

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Azibiot<sup>®</sup>, 500 mg, film tablete  
INN: azitromicin

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna film tableta sadrži 500 mg azitromicina u obliku azitromicin, dihidrata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

- laktoza: 2,85 mg

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tableta.

Film tablete su bele i ovalne, sa utisnutom podeonom linijom sa obe strane. Tableta se može podeliti na jednake doze.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Azitromicin je indikovano za lečenje sledećih infekcija kada je poznato ili je verovatno da su one izazvane jednim ili više osetljivih mikroorganizama (videti odeljak 5.1.):

- bronhitis;
- vanbolnička pneumonija;
- sinuzitis;
- faringitis/tonzilitis (videti odeljak 4.4. gde se spominju streptokokne infekcije);
- otitis media;
- infekcije kože i mekih tkiva;
- nekomplikovane genitalne infekcije izazvane bakterijom *Chlamidia trachomatis*.

Treba uzeti u obzir zvanične preporuke za racionalnu primenu antibiotika

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Azibiot film tablete se primenjuju jednom dnevno. Tablete treba progutati cele. Azibiot film tablete mogu se uzimati sa ili bez hrane.

#### **Deca telesne mase preko 45 kg i odrasli, uključujući i starije pacijente**

Ukupnu dozu azitromicina od 1500 mg treba primeniti u okviru tri dana (500 mg jednom dnevno).

U lečenju nekomplikovanih genitalnih infekcija izazvanih bakterijom *Chlamidia trachomatis*, primenjuje se pojedinačna doza azitromicina od 1000 mg.

## Deca telesne mase manje od 45 kg

Lek Azibiot, tablete 500 mg, nije namenjen za primenu kod dece telesne mase manje od 45 kg.

## Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze leka kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 10-80 mL/min). Treba biti posebno obazriv prilikom primene azitromicina kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GRF < 10mL/min) (videti odeljke 4.4 i 5.2).

## Oštećenje funkcije jetre

S obzirom da se azitromicin metaboliše u jetri i izlučuje putem žuči, lek ne treba primenjivati kod pacijenata sa teškim oboljenjem jetre. Kod ovih pacijenata nisu sprovedene odgovarajuće studije sa azitromicinom (videti odeljak 4.4).

## 4.3. Kontraindikacije

Azitromicin je kontraindikovano kod pacijenata koji su preosetljivi na aktivnu supstancu azitromicin kao i na neki od makrolidnih ili ketolidnih antibiotika, eritromicin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

## 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

### Hepatotoksičnost

S obzirom da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, azitromicin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Prijavljeni su slučajevi poremećaja funkcije jetre, hepatitisa, holestatske žutice, nekroze jetre i zatajenja jetre od kojih su neki bili fatalni (videti odeljak 4.8). 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 poremećaja funkcije jetre, kao što su brz razvoj astenije udružene sa pojavom žutice, tamna prebojenost urina, sklonost ka krvarenju ili hepatska encefalopatija, treba sprovesti funkcionalna ispitivanja/analize jetre. Primenu azitromicina treba prekinuti ako dođe do poremećaja funkcije jetre.

Dečija hipertrofična stenoza pilorusa (engl. IHPS) Zabeleženi su slučajevi dečije hipertrofične pilorične stenoze (engl. IHPS) nakon upotrebe azitromicina kod novorođenčadi (lečenje u roku od 42 dana nakon rođenja). Roditelje treba podsticati da se jave lekaru ako se tokom hranjenja javi povraćanje ili iritacija.

Dijareja povezana sa bakterijom *Clostridium difficile* Kod primene skoro svih antibiotika, uključujući azitromicin, prijavljena je dijareja izazvana bakterijom *Clostridium difficile* (engl. CDAD), i po težini se može kretati od blage dijareje do fatalnog kolitisa. Terapija antibioticima oštećuje normalnu floru creva vodeći do prekomernog rasta bakterije *C. difficile*.

*C. difficile* proizvodi toksine A i B koji doprinose razvoju CDAD. Hipertoksini koje proizvode vrste *C. difficile* uzrokuju povećani 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.

