

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Hemomycin®; 250 mg; kapsula, tvrda

INN: azitromicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 kapsula sadrži:
azitromicin 250 mg (u obliku azitromicin, dihidrata)

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna kapsula, tvrda sadrži 163,60 mg laktoze, bezvodne.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak bele boje u dvodelnim, tvrdim, neprovidnim, svetloplavim želatinskim kapsulama veličine N°.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hemomycin je indikovano za lečenje sledećih infekcija, ukoliko se zna ili se sumnja da su izazvane jednim ili sa više osetljivih mikroorganizama (videti odeljak 5.1):

- Infekcije gornjih disajnih puteva, uključujući faringitis/tonzilitis, sinuzitis i otitis media;
- Infekcije donjih disajnih puteva, uključujući akutnu egzacerbaciju hroničnog bronhitisa i vanbolnički stečenu pneumoniju;
- Infekcije kože i potkožnog tkiva, uključujući *erythema migrans* (prvi stadijum Lajmske bolesti), erizipel, impetigo i sekundarnu piodermiju;
- Polno prenosive bolesti: nekomplikovane genitalne infekcije uzrokovane sa *Chlamidia trachomatis*;
- Infekcije želuca i duodenuma uzrokovane *Helicobacter pylori*.

Treba uzeti u obzir nacionalne smernice o adekvatnoj upotrebi antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli, uključujući starije i decu telesne mase > 45 kg

U lečenju infekcija gornjih i donjih disajnih puteva i infekcija kože i mekih tkiva (sa izuzetkom *erythema migrans*) ukupna doza azitromicina iznosi 1500 mg, a daje se tokom tri dana (500 mg jednom dnevno).

U lečenju *erythema migrans*, ukupna doza azitromicina iznosi 3g, a treba je dati na sledeći način: 1g (4 kapsule odjednom) prvog dana, a zatim po 500 mg (2 kapsule jednom dnevno) od drugog do petog dana.

U lečenju nekomplikovanih genitalnih infekcija uzrokovanih sa *Chlamidia trachomatis* daje se jednokratno 1g (4 kapsule jednom dnevno).

U lečenju infekcija želuca i duodenuma uzrokovanih sa *H.pylori* doza iznosi 1 g dnevno, u kombinaciji sa antisekretornim lekom i ostalim lekovim, po odluci lekara.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blago do umereno oštećenom funkcijom 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

Pošto se azitromicin metaboliše u jetri i izlučuje putem žuči, lek se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Studije sa ovakvim pacijentima nisu rađene.

Starije osobe

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

Način primene

Hemomycin kapsule se uzimaju jednom dnevno. Kapsule treba progutati cele.

Hemomycin kapsule treba uzeti najmanje jedan sat pre ili dva sata posle jela.

4.3. Kontraindikacije

Azitromicin je kontraindikovan kod:

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kao i u slučaju primene eritromicina i drugih makrolida u retkim slučajevima prijavljene su ozbiljne alergijske reakcije (retko fatalne), kao što su angioedem i anafilaksa, dermatološke reakcije uključujući akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP), *Stevens-Johnson* – ov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) (retko fatalnu) i reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms-DRESS*). Neke od ovih reakcija na lek Hemomycin izazvale su rekurentne simptome i zahtevale su dužu opservaciju i lečenje. Ukoliko dođe do pojave alergijske reakcije, potrebno je prekinuti dalje uzimanje leka i primeniti odgovarajuću terapiju. Lekari treba da budu svesni da ponovno pojavljivanje alergijskih simptoma može da se desi nakon prekida simptomatske terapije.

S obzirom da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, potreban je oprez za vreme primene kod pacijenata sa značajnom hepatičnom insuficijencijom. Kod primene azitromicina su zabeleženi slučajevi fulminantnog hepatitisa koji može dovesti do hepatične insuficijencije 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 hepatične insuficijencije poput brzog razvoja astenije sa žuticom, tamne prebojenosti urina, sklonošću ka krvarenju ili hepatične encefalopatije, neophodno je sprovesti laboratorijsko ispitivanje funkcionalnih testova jetre. U slučaju hepatične insuficijencije, treba prekinuti primenu azitromicina.

