, koji su udruženi sa rizikom od srčane aritmije i *torsades de pointes*, zabeleženi su tokom terapije makrolidima. Slični efekti azitromicina se ne mogu u potpunosti isključiti kod pacijenata sa povećanim rizikom od produžene srčane repolarizacije (*videti odeljak 4.8 Neželjena dejstva*); zbog toga je neophodan oprez kod lečenja sledećih pacijenata:

- sa kongenitalnim ili dokazanim produženim QT intervalom
- koji su trenutno na terapiji drugim aktivnim supstancama (za koje se zna da produžavaju QT interval, kao što su antiaritmici klase IA (hinidin i prokainamid) i klase III (dofetilid, amiodaron i sotalol), cisaprid i terfenadin; antipsihotici kao što je pimozid; antidepresivi kao što je citalopram; i fluorohinoloni kao što su moksifloksacin i levofloksacin
- sa elektrolitnim disbalansom, posebno u slučaju hipokalemije i hipomagnezemije
- sa klinički relevantnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom.

Kod pacijenata koji dobijaju azitromicin prijavljeno je pogoršanje simptoma miastenije gravis i novi početak miasteničnog sindroma (*videti odeljak 4.8*).

Streptokokne infekcije: Penicilin je obično lek prvog izbora pri lečenju faringitisa/tonzilitisa izazvanih sa *Streptococcus pyogenes*, kao i u profilaksi akutne reumatske groznice. Uopšteno, azitromicin je efikasan protiv streptokoka u orofarinksu, ali ne postoje podaci koji bi pokazali efikasnost azitromicina u prevenciji akutne reumatske groznice.

Nije utvrđena bezbednost i efikasnost primene azitromicina u prevenciji ili terapiji MAC (*Mycobacterium avium complex*) kod dece.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Antacidi

U jednoj farmakokinetičkoj studiji efekata istovremene primene antacida i azitromicina, nisu zabeleženi bilo kakvi efekti na ukupnu biološku raspoloživost, iako je maksimalna koncentracija u serumu bila smanjena za 25%. Kod pacijenata kojima je propisana terapija azitromicinom i antacidima, ove lekove ne treba primenjivati istovremeno.

Cetirizin

Kod zdravih dobrovoljaca, istovremena 5-dnevna primena azitromicina i cetirizina u dozi od 20 mg u ravnotežnom stanju nije dovela do farmakokinetičkih interakcija kao ni do značajnih promena QT intervala.

Didanozin (Dideoksinozin)

Istovremena primena 1200 mg azitromicina i 400 mg/dan didanozina kod 6 HIV-pozitivnih ispitanika nije imala uticaj na farmakokinetiku didanozina u ravnotežnom stanju, u poređenju sa placebo.

Digoksin i Kolhicin (supstrati P-glikoproteina): postoje izveštaji da istovremena primena makrolidnih antibiotika uključujući 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 serumske koncentracije digoksina. Kliničko praćenje, i ukoliko je moguće praćenje nivoa digoksina u serumu je potrebno tokom terapije sa azitromicinom kao i nakon prekida terapije.

Zidovudin

Pojedinačna doza od 1000 mg zidovudina i višestruka primena 1200 mg ili 600 mg azitromicina je imala slabe efekte na farmakokinetiku u plazmi ili bubrežnu eliminaciju zidovudina ili njegovog metabolita glukuronida. Međutim, primena azitromicina je povećala koncentraciju fosforilisanog zidovudina, klinički aktivnog metabolita, u mononuklearnim ćelijama periferne krvi. Klinički značaj ovog nalaza nije jasan, ali on može biti koristan za pacijente.

Azitromicin ne stupa u značajnu interakciju sa hepatičkim sistemom enzima P450. 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.

Ergot derivati

Zbog teoretske mogućnosti pojave ergotizma, ne preporučuje se istovremena upotreba azitromicina sa derivatima ergotamina (*videti odeljak 4.4*).

Sprovedene su farmakokinetičke studije azitromicina sa sledećim lekovima koji podležu metabolizmu pod dejstvom citohroma P450.