### Pseudomembranozni kolitis

Pseudomembranozni kolitis je prijavljen tokom primene makrolidnih antibiotika. Stoga je važno ispitati pojavu pseudomembranoznog kolitisa kod pacijenata kod kojih se javila dijareja nakon početka terapije azitromicinom ili otprilike 3 nedelje nakon lečenja azitromicinom. Antiperistaltici su kontraindikovani kod pseudomembranoznog kolitisa izazvanog primenom leka Azibiot.

Kao i prilikom primene bilo kog antibiotika, neophodno je praćenje pojave superinfekcije uzrokovane neosetljivim mikroorganizmima (gljivicama). Ukoliko dođe do superinfekcije, može biti potrebno da se obustavi primena leka Azibiot i da se primene odgovarajuće mere.

#### Ukrštena rezistencija

Zbog ukrštene rezistencije sa gram-pozitivnim sojevima, koji su otporni na eritromicin i većinu sojeva stafilokoka, koje su rezistentne na meticilin, lek Azibiot ne bi trebalo uzimati u navedenim slučajevima. Treba razmotriti regionalnu situaciju u pogledu rezistencije na azitromicin i druge antibiotike.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa brzinom glomerularne filtracije <10 mL/min, film tablete leka Azibiot treba koristiti sa oprezom, jer je kod ovih pacijenata primećeno povećanje koncentracije azitromicina od 33% (videti odeljak 5.2).

#### Teške infekcije

Lek Azibiot nije pogodan za lečenje teških infekcija kod kojih se moraju brzo postići visoke koncentracije antibiotika u krvi.

Nema podataka o efikasnosti i bezbednosti dugotrajne upotrebe azitromicina u gore pomenutim oblastima primene. Stoga treba razmotriti lečenje primenom drugih antibiotika u slučaju infekcija koje se često ponavljaju.

#### Faringitis/tonzilitis

Azitromicin nije lek izbora u terapiji faringitisa i tonzilitisa uzrokovanih bakterijom *Streptococcus pyogenes*. Za ovu indikaciju, kao i za profilaksu akutne reumatske groznice, lek izbora je penicilin.

#### Sinuzitis

Azitromicin često nije prva linija terapije sinuzitisa.

#### Akutni otitis media

Azitromicin često nije izabrani lek za lečenje akutnih upala srednjeg uha.

#### Opekotine udružene sa infekcijom

Azitromicin nije indikovano za lečenje opekotina koje su udružene sa infekcijom.

#### Polno prenosive bolesti

U slučaju polno prenosivih bolesti, mora se isključiti istovremena infekcija bakterijom *Treponema pallidum*.

#### Neurološka ili psihijatrijska oboljenja

Azitromicin treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa neurološkim i psihijatrijskim poremećajima.

#### Alergijske reakcije

Retko su zabeležene ozbiljne alergijske reakcije, uključujući angioneurotski edem i anafilaksu (retko fatalne), dermatološke reakcije uključujući akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (*engl. AGEP*), *Stevens-Johnson-ov* sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu (*engl. TEN*) (retko fatalnu) i reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (*engl. 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 primeniti odgovarajuću terapiju.

Lekari treba da budu svesni da po prestanku simptomatske terapije može doći do ponovne pojave alergijskih simptoma.

#### Ergot alkaloidi i azitromicin

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 (videti odeljak 4.5).

### Produženje QT intervala

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); Kada se procenjuje odnos rizika i koristi azitromicina u rizičnim grupama pacijenata, treba uzeti u obzir rizik od produženja QT interval, s obzirom da produžen QT interval može voditi ka srčanom udaru (koji može biti fatalan).

Rizične grupe uključuju:

- Pacijente sa kongenitalnim ili dokazanim produženim QT intervalom
- Pacijente koji su trenutno na terapiji drugim lekovima (za koje se zna da produžavaju QT interval, kao što su antiaritmici klase IA (hinidin i prokainamid) i klase III (dofetilid, amjodaron i sotalol), cisaprid i terfenadin; antipsihotici kao što je pimozid; antidepressivi kao što je citalopram; i fluorohinoloni kao što su moksifloksacin i levofloksacin;
- Pacijente sa elektrolitnim disbalansom, posebno u slučaju hipokalemije i hipomagnezijemije;
- Pacijente sa klinički relevantnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom.
- Žene i starije osobe sa postojećim proaritmijama.