Kod pacijenata na terapiji derivatima ergot alkaloida, povećava se mogućnost za nastanak ergotizma usled istovremene primene sa nekim makrolidima. Nema dostupnih podataka o mogućoj interakciji derivata ergot alkaloida sa azitromicinom. Međutim, zbog teoretske mogućnosti od nastanka ergotizma, azitromicin i derivate ergot alkaloida ne treba istovremeno primenjivati.

Kao i kod primene ostalih antibiotika, postoji mogućnost pojave sekundarne infekcije rezistentnim mikroorganizmima (uključujući gljivice), pa je potrebno stalno praćenje pacijenata.

Pri primeni skoro svih antibiotika uključujući i azitromicin, zabeležena je dijareja udružena sa *Clostridium difficile* (CDAD) koja po težini može varirati od blage dijareje do fatalnog kolitisa. Lečenje antibakterijskim lekovima menja crevnu floru i dovodi do preteranog rasta *C.difficile*.

Sojevi *C. difficile* proizvode toksine A i B koji doprinose razvoju CDAD i uzrokuju povećani morbiditet i mortalitet s obzirom da ove infekcije mogu biti rezistentne na antimikrobnu terapiju i zahtevati kolektomiju. Zbog toga treba voditi računa o pojavi CDAD kod pacijenata kod kojih se dijareja javila u toku ili nakon antibiotske terapije. Neophodna je detaljna anamneza, s obzirom da su zabeleženi slučajevi CDAD i dva meseca nakon primene antibiotika. Treba prekinuti terapiju azitromicinom i razmotriti primenu specifične terapije za *C. difficile*.

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

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 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 proaritmičnim stanjima (posebno kod žena i starijih osoba) kao što su pacijenti:

- sa kongenitalnom ili stečenom QT prolongacijom;
- koji su trenutno na terapiji drugim lekovima za koje je dokazano da dovode do produženja QT intervala, poput antiaritmika klase Ia (hinidin i prokainamid) i III (dofetilid, amjodaron i sotalol), cisaprida i terfenadina, antipsihoticima kao što je pimozid, antidepressivima kao što je citalopram i fluorohinolonima kao što su moksifloksacin i levofloksacin.
- sa elektrolitnim disbalansom, naročito u slučaju hipokalemije i hipomagnezemije;
- sa klinički značajnom bradikardijom, aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom.

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

Streptokokne infekcije: penicilin je obično prvi lek 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 o efikasnosti azitromicina u prevenciji akutne reumatske groznice.

Bezbednost i efikasnost u prevenciji ili terapiji *Mycobacterium Avium* kompleksa kod dece, još uvek nisu dokazani.

Lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Antacidi: u 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 (C_{max}) za 25%. Pacijenti kojima je propisana terapija azitromicinom i antacidima, ne smeju uzimati ove lekove istovremeno.

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

Didanozin (*Dideoksinozin*): istovremena primena azitromicina u dozi od 1200 mg/dan i didanozina u dozi od 400 mg/dan, kod 6 HIV pozitivnih ispitanika, nije uticala na farmakokinetiku didanozida, u poređenju sa placebo.

Digoksin (*suspstrati P-gp*): zabeleženo je da pri primeni makrolidnih antibiotika uključujući azitromicin sa supstratima P-glikoproteina kao što je digoksin dolazi do porasta koncentracije supstrata P-glikoproteina u serumu. Kod pacijenata na istovremenoj terapiji azitromicinom i digoksinom, treba voditi računa o mogućem riziku od povećanja koncentracije digoksina.