Atorvastatin

Istovremena primena atorvastatina (10mg dnevno) i azitromicina (500mg dnevno) nije menjala koncentraciju atorvastatina u plazmi (bazirano na ispitivanju inhibicije HMG CoA – reduktaze). Ipak, u postmarketinškom periodu zabeleženi su slučajevi rabdomiolize kod bolesnika koji su uzimali azitromicin sa statinima.

Karbamazepin

U studiji farmakokinetičke interakcije kod zdravih dobrovoljaca, nije uočen značajan efekat na vrednosti karbamazepina u plazmi ili njegovih metabolita kod pacijenata koji su primali istovremeno azitromicin.

Cimetidin

U farmakokinetičkoj studiji koja je ispitivala efekte primene jedne doze cimetidina, 2 sata pre azitromicina, na farmakokinetiku azitromicina, nisu uočene promene u farmakokinetici azitromicina.

Oralni antikoagulansi tipa kumarina

U studiji farmakokinetičke interakcije, azitromicin nije menjao antikoagulantne efekte varfarina primenjenog u vidu pojedinačne doze od 15 mg kod zdravih dobrovoljaca. U post-marketinškom periodu dobijeni su izveštaji o pojačanom antikoagulantnom efektu nakon istovremene primene azitromicina i oralnih antikoagulanasa tipa kumarina. Iako uzročna povezanost nije utvrđena, treba obratiti pažnju na praćenje protrombinskog vremena kada se azitromicin primenjuje kod pacijenata koji primaju oralne antikoagulanse tipa kumarina.

Ciklosporin

U farmakokinetičkoj studiji sa zdravim dobrovoljcima koji su primali 500 mg/dan oralne doze azitromicina tokom 3 dana a zatim jednu dozu od 10 mg/kg/dan ciklosporina, C_{max} i PK₀₋₅ vrednosti ciklosporina bile su značajno povišene. Zbog toga je potreban oprez pre razmatranja upotrebe ova dva leka istovremeno. Ako je istovremena primena neophodna, potrebno je pratiti vrednosti ciklosporina i u skladu sa tim korigovati dozu.

Efavirenz

Istovremena primena pojedinačne doze azitromicina od 600mg i 400 mg efavirena dnevno tokom 7 dana nije dovela do klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.

Flukonazol

Istovremena primena pojedinačne doze od 1200 mg azitromicina nije menjala farmakokinetiku pojedinačne doze flukonazola od 800 mg. Ukupna izloženost i poluvreme eliminacije bilo je nepromenjeno pri istovremenoj primeni flukonazola, međutim, uočeno je klinički beznačajno smanjenje C_{max} (18%) azitromicina.

Indinavir

Istovremena primena pojedinačne doze od 1200 mg azitromicina nije imala statistički značajan efekat na farmakokinetiku indinavira primenjenog 3 puta na dan po 800 mg tokom 5 dana.

Metilprednizolon

U studiji farmakokinetičke interakcije kod zdravih dobrovoljaca, azitromicin nije imao značajan efekat na farmakokinetiku metilprednizolona.

Midazolam

Kod zdravih dobrovoljaca istovremena primena azitromicina 500 mg/dan tokom tri dana nije uzrokovala značajne kliničke promene u farmakokinetici i farmakodinamiji midazolama primenjenog u pojedinačnoj dozi od 15 mg.

Nelfinavir

Istovremena primena azitromicina (1200 mg) i nelfinavira u ravnotežnom stanju (750 mg tri puta dnevno) je dovela do porasta koncentracije azitromicina. Nisu uočeni klinički značajna neželjena dejstva i nije bilo potrebno prilagođavanje doze.

Rifabutin

Istovremena primena azitromicina i rifabutina nije uticala na serumske koncentracije bilo koja od ova dva leka.

Neutropenija je uočena kod ispitanika na istovremenoj terapiji azitromicina i rifabutina. Iako je neutropenija bila povezana sa primenom rifabutina, nije utvrđena uzročna povezanost sa kombinacijom sa azitromicinom (*videti odeljak 4.8 Neželjena dejstva*).