### Miastenija gravis

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

### *Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama*

Lek Azibiot 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 ili inhibitori sekrecije želudačne kiseline**

Mineralne antacide ne treba uzimati istovremeno sa film tabletama azitromicina, jer je u jednom ispitivanju pokazano da su PIK koncentracije azitromicina smanjene do 24%, tokom istovremene primene. Zbog toga je potrebno napraviti razmak od 2 do 3 sata između primene mineralnih antacida i azitromicina. Međutim, površina ispod krive (*engl. AUC*) nije bila smanjena.

Cimetidin nije uticao na količinu i brzinu resorbovanog azitromicina, tako da se može uzimati istovremeno sa film tabletama azitromicina.

### **Cetirizin**

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

### **Ergot alkaloidi**

Iako do sada ne postoji dovoljno ispitivanja, ne može se isključiti vazokonstriktivni efekat kod poremećaja cirkulacije, naročito na prstima ruku i nogu, tokom istovremene primene film tableta leka Azibiot sa dihidroergotaminom ili nehidrogenizovanim ergot alkaloidima. Iz bezbednosnih razloga treba izbegavati istovremenu primenu navedenih lekova (videti odeljak 4.4).

### **Antivirusni lekovi**

Ne postoje odgovarajući podaci o interakcijama sa antivirusnim lekovima, da bi se moglo predložiti prilagođavanje doze. Sledeći lekovi su ispitivani:

### **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.

### **Didanozin**

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 placebom.

### **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).

**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 koncentracije 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.

Azitromicin ne stupa u značajnu interakciju sa hepatskim sistemom enzima P450. 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. Sledeći lekovi, koji se metabolišu preko citohroma P450, u kliničkim ispitivanjima nisu pokazali značajne interakcije sa azitromicinom: atorvastatin, karbamazepin, efavirenz, flukonazol, indinavir, metilprednizolon, midazolam, sildenafil, triazolam, trimetoprim/sulfametoksazol. Međutim, treba postojati oprez kada se ovi lekovi uzimaju istovremeno sa azitromicinom.

### **Atorvastatin**

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

### **Teofilin**

Nema dokaza o klinički značajnoj farmakokinetičkoj interakciji pri istovremenoj primeni azitromicina i teofilina. S obzirom da su opisane interakcije između teofilina i nekih makrolida, treba obratiti pažnju na karakteristične znake povišene koncentracije teofilina, kada se uzima istovremeno sa azitromicinom.

### **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 postmarketinškom 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.

### **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<sub>max</sub> 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.

### **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. Potreban je oprez pri uzimanju azitromicina u kombinaciji sa terfenadinom.

#### **Ostali antibiotici**

Treba obratiti pažnju na moguću paralelnu rezistenciju između azitromicina i makrolidnih antibiotika (npr. eritromicin), kao i linkomicina i klindamicina. Stoga se ne preporučuje istovremena primena nekoliko preparata iz ove grupe supstanci.

#### **Lekovi koji produžavaju QT interval**

Azitromicin se ne sme primenjivati istovremeno sa drugim lekovima koji produžavaju QT interval (videti odeljak 4.4).

#### **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 značajni neželjeni efekti i nije bilo potrebno prilagođavanje doze.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### *Trudnoća*

Nema dovoljno podataka o upotrebi leka Azibiot kod trudnica. Studije reproduktivne toksičnosti na životinjama pokazale su da azitromicin dospeva do fetusa preko placentе, ali nisu primećeni teratogeni efekti leka Azibiot (videti odeljak 5.3). Lek Azibiot može se davati trudnicama samo ako je indikacija jasna, jer konačna procena bezbednosti ove terapije još uvek nije moguća.

#### *Laktacija*

Dostupni podaci pokazuju da se azitromicin izlučuje u majčino mleko, a procenjena najviša srednja doza je 0,1-0,7 mg / kg / dan. Nisu primećeni ozbiljni štetni efekti azitromicina na decu koja doje. Lekar mora da proceni da li treba prekinuti dojenje, odustati od terapije azitromicinom ili prekinuti lečenje. Treba uzeti u obzir i korist od dojenja za dete i terapijsku korist za ženu. Između ostalog, dojeno dete može postati senzibilizirano i crevna flora nadražena i može doći do kolonizacije gljiva.