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

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

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

Farmakokinetičke studije su izvođene sa azitromicinom i sledećim lekovima koji 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 značajan efekat 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 studiji 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 efekta 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 oralnim kumarinskim antikoagulanima i azitromicinom.

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 porasta 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 korigovati dozu.

Efavirenz: istovremena primena pojedinačne doze azitromicina od 600 mg i 400 mg efavirenca dnevno tokom 7 dana, nije dovela do klinički značajnih 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 promeñjeni kod istovremene primene sa flukonazolom, međutim uočeno je klinički značajno smanjenje vrednosti C_{max} (18%) azitromicina.

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

Metilprednizolon: u studiji farmakokinetičkih interakcija kod zdravih ispitanika, azitromicin nije imao značajan efekat 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 dinamičke 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 dobijali 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 muških ispitanika, nije bilo dokaza o uticaju azitromicina (500 mg dnevno tokom 3 dana) na vrednosti PIK i C_{max} sildenafilila ili njegovog glavnog metabolita u krvi.

Terfenadin: u farmakokinetičkim studijama nisu pronađeni dokazi o interakcijama između terfenadina i azitromicina.

Prijavljeni su retki slučajevi u kojima se mogućnost ovih interakcija nije mogla potpuno isključiti, mada 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 interakcijama ova dva leka.

Triazolam: kod 14 zdravih ispitanika, 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 u dozi od 1200 mg, 7. dana, nije imala značajan efekat na maksimalne koncentracije, ukupnu izloženost ili urinarnu eliminaciju trimetoprima ili sulfametoksazola.

Koncentracije azitromicina u serumu su bile slične onima zabeleženim u drugim ispitivanjima.

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. Pošto se na osnovu studija na životinjama ne može uvek predvideti terapijski odgovor kod ljudi, azitromicin treba primenjivati tokom trudnoće, samo kada je to zaista neophodno.

Dojenje

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

Plodnost

U ispitivanjima plodnosti na pacovim 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 derilijum, halucinacije, vrtoglavica, somnolencija, sinkopa, konvulzije, koje mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

U tabeli ispod 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 ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Neželjena dejstva su u svakoj kategoriji učestalosti navedena po ozbiljnosti, od težeg ka lakšem.

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

Sistem organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			Kandidijaza, vaginalna infekcija, pneumonija, gljivična infekcija, bakterijska infekcija, faringitis, gastroenteritis, poremećaji disanja, rinitis, oralna kandidijaza			Pseudomembranozn i 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	Vrtoglavica, somnolencija, disgeuzija, parestezije			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 vrtoglavicu 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 u elektrokardiogramu (videti odeljak 4.4)
Vaskularni poremećaji			Naleti vrućine i crvenila			
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Dispneja, epistaksa			
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Povraćanje, bol u abdomenu, mučnina	Opstipacija, gasovi, dispepsija, gastritis, disfagija, abdominalna distenzija, suva usta, podrigivanje (eruktacija), ulceracije u ustima, hipersekrecija pljuvačnih žlezda			Pankreatitis, diskoloracija jezika
Hepatobilijarni poremećaji				Abnormalna funkcija jetre, holestatska 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 egzantemat		<i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem

				ozna pustuloza		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			Osteoartritis, mijalgija, bol u leđima, bol u vratu			Artralgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Dizurija, bol u predelu bubrega			Akutna insuficijencija bubrega, intersticijumski nefritis
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Metroragija, poremećaj testisa			
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			Edem, astenija, malaksalost, umor, edem lica, bol u grudima, pireksija, bol, periferni edem			
Ispitivanja		Smanjen broj limfocita, povećan broj eozinofila, smanjene vrednosti bikarbonata u krvi, povećan broj bazofila, povećan broj monocita, povećan broj neutrofila	Povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, povećane vrednosti alanin aminotransferaze, povećane vrednosti bilirubina u krvi, povećane vrednosti ureje u krvi, povećane vrednosti kreatinina u krvi, abnormalne vrednosti kalijuma u krvi, povećane vrednosti alkalne fosfataze, povećane vrednosti hlorida, povećane vrednosti glukoze, povećan broj			

			trombocita, smanjene vrednosti hematokrita, povećane vrednosti bikarbonata, abnormalne vrednosti natrijuma			
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			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 neželjena dejstva se, bilo po vrsti ili po učestalosti, razlikuju od onih zabeleženih kod primene formulacija sa trenutnim ili produženim oslobađanjem:

Sistem 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 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		Umor	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, indicovana 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 50s 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 *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.