Sildenafil

Kod normalnih zdravih muških dobrovoljaca, nije bilo dokaza o uticaju azitromicina (500 mg/dan, tokom 3 dana) na vrednosti PIK i C_{max} sildenafila ili njegovih glavnih cirkulišućih metabolita.

Terfenadin

U farmakokinetičkim studijama nisu pronađeni dokazi o interakciji između azitromicina i terfenadina. Prijavljeni su retki slučajevi u kojima se ne može u potpunosti isključiti mogućnost ove interakcije, međutim, nije bilo specifičnih dokaza da se ovakva interakcija desila.

Teofilin

Nema dokaza o klinički značajnoj farmakokinetičkoj interakciji pri istovremenoj primeni azitromicina i teofilina kod zdravih dobrovoljaca.

Triazolam

Kod 14 zdravih dobrovoljaca, istovremena primena azitromicina 500 mg prvog dana i 250 mg drugog dana sa 0,125 mg tiazolama drugog dana nije imala značajne efekte na bilo koji farmakokinetički parametar triazolama u poređenju sa triazolamom i placebo.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Istovremena primena trimetoprim/sulfametoksazola (160 mg/800 mg) tokom 7 dana sa azitromicinom 1200 mg sedmog dana nije imala značajan efekat na maksimalne koncentracije, ukupnu izloženost ili

urinarnu ekskreciju bilo trimetoprima ili sulfametoksazola. Koncentracije azitromicina u plazmi bile su slične onima koje su viđene u drugim studijama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih i kontrolisanih ispitivanja kod trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama su pokazala da azitromicin prolazi kroz placentu, ali nisu uočeni teratogeni efekti. Sigurnost primene azitromicina nije potvrđena, pa azitromicin treba koristiti tokom trudnoće samo ako korist nadmašuje rizik.

Dojenje

Zabeleženo je da se azitromicin izlučuje u majčino mleko, ali nisu sprovedena adekvatna farmakokinetička i kontrolisana klinička ispitivanja kod dojilja.

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

Moguć je razvoj neželjenih dejstava kao što su delirijum, halucinacije, vrtoglavica, somnolencija, sinkopa, konvulzije, koje mogu uticati na sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

U tabeli ispod navedena su neželjena dejstva zabeležena iz iskustva kliničkih ispitivanja i post-marketinškog praćenja prema sistemima organa i učestalosti. Procena neželjenih dejstava je zasnovana na sledećim podacima o učestalosti: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$); nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Neželjena dejstva koja su moguća ili verovatno povezana sa azitromicinom na osnovu iskustva kliničkih studija i post-marketinškog praćenja:

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	Povremeno	Kandidijaza, vaginalna infekcija, pneumonija, gljivična infekcija, bakterijska infekcija, faringitis, gastroenteritis, respiratorni poremećaj, rinitis, oralna kandidijaza
	Nepoznate učestalosti	Pseudomembranozni kolitis (videti odeljak 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Povremeno	Leukopenija, neutropenija, eozinofilija
	Nepoznate učestalosti	Trombocitopenija, hemolitička anemija
Imunski poremećaji	Povremeno	Angioedem, preosetljivost
	Nepoznate učestalosti	Anafilaktička reakcija (videti odeljak 4.4)
Poremećaji metabolizma i ishrane	Povremeno	Anoreksija