#### *Plodnost*

U studijama plodnosti na pacovima, utvrđeno je smanjenje stope trudnoće nakon primene azitromicina. Značaj ovog rezultata za ljude nije poznat.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Prema dosadašnjem iskustvu, azitromicin generalno nema uticaj na koncentraciju i reagovanja. Međutim, pojava neželjenih efekata (videti odeljak 4.8) može promeniti sposobnost reagovanja i oslabiti sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

U tabeli ispod navedena su neželjena dejstva zabeležena iz iskustva kliničkih ispitivanja i postmarketinškog 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).

Približno oko 13% pacijenata uključenih u klinička ispitivanja prijavilo je neželjene događaje, a najčešći su gastrointestinalni poremećaji.

**Neželjena dejstva koja su moguća ili verovatno povezana sa azitromicinom na osnovu iskustva**

kliničkih studija i postmarketinškog 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)
Poremećaj krvi i limfnog sistema	Povremeno	Leukopenija, neutropenija, eozinofilija
	Nepoznate učestalosti	<i>Trombocitopenija</i> , hemolitička anemija
Poremećaji imunskog sistema	Povremeno	Angioedem, preosetljivost
	Nepoznate učestalosti	Ozbiljne (mogu biti životno-ugrožavajuće) <i>anafilaktičke reakcije</i> (npr. anafilaktički šok) (videti odeljak 4.4)
Poremećaji ishrane metabolizma	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 labirinta	Povremeno	Poremećaji uha, vrtoglavica
	Nepoznate učestalosti	<i>Oštećenje</i> sluha uključujući gluvoću i/ili tinitus
Kardiološki poremećaji	Povremeno	Palpitacije

	Nepoznate učestalosti	Torsades de pointes (videti odeljak 4.4), aritmija (videti odeljak 4.4) uključujući ventrikularnu tahikardiju, produženje QT intervala u elektrokardiogramu (videti odeljak 4.4)
<b>Vaskularni poremećaji</b>	Povremeno	Naleti vrućine
	Nepoznate učestalosti	Hipotenzija
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni</b>	Povremeno	Dispneja, epistaksa
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Veoma često	Dijareja
	Često	Povraćanje, bol u abdomenu, mučnina
	Povremeno	Konstipacija, meteorizam, dispepsija, gastritis, disfagija, abdominalna distenzija, suva usta, <i>podrigivanje</i> (eruktacija), ulceracije u ustima, hipersekrecija pljuvačnih žlezda, meka stolica
	Nepoznate učestalosti	Pankreatitis, diskoloracija jezika
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	Retko	<i>Poremećaj funkcije</i> jetre, žutica, holestaza
	Nepoznate učestalosti	Insuficijencija jetre (koja retko dovodi do smrti (videti odeljak 4.4), fulminantni hepatitis, hepatička nekroza
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Povremeno	Osip, svrab, urtikarija, dermatitis, suva koža, hiperhidroza
	Retko	Fotosenzitivna reakcija, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP), Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
	Nepoznate učestalosti	Stevens-Johnson-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, eritema multiforme
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	Povremeno	Osteoartritis, mialgija, bol u leđima, bol u vratu
	Nepoznate učestalosti	Artralgija
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	Povremeno	Dizurija, bol u bubregu



	Nepoznate učestalosti	Akutna bubrežna insuficijencija, intersticijalni nefritis
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	Povremeno	Metroragija, poremećaj testisa
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	Povremeno	Edem, astenija, malaksalost, umor, edem lica bol u grudima, pireksija, bol, periferni edem
<b>Ispitivanja</b>	Često	Smanjen broj limfocita, povećan broj eozinofila, snižene koncentracija 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
<b>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	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
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>		Anoreksija	
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>		Vrtoglavica, glavobolja, parestezija,	Hipoestezija

<b>Poremećaji oka</b>		Oštećenje vida	
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>		Gluvoća	Oštećenje sluha, tinitus
<b>Kardiološki poremećaji</b>			Palpitacije
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Dijareja, bol u abdomenu, mučnina, meteorizam, nelagodnost u abdomenu, meka stolica		
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>			Hepatitis
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Osip, svrab	Steven-Johnson-ov sindrom, fotosenzitivna reakcija
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>		Artralgija	
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>		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](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Neželjena dejstva uočena kod primene doza većih od preporučenih, slična su onima koje susrećemo kod korišćenja uobičajnih doza.

