

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:
azitromicin 500 mg (u obliku azitromicin, dihidrata)

Nakon rekonstitucije svaka bočica sadrži 100 mg/mL azitromicina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: natrijum.
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

Hemomycin prašak za koncentrat za rastvor za infuziju je indikovano u terapiji:

- 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 iz drugih razloga.

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

Treba uzeti u obzir nacionalne smernice o adekvatnoj upotrebi antibiotika.

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 koja ukupno traje 7 - 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, do kraja terapije koja ukupno traje 7 dana.

Vreme prelaska na oralnu terapiju određuje lekar u skladu sa kliničkim stanjem pacijenta.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata primenjuje se ista doza kao kod odraslih. Budući da stariji pacijenti mogu biti pacijenti sa proaritmičnim stanjima, preporučuje se poseban oprez zbog rizika od razvoja 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. Međutim, savetuje se oprez kada se azitromicin dozira pacijentima sa teškim oštećenjem renalne funkcije (GFR < 10 mL/min) (videti odeljak 4.4).

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

Azitromicin se primenjuje u vidu intravenske infuzije u koncentraciji 1 mg/mL tokom 3 sata ili u koncentraciji 2 mg/mL tokom sat vremena. Primenu većih koncentracija treba izbegavati, s obzirom na to da je kod svih ispitanika 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

Azitromicin je kontraindikovano kod:

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Hipersenzitivnost:

Kao i u slučaju primene eritromicina i drugih makrolida, u retkim slučajevima su prijavljene teške alergijske reakcije kao što su angioedem i anafilaksa (retko sa smrtnim ishodom), dermatološke reakcije uključujući akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP), *Stevens-Johnson* – ov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) (retko sa smrtnim ishodom) 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.

Imajući u vidu da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, oprez je potreban kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Usled primene azitromicina su zabeleženi slučajevi fulminantnog hepatitisa koji dovode do hepatične insuficijencije opasne po život (videti odeljak 4.8); kod nekih pacijenata sa prethodnim oboljenjem jetre ili na terapiji drugim hepatotoksičnim lekovima.

U slučaju pojave simptoma disfunkcije jetre, poput brzog razvoja astenije udružene sa žuticom, tamnog urina, sklonosti ka krvarenju ili hepatične encefalopatije, neophodno je odmah uraditi testove funkcije jetre. U slučaju disfunkcije jetre, treba prekinuti primenu azitromicina.

Kod pacijenata na terapiji derivatima ergot alkaloida, zabeleženi su slučajevi ergotizma pri istovremenoj primeni nekih makrolidnih antibiotika. Ne postoje podaci o mogućoj interakciji derivata ergot alkaloida sa azitromicinom. Međutim, usled teoretske mogućnosti za nastanak ergotizma, ne preporučuje se njihova istovremena primena.

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

Usled primene skoro svih antibiotika, uključujući i azitromicin, zabeleženi su slučajevi dijareje udružene sa *Clostridium difficile* (CDAD) koja po stepenu težine može varirati od blagih dijareja do kolitisa sa smrtnim ishodom. Lečenje antibakterijskim lekovima menja normalnu floru debelog creva i dovodi do preteranog rasta *C. difficile*.

Soj *Clostridium difficile* proizvodi toksine A i B koji dovode do razvoja CDAD.

Sojevi *C. difficile* koji produkuju hipertoksine dovode do povećanog morbiditeta i mortaliteta s obzirom na to da ove infekcije mogu biti rezistentne na antimikrobnu terapiju i zahtevati kolektomiju. Zbog toga treba voditi računa o pojavi CDAD kod pacijenata sa dijarejom nakon primene antibiotika.

Neophodna je pažljiva anamneza, s obzirom na to da se CDAD može javiti i nakon dva meseca od antibiotske terapije.

Kod pacijenata sa teškom renalnom insuficijencijom (GFR < 10 mL/min), zabeleženo je povećanje sistemske izloženosti azitromicinu za 33% (videti odeljak 5.2).