Psihijatrijski poremećaji	Povremeno	Nervoza, nesаница
	Retko	Agitacija
	Nepoznate učestalosti	Agresivnost, anksioznost, derilijum, halucinacije
Poremećaji nervnog sistema	Često	Glavobolja
	Povremeno	Vrtoglavica, somnolencija, parestezija, disgeuzija
	Nepoznate učestalosti	Sinkopa, konvulzije, hipoestezija, psihomotorna hiperaktivnost, anosmija, ageuzija, parosmija, miastenija gravis (videti odeljak 4.4)
Poremećaji oka	Povremeno	Oštećenje vida
Poremećaji uha i centra za ravnotežu	Povremeno	Poremećaji uha, vrtoglavica
	Nepoznate učestalosti	Oštećenje sluha uključujući gluvoću i/ili tinitus
Kardiološki poremećaji	Povremeno	Palpitacije
	Nepoznate učestalosti	<i>Torsades de pointes</i> (videti odeljak 4.4), aritmija (videti odeljak 4.4) uključujući ventrikularnu tahikardiju, produženje QT intervala u elektrokardiogramu (videti deo 4.4)
Vaskularni poremećaji	Povremeno	Naleti vrućine
	Nepoznate učestalosti	Hipotenzija
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Dijareja
	Često	Povraćanje, bol u abdomenu, mučnina
	Povremeno	Konstipacija, meteorizam, dispepsija, gastritis, disfagija, abdominalna distenzija, suva usta, podrigivanje (eruktacija), ulceracije u ustima, hipersekrecija pljuvačnih žlezda
	Nepoznate učestalosti	Pankreatitis, diskoloracija jezika
Hepatobilijarni poremećaji		
	Retko	Poremećaj funkcije jetre, holestatska žutica
	Nepoznate učestalosti	Insuficijencija jetre (koja retko dovodi do smrti (videti odeljak 4.4), fulminantni hepatitis, hepatička nekroza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno	Osip, svrab, urtikarija, dermatitis, suva koža, hiperhidroza
	Retko	Fotosenzitivna reakcija, akutna generalizirana

		egzantematozna pustuloza (AGEP)
	Nepoznate učestalosti	<i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, toksična epidermalna nekroliza, eritema multiforme
Poremećaji mišićno-skeletnog i vezivnog tkiva	Povremeno	Osteoartritis, mijalgija, bol u ledima, bol u vratu
	Nepoznate učestalosti	Artralgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Povremeno	Dizurija, bol u bubregu
	Nepoznate učestalosti	Akutna bubrežna insuficijencija, intersticijalni nefritis
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Povremeno	Metroragija, poremećaj testisa
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Povremeno	Edem, astenija, malaksalost, umor, edem lica, bol u grudima, pireksija, bol, periferni edem
Ispitivanja	Često	Smanjen broj limfocita, povećan broj eozinofila, snižene vrednosti bikarbonata u krvi, povećan broj bazofila, povećan broj monocita, povećan broj neutrofila
	Povremeno	Povišene vrednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrednosti alanin aminotransferaze, povišene vrednosti bilirubina u krvi, povišene vrednosti uree u krvi, povišene vrednosti kreatinina u krvi, abnormalne vrednosti kalijuma u krvi, povišene vrednosti alkalne fosfataze, povišene vrednosti hlorida, povišene vrednosti glukoze, povišene vrednosti trombocita, snižene vrednosti hematokrita, povišene vrednosti bikarbonata, abnormalne vrednosti natrijuma
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Povremeno	Post-proceduralne komplikacije

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 se neželjena dejstva, bilo po vrsti ili po učestalosti, razlikuju od onih zabeleženih kod primene formulacija s trenutnim ili produženim oslobađanjem:

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno
-----------------------------	--------------------	--------------	------------------

Poremećaji metabolizma i ishrane		Anoreksija	
Poremećaji nervnog sistema		Vrtoglavica, glavobolja, parestezija, disgeuzija	Hipoestezija
Poremećaji oka		Oštećenje vida	
Poremećaji uha i centra za ravnotežu		Gluvoća	Oštećenje sluha, tinitus
Kardiološki poremećaji			Palpitacije
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja,, bol u abdomenu, mučnina, meteorizam, nelagodnost u abdomenu, meka stolica		
Hepatobilijarni poremećaji			Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip, svrab	Stevens-Johnsonov sindrom, fotosenzitivna reakcija
Poremećaji mišićno-skeletnog i vezivnog tkiva		Artralgija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Umor	Astenija, malaksalost

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

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 uočena pri dozama višim od preporučenih, bila su slična neželjenim dejstvima prilikom primene normalnih doza. Uobičajeni simptomi predoziranja makrolidnim antibioticima uključuju reverzibilni gubitak sluha, jaku mučninu, povraćanje i dijareju. U slučaju predoziranja, ukoliko je potrebno, indicovana je primena medicinskog uglja i opšta simptomatska terapija, kao i suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: makrolidi