Karakteristični simptomi predoziranja makrolidima su: reverzibilni gubitak sluha, teška mučnina, povraćanje i proliv.

U slučaju predoziranja, potrebno 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, linkozamidi i

streptogramini; Makrolidi

**ATC kod:** J01FA10

#### *Mehanizam delovanja*

Mehanizam dejstva azitromicina se zasniva na inhibiciji biosinteze proteina, vezivanjem za 50S podjedinicu bakterijskog ribozoma, što najčešće ima bakteriostatski efekat.

#### *Farmakokinetička/farmakodinamička povezanost*

Efikasnost zavisi od odnosa površine ispod krive (*engl. AUC*) i minimalne inhibitorne koncentracije (*engl. MIC*) patogena.

#### *Mehanizam rezistencije*

Mogući mehanizmi rezistencije na azitromicin:

- Efluks: Rezistencija može biti uzrokovana povećanim brojem efluksnih pumpi u citoplazmatskoj membrani, što ima uticaj samo na makrolide čiji se prsten sastoji od 14 ili 15 članova (M fenotip).
- Promene u ciljnoj strukturi: Metilacija 23S ribozomalne rRNK smanjuje afinitet za mesta vezivanja ribozoma, što rezultuje u rezistenciji na makrolide, linkozamide i B grupu streptogramina (S<sub>B</sub>) (MLS<sub>B</sub> fenotip).
- Enzimska inaktivacija makrolida, koja ima mali klinički značaj.

Prisutna je potpuna ukrštena rezistencija između azitromicina i klaritromicina, kao i eritromicina i roksitromicina, kod M fenotipa. Kod MLS<sub>B</sub> fenotipa, prisutna je dodatna ukrštena rezistencija na klindamicin i streptogramin B. Delimična ukrštena rezistencija postoji i kod spiramicina, makrolida čiji se prste sastoji od 16 članova.

#### Granične vrednosti

Azitromicin je ispitivan uobičajenim serijskim razblaženjima. Sledeće minimalne inhibitorne koncentracije su određene za osetljive i rezistentne mikroorganizme:

**Table 3:** EUCAST (Evropska komisija za ispitivanje antimikrobne osetljivosti)granične vrednosti.

<b>Patogen</b>	<b>Osetljiv</b>	<b>Rezistentan</b>
<i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus spp.</i> (Groups A, B, C, G) <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/L	> 0,5 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/L	> 0,5 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/L	> 0,5 mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>2</sup>	≤ 0,25 mg/L	> 0,5 mg/L

<sup>1</sup> Eritromicin se može koristiti kao test supstance u ispitivanju osetljivosti na azitromicin.

<sup>2</sup> Limit vrednosti se odnose na pojedinačnu dozu od 2 g u monoterapiji.

#### Prevalenca stečene rezistencije

Prevalenca stečene rezistencije može varirati geografski i vremenski za selektovane vrste. Lokalne informacije o rezistenciji su poželjne, naročito kada se radi o terapiji ozbiljnih infekcija. Kada je lokalna prevalenca rezistencije takva da se dovodi u pitanje korisnost azitromicina, treba tražiti savet stručnjaka, naročito u slučaju ozbiljnih infekcija ili kada se terapija pokaže kao neuspešna, treba težiti mikrobiološkoj dijagnozi uz detekciju patogena i njegove osetljivosti na azitromicin.

**Tabela 4 :** Prevalenca stečene rezistencije u Nemačkoj na osnovu podataka nacionalnih projekata praćenja rezistencije u poslednjih pet godina i ispitivanja (od februara 2018.).