Produžena repolarizacija srca i QT interval, koji nose rizik od razvoja srčanih aritmija i *torsades de pointes*, zabeleženi su pri lečenju drugim makrolidima, uključujući i azitromicin (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 s oprezom kod pacijenata s postojećim proaritmičnim stanjima (posebno kod žena i starijih osoba) kao što su pacijenti sa:

- sa kongenitalnim ili dokumentovanim produženjem QT intervala.
- koji su trenutno na terapiji lekovima koji dokazano produžavaju QT interval, poput antiaritmika klase IA (hinidin i prokainamid) i klase III (dofetilid, amjodaron i sotalol), cisapridom i terfenadinom, antipsihoticima kao što je pimozid, antidepresivima kao što je citalopram i fluorohinolonima kao što su moksifloksacin i levofloksacin.
- sa elektrolitnim disbalansom naročito hipokalemijom i hipomagnezijemijom.
- sa klinički značajnom bradikardijom, aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom.

Prijavljeni su slučajevi egzacerbacije simptoma miastenije gravis, kao i nova pojava sindroma miastenije kod pacijenata na terapiji azitromicinom (videti odeljak 4.8).

Streptokokne infekcije: Penicilin je obično lek prvog izbora u terapiji faringitisa/tonzilitisa uzrokovanog mikroorganizmom *Streptococcus pyogenes* a koristi se i za profilaksu akutne reumatske groznice.

Azitromicin je generalno efikasan protiv streptokoka u orofaringsu, ali ne postoje podaci koji bi pokazali njegovu efikasnost u prevenciji akutne reumatske groznice.

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

Nema podataka o bezbednosti i efikasnosti azitromicina u prevenciji ili terapiji infekcija uzrokovanih *Mycobacterium avium* complex-a kod dece.

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 u kojoj su ispitivana dejstva istovremene primene antacida i azitromicina, nije zabeležen nikakav uticaj ne sveukupnu bioraspoloživost iako su maksimalne koncentracije u serumu smanjene za približno 25%. Pacijenti na istovremenoj terapiji oralnim azitromicinom i antacidima, ne smeju uzimati ove lekove istovremeno.

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

Didanozin (Dideoksinozin): Istovremena primena dnevnih doza od 1200 mg azitromicina i didanozina u dozi od 400 mg dnevno kod šest HIV pozitivnih ispitanika nije uticala na farmakokinetiku didanozina u odnosu na istovremenu primenu sa placebo.

Digoksin i kolhicin (supstrati P-gp): 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 koncentracije digoksina u serumu je potrebno tokom terapije sa azitromicinom kao i nakon prekida terapije.

Zidovudin: primena azitromicina u pojedinačnoj dozi od 1000 mg i u višestrukim dozama od 600 mg ili 1200 mg imale su manji uticaj na koncentraciju u plazmi ili urinarnu ekskreciju zidovudina ili njegovog glukuronid metabolita. Međutim, u mononuklearnim ćelijama periferne krvi, azitromicin dovodi do povećanja koncentracije fosforilizovanih metabolita zidovudina. Nije jasan klinički značaj ovog nalaza, ali može biti koristan za pacijenta.

Azitromicin nema značajnih interakcija sa hepatičkim sistemom citohrom P450. Ne smatra se da ulazi u farmakokinetičke interakcije za razliku od eritromicina i drugih makrolida. Pri primeni azitromicina ne dolazi do indukcije citohroma P450 ili inhibicije putem kompleksa citohroma i metabolita.

Derivati ergotamina: zbog teorijske mogućnosti ergotizma, ne treba istovremeno primenjivati azitromicin i derivate ergotamina (videti odeljak 4.4).

Sprovedena su ispitivanja farmakokinetičkih interakcija između azitromicina i sledećih lekova za koje se zna da se značajno metabolišu putem citohroma P450.

Atorvastatin: Istovremenom primenom atorvastatina (10 mg dnevno) i azitromicina (500 mg dnevno) nisu promenjene koncentracije atorvastatina u plazmi (na osnovi inhibicije HMG CoA reduktaze). Ipak, u postmarketinškom praćenju zabeleženi su slučajevi rabdomiolize kod pacijenata koji su uzimali azitromicin sa statinima.

Karbamazepin: U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija sprovedenom kod zdravih dobrovoljaca, azitromicin nije značajno delovao na koncentracije karbamazepina ili njegovog aktivnog metabolita u plazmi.