ATC šifra: J01FA10

Mehanizam delovanja

Azitromicin je antibiotik širokog spektra delovanja, prvi predstavnik nove podvrste makrolidnih antibiotika nazvane azalidi. Molekul je nastao dodavanjem atoma kiseonika na laktonski prsten eritromicina A. Hemijsko ime azitromicina je 9-deoksi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A. Molekularna masa je 749,0. Mehanizam delovanja azitromicina je vezivanje za 50 S podjedinicu ribozoma, čime se remeti sinteza bakterijskih proteina i translokacija peptida.

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na azitromicin može biti prirodna ili stečena. Tri osnovna mehanizma bakterijske rezistencije su: promena ciljnog mesta, promene u transportu antibiotika i modifikacija antibiotika.

Potpuna ukrštena rezistencija postoji između *Streptococcus pneumoniae*, beta hemolitičkog streptokoka grupe A, *Enterococcus faecalis* i *Staphylococcus aureus*, uključujući i meticilin rezistentan *S.aureus* (MRSA) na eritromicin, azitromicin, druge makrolide i linkozamine.

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

<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	MIC ₉₀ ≤ 0,01 mikrograma/mL	<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Mobiluncus species</i>	MIC ₉₀ 0,01 - 0 mikrograma/mL	<i>Propionibacterium acnes</i> <i>Actinomyces species</i> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Pasteurella haemolytica</i> <i>Brucella melitensis</i> <i>Bordetella parapertussis</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Vibrio parahaemolyticus</i> <i>Plesiomonas shigelloides</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus aureus*</i>	MIC ₉₀ 0,1 – 2,0 mikrograma/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus group C, F, G</i> <i>Peptococcus species</i> <i>Peptostreptococcus species</i> <i>Fusobacterium necrophorum</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Bacteroides bivius</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella enteritidis</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Shigella sonnei</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	MIC ₉₀ 2,0 – 8,0 mikrograma/mL	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bacteroides oralis</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Eubacterium lentum</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Aeromonas hydrophilia</i>

*Eritromicin - osetljivi soj

Osetljivost:

Prevalenca stečene rezistentnosti može da varira geografski kao i sa vremenom kod odabranih sojeva, tako da je poželjno imati lokalne informacije u situaciji vezanoj za rezistentnost, posebno pri lečenju teških infekcija.

Ukoliko je potrebno, treba zatražiti savet stručnjaka onda kada je lokalna prevalenca rezistencije takva da dovodi u pitanje korist primene leka u lečenju nekih oblika infekcije.

Antimikrobni spektar azitromicina

Uzročnici koji su obično osetljivi
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Staphylococcus aureus</i> Meticilin-osetljiv
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicilin-osetljiv
<i>Streptococcus pyogenes (Group A)</i>
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>Porphyriomonas spp.</i>
Ostali mikroorganizmi
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Vrste kod kojih stečena rezistencija može biti problem
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicilin-intermedijarno rezistentan Penicilin-rezistentan
Prirodno rezistentni mikroorganizmi
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus faecalis</i>
Staphylococci MRSA, MRSE*
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Bacteroides fragilis</i> grupa

* Meticilin rezistentni stafilokoki imaju visoku prevalenciju stečene rezistencije na makrolide i ovde su navedeni jer su retko osetljivi na azitromicin

Azitromicin tablete 500mg/dan, 3 dana/nedeljno, 3 nedelje (4.5g/nedeljno) su ispitivane u terapiji hroničnog prostatitisa izazvanog bakterijom *Chlamydia trachomatis* u 4 randomizovane kontrolisane kliničke studije na ukupno 235 pacijenata u poređenju sa oralno primenjenim ciprofloksacinom, doksiciklinom i klaritromicinom. Rezultati su pokazali da je azitromicin primenjen oralno tokom 3 nedelje pokazao mikrobiološku i kliničku efikasnost.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle oralne administracije, biološka raspoloživost azitromicina iznosi približno 37%. Maksimalne vrednosti u plazmi se dostižu posle 2 – 3 sata.