<b><u>Obično osetljivi uzročnici</u></b> <i>Mycobacterium avium</i> <sup>o</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> <b><i>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</i></b> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>s</sup>
---

<i>Legionella pneumophila</i> <sup>°</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <b>Ostali mikroorganizmi</b> <i>Chlamydia trachomatis</i> <sup>°</sup> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <sup>°</sup> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>°</sup>
<b><u>Vrste čija stečena rezistencija može biti problem</u></b> <b>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</b> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin osetljiv) <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin rezistentan) <sup>+</sup> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus hominis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>Ω</sup>
<b><u>Uobičajeno rezistentne vrste</u></b> <b>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</b> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

<sup>°</sup> U vreme objavljivanja nije bilo podataka. U primarnoj literaturi, pretpostavljeni su podaci iz standardnog rada i lečenja prema vodičima za racionalnu upotrebu antibiotika.

<sup>§</sup> Većina izolovanih vrsta pokazuje prirodnu srednju osetljivost.

<sup>+</sup> Rezistencija veća od 50% u bar jednoj oblasti.

<sup>Ω</sup> U slučaju izolata invazivnih bolesti, stepen rezistencije je manji od 10%.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### *Resorpcija*

Pikovi koncentracija u plazmi postižu se za 2-3 sata posle uzimanja leka. Terminalno poluvreme eliminacije iz plazme precizno oslikava poluvreme eliminacije iz tkiva od 2 do 4 dana. Kod starijih pacijenata (>65 godina), nakon petodnevne terapije, uočene su blago povećane vrednosti površine ispod krive (AUC), u odnosu na osobe mlađe od 40 godina. Klinički značaj ovoga je neznatan, tako da nije potrebno prilagođavanje doze.

U eksperimentima sa životinjama, primećene su visoke koncentracije azitromicina u fagocitima, a veće koncentracije primećene su i tokom aktivne fagocitoze u eksperimentalnim studijama, nego u nestimulisanim fagocitima. U animalnim modelima ovo je rezultovalo višim koncentracijama azitromicina na mestu infekcije.

### *Nelinearnost*

Podaci iz ispitivanja su pokazali nelinearnu farmakokinetiku azitromicina u terapijskom području.

### *Distribucija*

Azitromicin dostiže 50 puta veće koncentracije u tkivima nego u plazmi, što jasno pokazuje visok afinitet azitromicina za tkiva. U ciljnim tkivima, kao što su pluća, krajnici i prostata, koncentracije iznad MIC<sub>90</sub> kod očekivanih patogena su dostignute nakon jedne doze od 500 mg.

Vezivanje za proteine plazme varira u zavisnosti od koncentracije u plazmi, i u rasponu je od 12% (pri koncentraciji 0,5 mikrograma/mL) do 52% (pri koncentraciji od 0,05 mikrograma azitromicina u mL seruma).

Srednja vrednost volumena distribucije u stanju ravnoteže (V<sub>VSS</sub>) iznosi 31 L/kg

### *Eliminacija*

U ispitivanju višestrukim dozama kod 12 pojedinaca koji su jednom dnevno primali infuziju od 500 mg azitromicina (koncentracija 1 mg/mL), u trajanju od jednog sata, tokom pet dana, količina azitromicina izlučenog urinom tokom 24 sata bila je oko 11% nakon prve doze i 14% nakon pete doze. Ove vrednosti su veće u odnosu na prijavljene vrednosti oralno unetog azitromicina (6% azitromicina je izlučeno u nepromenjenom obliku).

Približno 12% azitromicina primenjenog intravenski izluči se u nepromenjenom obliku urinom u toku sledeća 3 dana. Naročito visoke koncentracije nepromenjenog azitromicina prisutne su u humanoj žuči. Takođe, u žuči je nađeno deset metabolita nastalih N- i O-demetilacijom, hidroksilacijom dezozamina i aglikonskog prstena i cepanjem kladinoznih konjugata. Poređenjem rezultata dobijenih tečnom hromatografijom i mikrobioloških analiza, dolazi se do zaključka da metaboliti azitromicina nisu mikrobiološki aktivni.

#### Farmakokinetičko/farmakodinamička povezanost

Kod pacijenata sa vanbolnički stečenom pneumonijom, koji su primali svakodnevno intravensku infuziju od 500 mg azitromicina, u trajanju od jednog sata, u koncentraciji 2 mg/mL, od 2 do 5 dana, srednja vrednost  $C_{max}$  je bila  $3,63 \pm 1,60$  mikrograma/mL a  $AUC_{24}$  je bila  $9,60 \pm 4,80$  mikrograma x h/mL.