Cimetidin: U farmakokinetičkom ispitivanju uticaja pojedinačne doze cimetidina, primenjene 2 sata pre azitromicina, na farmakokinetiku azitromicina, nisu primećene promene u farmakokinetici azitromicina.

Oralni kumarinski antikoagulansi: U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, azitromicin nije promenio antikoagulaciono dejstvo pojedinačne doze varfarina od 15 mg primenjene kod zdravih dobrovoljaca. Nakon što je lek stavljen na tržište, zabeležen je jači antikoagulantni efekat nakon istovremene primene azitromicina i oralnih kumarinskih antikoagulansa. Iako uzročno-posledična veza nije utvrđena, treba razmotriti učestaliju proveru protrombinskog vremena kad se azitromicin daje pacijentima koji uzimaju i oralne kumarinske antikoagulanse.

Ciklosporin: U farmakokinetičkom ispitivanju kod zdravih dobrovoljaca koji su primali dnevnu dozu od 500 mg azitromicina oralno tokom 3 dana i koji su nakon toga uzeli pojedinačnu dozu od 10 mg/kg ciklosporina oralno, C_{max} i AUC_{0-5} vrednosti ciklosporina bile su značajno povećane. Stoga ove lekove treba istovremeno primenjivati sa oprezom. Ako je potrebna istovremena primena ovih lekova, treba pratiti koncentracije ciklosporina i dozu podesiti u skladu sa tim.

Efavirenz: Istovremena primena jednokratne doze od 600 mg azitromicina i 400 mg efavirenaza dnevno tokom 7 dana nije dovela do klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.

Flukonazol: Istovremena primena jednokratne doze od 1200 mg azitromicina nije promenila farmakokinetiku jednokratne doze od 800 mg flukonazola. Ukupna izloženost i poluvreme eliminacije azitromicina nisu promenjeni istovremenom primenom flukonazola. Međutim, zabeleženo je klinički beznačajno smanjenje C_{\max} (18%) azitromicina.

Indinavir: Istovremena primena jednokratne doze od 1200 mg azitromicina nije statistički značajno uticala na farmakokinetiku indinavira primenjenog u dozi od 800 mg tri puta dnevno tokom 5 dana.

Metilprednizolon: U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija sprovedenom kod zdravih dobrovoljaca, azitromicin nije značajno uticao na farmakokinetiku metilprednizolona.

Midazolam: Kod zdravih dobrovoljaca, istovremena primena azitromicina u dozi od 500 mg dnevno tokom 3 dana nije uzrokovala klinički značajne promene u farmakokinetici i farmakodinamici jednokratne doze od 15 mg midazolama.

Nelfinavir: Istovremena primena azitromicina (1200 mg) i nelfinavira u stanju ravnoteže (750 mg tri puta dnevno) rezultirala je povećanim koncentracijama azitromicina u stanju dinamičke ravnoteže. Nisu zabeležena klinički značajna neželjena dejstva i prilagođavanje doze nije bilo potrebno.

Rifabutin: Istovremena primena azitromicina i rifabutina nije uticala na koncentracije bilo kojeg od ta dva leka 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 dobrovoljaca muškog pola, nije bilo dokaza o delovanju azitromicina (500 mg dnevno tokom 3 dana) na AUC i C_{\max} vrednosti sildenafilu ili njegovog glavnog metabolita u krvotoku.

Terfenadin: U farmakokinetičkim ispitivanjima nisu zabeleženi dokazi o interakcijama između azitromicina i terfenadina. Zabeleženi su retki slučajevi u kojima se mogućnost takvih interakcija nije mogla potpuno isključiti. Ne postoje, međutim, specifični dokazi da je do takvih interakcija i došlo.

Teofilin: Ne postoje dokazi o klinički značajnim farmakokinetičkim interakcijama tokom istovremene primene azitromicina i teofilina kod zdravih dobrovoljaca.

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 delovala 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 na Dan 7. nije značajno uticala na maksimalne koncentracije, ukupnu izloženost ili urinarnu ekskreciju trimetoprima/sulfametoksazola. Koncentracije azitromicina u serumu bile su 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. S obzirom na to da se na osnovu studija na životinjama ne može uvek predvideti terapijski odgovor kod ljudi, azitromicin treba propisivati trudnicama, 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.