Distribucija

Oralno primenjen azitromicin brzo prelazi iz plazme u tkiva i organe. Kinetičke studije su pokazale značajno više nivoa azitromicina u tkivima u odnosu na plazmu (do 50 puta više od maksimalne zabeležene koncentracije u plazmi), što ukazuje da se aktivna supstanca u velikoj meri vezuje u tkivima.

Vezivanje azitromicina za proteine u serumu je varijabilno i zavisno od serumske koncentracije kreće se od 52% u 0.05 mg/L do 12% u 0,5 mg/L.

Volumen distribucije u stanju ravnoteže iznosi približno 31 L/kg.

Ekskrecija

Terminalno poluvreme eliminacije iz plazme blisko odražava poluvreme deplecije iz tkiva od 2 – 4 dana. Oko 12% intravenski primenjene doze se izlučuje u urinu u nepromenjenom obliku u roku od 3 dana. Azitromicin se izlučuje bilijarnim putem uglavnom u nepromenjenom obliku, što je najvažniji put njegove eliminacije, pa su naročito visoke koncentracije nepromenjenog azitromicina prisutne u žuči. Identifikovano je deset metabolita (formirani N- i O- demetilacijom, hidroksilacijom dezosamina i aglikonskih prstenova kao i cepanjem konjugata klanidoze) koji su mikrobiološki neaktivni (poređenjem HPLC i mikrobiološke metode).

U ispitivanjima na životinjama nađene su visoke koncentracije azitromicina u fagocitima. Takođe je utvrđeno da se veće koncentracije azitromicina oslobađaju za vreme aktivne fagocitoze nego za vreme inaktivne fagocitoze. Shodno tome, u ispitivanjima na životinjama je izmerena visoka koncentracija azitromicina u fokusima zapaljenja.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama na životinjama sa visokim dozama u kojima su primenjivane koncentracije aktivne supstance 40 puta više od onih koje bi se primenjivale u kliničkoj praksi, zabeleženo je da azitromicin izaziva reverzibilnu fosfolipidozu, generalno bez vidljivih toksikoloških posledica. Nema dokaza da ovo ima bilo kakav značaj za normalnu upotrebu azitromicina kod ljudi. Azitromicin nije uzrokovao toksične reakcije kod bolesnika kada se davao u skladu s preporukama.

Kancerogeni potencijal

Kancerogenost azitromicina nije ispitivana, s obzirom na predviđenu kratkotrajnu primenu kod čoveka i odsutnost znakova kancerogenog 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 kod miševa i pacova. Nisu zapaženi teratogeni efekti azitromicina. Kod skotnih ženki pacova koje su primale doze od 100 i 200 mg/kg azitromicina dnevno zapaženo je smanjeno dobijanje na težini i slabija fetalna osifikacija. U ispitivanju perinatalne i postnatalne toksičnosti kod pacova je uz doze ≥ 50 mg/kg/dnevno zapažena blaga retardacija fizičkog razvoja

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro:

- Natrijum-skrobglikolat (tip A)
- Celuloza, mikrokristalna
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

- Talk
- Povidon K 90
- Celuloza, mikrokristalna silikonizovana
- Magnezijum - stearat

Film:

- Kopovidon
- Etilceluloza 20 cps
- Titan-dioksid (E 171) C.I. 77891
- Talk
- Indigotin Lack (E 132) C.I.73015:1 (13%)
- Grin Lack 8% (Indigotin (E 132) C.I. 73015:1 i Chinolin gelb (E 104) C.I. 47005:1).
- Makrogol 6000.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i>posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka</i>

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister sa 3 film tablete.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sadrži 1 blister (ukupno 3 film tablete) 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.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC, Republika Srbija, Vršac,
Beogradski put b.b.

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

515-01-01514-19-001

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

Datum prve dozvole: 03.12.2003

Datum poslednje obnove dozvole: 24.01.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2020.