Kod pacijenata koji su primali intravensku infuziju od 500 mg azitromicina, u trajanju od tri sata, u koncentraciji od 1 mg/mL, srednje vrednosti  $C_{max}$  i  $AUC_{24}$  bile su  $1,14 \pm 0,14$  mikrograma/mL i  $8,03 \pm 0,86$  mikrograma x h/mL.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata kod kojih je brzina glomerularne filtracije od 10 do 80 mL/min, farmakokinetički parametric se nisu promenili nakon jedne doze azitromicina od 1 g, unetog oralno. Kod pacijenata kod kojih je brzina glomerularne filtracije < 10 mL/min, postojale su statistički značajne razlike u  $AUC_{0-120}$  ( $8,8 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$  u odnosu na  $11,7$  mikrograma x h/mL),  $C_{max}$  ( $1,0$  mikrograma/mL u odnosu na  $1,6$  mikrograma/mL) i  $CL_r$  ( $2,3$  mL/min/kg u odnosu na  $0,2$  mL/min/kg), u poređenju sa pacijentima kod kojih je funkcija bubrega normalna.

#### Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim (*Child-Pugh klasa A*) do umerenim (*Child-Pugh klasa B*) oštećenjem funkcije jetre, nema dokaza o promenjenoj farmakokinetici azitromicina u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom jetre. Kod ovih pacijenata, izlučivanje preko bubrega je povećano, verovatno da bi se kompenzovao smanjen hepatički klirens.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Fosfolipidoza (intraćelijsko nakupljanje fosfolipida) je primećena u nekoliko tkiva (npr. oči, jetra, žučna kesa, bubrezi, slezina i/ili pankreas) kod miševa, pacova i pasa posle višestrukog davanja azitromicina. Fosfolipidoza sličnog obima, zabeležena je u tkivima novorođenih pacova i pasa. Fosfolipidoza je reverzibilna, i nestaje nakon prekida terapije azitromicinom. Značaj primećenih nalaza kod životinja i kod ljudi nije poznat.

Elektrofiziološka ispitivanja nisu pokazala da azitromicin produžava QT interval.

Nema dokaza o potencijalu za genetske i hromozomalne mutacije, na *in vivo* i *in vitro* test modelima.

#### Karcinogeni potencijal

Ispitivanja kancerogenosti azitromicina nisu sprovedena., s obzirom na to da je indikovana samo kratkotrajna primena azitromicina, kao i da nije došlo do pojave znakova koji bi ukazivali na postojanje mutagenog ili karcinogenog potencijala leka.

#### Reproduktivna toksičnost

Prilikom ispitivanja embriotoksičnih efekata na životinjama, azitromicin nije ispoljio teratogene efekte na miševima i pacovima. Primenjen kod pacova, u dozama od 100 i 200 mg/kg/dan, azitromicin je izazivao smanjenu fetalnu osifikaciju i smanjeno dobijanje na težini. Pri ispitivanju perinatalne i

postnatalne toksičnosti kod pacova, zabeleženo je blago usporenje fizičkog razvoja kada je azitromicin primenjivan u dozi od 50 mg/kg/dan.

U neonatalnim ispitivanjima, pacovi i psi nisu pokazali veću osetljivost na azitromicin u odnosu na odrasle životinje istih vrsta.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Jezgro tablete:*

Skrob, preželatinizovani;

Krospovidon;

Kalcijum-hidrogenfosfat;

Natrijum-laurilsulfat;

Magnezijum-stearat.

*Film obolga tablete:*

Hipromeloza;

Titan-dioksid (E171);

Laktoza, monohidrat;

Triacetin.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje: Blister (PVC/Al) sa 3 film tablete.

Spoljašnje pakovanje: Složiva kartonska kutija sa 1 blisterom koji sadrži 3 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)**

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04194-19-001

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

Datum prve dozvole: 17.11.2009.

Datum poslednje obnove dozvole:01.10.2020.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Oktobar, 2020.