Usled nedovoljno bezbednosnih informacija o primeni za vreme 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 somnolencija. 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

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

Prilikom intravenske ili oralne primene azitromicina kod odraslih žena u lečenju pelvične inflamatorne bolesti, najčešće zabeležena neželjena dejstva su: dijareja, nauzeja, vaginitis, bol u želucu, anoreksija, raš i svrab.

Pri kombinovanoj primeni azitromicina i metronidazola, kod većeg broja žena su zabeleženi: nauzeja, bol u želucu, povraćanje, iritacija na mestu primene infuzije, gastritis, vrtoglavica ili dispneja.

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 prema težini, od težeg ka lakšem.

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

Klasa sistema	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			Kandidijaza, vaginalna infekcija, pneumonija, gljivična infekcija, bakterijska infekcija, faringitis, gastroenteritis, poremećaji disanja,			Pseudomembranozni i kolitis (videti odeljak 4.4)

			rinitis, oralna kandidijaza			
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	Omaglica, 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 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 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	Konstipacija, gasovi, dispepsija, gastritis, disfagija, abdominalna distenzija, suva usta, podrigivanje			Pankreatitis, diskoloracija jezika

			(eruktacija), ulceracije u ustima, hipersekreција pljuvačnih žlezda			
Hepatobilijarni poremećaji				Abnormal na funkcija jetre, holestatsk a 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	Fotosenzit ivna reakcija, akutna generalizo vna egzantema tozna pustuloza	Reakcija na lek sa eozinofili jom i sistemski m simptomi ma (DRESS sindrom, eng. <i>Drug Reaction with Eosinoph ilia and Systemic Symptom s</i>)	<i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			Osteoartritis, mijalgija, bol u leđima, bol u vratu			Artralgija
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, umor, edem lica, bol u grudima, pireksija, bol, periferni edem			
Ispitivanja		Smanjen broj	Povećane vrednosti			

		limfocita, povećan broj eozinofila, smanjene vrednosti bikarbonata u krvi, povećan broj bazofila, povećan broj monocita, povećan broj neutrofila	aspartat aminotransferaze, povećane vrednosti alanin aminotransferaze, povećane vrednosti bilirubina u krvi, povećane vrednosti uree 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			

*samo kod infuzije.

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, bilo po vrsti ili po učestalosti, razlikuju se 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		vertoglavica, 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, abdominalna nelagodnost, meka stolica		
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 uočena pri dozama većim od preporučenih bila su slična neželjenim dejstvima nakon primene uobičajenih doza. Uobičajeni simptomi predoziranja makrolidnim antibioticima uključuju reverzibilni gubitak sluha, jaku mučninu, povraćanje i dijareju. U slučaju predoziranja, ako je potrebno, indikovano je primeniti medicinski ugalj i opšte simptomatsko lečenje, kao i mere za održavanje vitalnih funkcija.

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. Molekul je konstruisan dodavanjem atoma azota na laktonski prsten eritromicina A. Hemijsko ime azitromicina je 9-deoksi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A. Molekulska masa iznosi 749. Mehanizam dejstva azitromicina bazira se na inhibiciji sinteze bakterijskih proteina, vezivanjem za 50S subjedinicu ribozoma i inhibiciji translokacije peptida.

Mehanizam rezistencije:

Rezistencija na azitromicin može biti prirodna ili stečena. Tri osnovna mehanizma rezistencije kod bakterija: alteracija targetiranog položaja, alteracija u antibiotskom transportu i modifikacija antibiotika.

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

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 te su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, naročito pri lečenju teških infekcija. Potrebno je potražiti stručni savet, prema potrebi, kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da se korist leka u barem nekim vrstama infekcija dovodi u pitanje.

UOBIČAJENO 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>
Ostali mikroorganizmi
<i>Chlamydia trachomatis</i>
UZROČNICI ČIJA 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
Bacteroides fragilis grupa

*Meticilin rezistentne stafilokoke imaju veoma visoku prevalencu stečene rezistencije na makrolide i ovde su navedene jer su retko osetljive na azitromicin.