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije može da varira geografski i sa vremenom za odabrane vrste te 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 sojevi
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Staphylococcus aureus</i> Meticilin-osetljivi
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicilin-osetljivi
<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>Porphyriomonas 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-intermedijarne Penicilin-rezistentne
Inherentno rezistentni mikroorganizmi
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE*
Anaerobni mikroorganizmi
Grupa <i>Bacteroides fragilis</i>

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Bioraspoloživost nakon oralne primene iznosi oko 37%. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se za 2 - 3 sata nakon uzimanja leka.

Distribucija

Oralno primenjen azitromicin brzo prelazi iz plazme u tkiva i organe. Farmakokinetičke studije su pokazale da azitromicin u tkivima postiže koncentracije i do 50 puta veće nego u plazmi, što ukazuje na to da se lek snažno vezuje za tkiva.

Vezivanje za proteine u serumu varira u zavisnosti od koncentracije u plazmi i kreće se u rasponu od 12% pri 0,5 mikrograma/mL do 52% pri 0,05 mikrograma/mL seruma. Izračunata srednja vrednost volumena distribucije azitromicina u stanju dinamičke revnoteže (VV_{ss}) je 31 L/kg.

Eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije iz plazme odražava poluvreme eliminacije iz tkiva i iznosi 2-4 dana. Oko 12% intravenski primenjene doze azitromicina izlučuje se nepromenjeno urinom tokom sledeća 3 dana. Posebno visoke koncentracije nepromenjenog azitromicina, detektovane su u ljudskoj žuči. U žuči je takođe nađeno deset metabolita, koji su nastali N- i O-demetilacijom, hidroksilacijom dezozamina i aglikonskog prstena i degradacijom kladinoznih konjugata. Poređenjem rezultata tečne hromatografije i mikrobiološke analize, dokazano je da metaboliti azitromicina nisu mikrobiološki aktivni.

U ispitivanjima na životinjama, velike koncentracije azitromicina nađene su u fagocitima. Takođe je utvrđeno da se veće koncentracije azitromicina oslobađaju za vreme aktivne fagocitoze, nego za vreme inaktivne fagocitoze. U ispitivanjima na životinjama, to rezultira visokim koncentracijama azitromicina na mestima inflamacije.

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 nisu uočene toksikološke posledice. Azitromicin nije uzrokovao toksične reakcije kod pacijenata kada se davao u skladu s preporukama.

Karcinogeni potencijal:

Karcinogenost azitromicina nije ispitivana, 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:

U studijama na životinjama u ispitivanju embriotoksičnosti, 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 blagog usporavanja fetalne osifikacije i smanjenog dobijanja na težini. U perinatalnim i postnatalnim studijama na pacovima, blaga retardacija se javljala kao posledica doza azitromicina od 50 mg/kg/dan, ili viših.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kaspule

- Laktoza, bezvodna
- Skrob, kukuruzni
- Natrijum-laurilsulfat
- Magnezijum-stearat

Sastav kapsule

- Telo kapsule:
- Želatin
 - Titan-dioksid (E171) C.I. 77 891
 - Patent Blue V (E131) C.I. 42051

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju na temperaturi do 25° C radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/Aluminijumski blister sa 6 kapsula.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister 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
Beogradski put bb
Vršac

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03213-17-001

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

Datum prve dozvole: 03.12.2007.
Datum poslednje obnove dozvole: 08.06.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2018.