Terapija vanbolnički stečene pneumonije

U otvorenoj, ne-komparativnoj studiji, pacijenti su primali azitromicin u vidu intravenske infuzije (2 do 5 dana) a zatim se nastavilo oralnim azitromicinom (do kraja terapije koja ukupno traje 7 – 10 dana) u lečenju vanbolnički stečene pneumonije. Stopa kliničkog uspeha (izlečenja i poboljšanja) među ispitanim pacijentima je iznosio 88%, 10 do 14 dana nakon terapije i 86% nakon 4 – 6 nedelja.

U otvorenoj, randomizovanoj, 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 ne-komparativnoj 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 zdravi, a nakon 4 – 6 nedelja, 20 od 20 ispitivanih pacijenata su proglašeni klinički zdravim.

Terapija pelvične inflamatorne bolesti uključujući urogenitalne infekcije poput endometritisa i salpingitisa

Rezultati otvorene studije ukazuju na to da su tri različita propisana 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 stopa kliničkog uspeha (ozdravljenje plus poboljšanje) $\geq 97\%$ u svim grupama na kraju terapije, sa $\geq 96\%$ eradikacije patogena. Kod ponovljenog doziranja, došlo je do $\geq 90\%$ eradikacije patogena. Pacijenti sa pelvičnom inflamatornom bolešću, su u kliničkim ispitivanjima primili 500 mg azitromicina dnevno u vidu intravenske infuzije (maksimum 3 dana) nakon čega je sledila primena oralnog azitromicina u dozi od 250 mg dnevno do isteka terapije koja ukupno traje do 7 dana.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Kod hospitalizovanih pacijenata sa vanbolnički stečenom pneumonijom koji su primali jednokratnu infuziju 500 mg azitromicina na dan, u koncentraciji od 2 mg/mL, prosečna maksimalna koncentracija ($C_{max} \pm SD$) iznosila je $3,63 \pm 1,60$ mikrograma/mL; dok je najniža 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, 1 mg/mL tokom 3 sata, vrednosti C_{max} , najniže koncentracije (za 24 sata) i vrednosti PIK_{24} , su iznosile $1,14 \pm 0,14$ mikrograma/mL, odnosno $0,18 \pm 0,02$ mikrograma/mL i $8,03$ mikrograma·h/mL.

Distribucija

Posle oralne primene uočene su veće koncentracije azitromicina u različitim tkivima kao što su pluća, krajnici ili prostata (i do 50 puta veće nego u plazmi). Visoke koncentracije azitromicina zabeležene su u ginekološkom tkivu 96 sati posle oralne primene pojedinačne doze od 500 mg azitromicina.

Srednji volumen distribucije iznosi približno 30 L/kg.

Biotransformacija i eliminacija

Poluvreme eliminacije 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. Visoke 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.

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos(i)

Ne postoje podaci koji ukazuju na promenu u farmakokinetici azitromicina, kod pacijenata sa blagom renalnom insuficijencijom (klirens kreatina > 40 mL/min), u poređenju sa očuvanom renalnom 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 i 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 više 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 hromosomske mutagenosti.

Reproduktivna toksičnost

U studijama na životinjama u ispitivanju embriotoksičnosti, na miševima i pacovima nije zabeleženo teratogeno dejstvo. 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

- limunska kiselina, monohidrat
- manitol
- natrijum-hidroksid

6.2. Inkompatibilnost

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 poglavlju 6.6.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Dokazana je fizičko-hemijska stabilnost rastvora nakon rekonstitucije u toku 24 časa 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.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Bočica od bezbojnog stakla tip I zatvorena gumenim zatvaračem od halogenovane butil gume i aluminijumskom kapičom sa zaštitnim plastičnim „flip off“ poklopcem.

Bočica sa 500 mg praška za koncentrat za rastvor za infuziju.

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 časa 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 infuzionog rastvora dodaju se sledeće količine rastvarača:

Koncentracija infuzionog rastvora (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.

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

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 poglavlju 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: 515-01-03214-17-001

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

Datum prve dozvole: 08.11.2007.

Datum poslednje obnove dozvole: 30.07.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2018.