

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Azitromicin, 500 mg, film tablete
INN: azitromicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bele, duguljaste film tablete sa podeonom linijom sa jedne strane.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Azitromicin je indikovano u terapiji sledećih infekcija ako se zna ili je verovatno da su one izazvane sa jednim ili više mikroorganizama osetljivih na azitromicin (*videti odeljak 5.1.*):

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

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli, starije osobe, deca i adolescenti sa telesnom masom većom od 45 kg

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

U lečenju umerenog oblika *acne vulgaris* ukupnu dozu od 6 g preporučuje se sledeći način doziranja: jedna tableta od 500 mg jednom dnevno tokom 3 dana, a nakon toga nastaviti lečenje sa tabletom od 500 mg jednom sedmično, tokom narednih 9 sedmica. U drugoj sedmici terapije dozu treba uzeti 7 dana nakon prve uzete tablete, a narednih osam doza takođe uzeti u vremenskim intervalima od 7 dana.

U lečenju *erythema migrans* ukupna doza azitromicina iznosi 3 grama, koju treba propisati na sledeći način: 1 g (2 tablete po 500 mg odjedanput) prvog dana a potom po 500 mg jednom dnevno, od drugog do petog dana lečenja.

Kod nekomplikovanih polno prenosivih bolesti izazvanih bakterijom *Chlamydia trachomatis* doza je 1000 mg i ona se primenjuje kao jedna doza.

U lečenju infekcija želuca i duodenuma uzrokovanih sa *Helicobacter pylori* doza iznosi 1 g na dan, u kombinaciji sa antisekretornim lekovima i ostalim lekovima po preporuci lekara.

U lečenju hroničnog prostatitisa uzrokovanog bakterijom *Chlamydia trachomatis* ukupna doza azitromicina iznosi 4,5 grama i primenjuje se na sledeći način: jednu tabletu od 500 mg jednom dnevno tokom 3 uzastopna dana, što treba ponoviti tokom tri uzastopne sedmice (1,5 grama sedmično tj ukupno 4,5 grama tokom 3 sedmice).

Pedijatrijska populacija

Lek Azitromicin, film tableta, se može primenjivati samo kod dece telesne mase veće od 45 kg i tada treba koristiti uobičajenu dozu za odrasle.

Pacijenti sa oštećenjem bubrega:

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem bubrega (GFR 30 – 80 mL/min). Potreban je oprez pri primeni azitromicina kod bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR <10 mL/min) (*videti odeljke 4.4 i 5.2*).

Pacijenti sa oštećenjem jetre:

Budući da se azitromicin metaboliše u jetri i izlučuje putem žuči, lek se ne sme davati pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Kod ovih pacijenata nisu sprovedena ispitivanja lečenja azitromicinom.

Stariji pacijenti

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

Način primene

Oralna primena. Tablete se primenjuju jednom dnevno. Tablete treba progutati cele.

Lek se može primenjivati nezavisno od obroka.

4.3. Kontraindikacije

Azitromicin je kontraindikovan kod pacijenata preosetljivih na azitromicin, drugi makrolidni ili ketolidni antibiotik, eritromicin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Alergijske reakcije

Kao i pri upotrebi eritromicina i drugih makrolida, retko su zabeležene ozbiljne alergijske reakcije uključujući angioedem i anafilaksu (retko fatalne), kao i akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP). Neke od ovih reakcija izazvale su rekurentne simptome i zahtevale su dužu opservaciju i lečenje.

Oštećenje jetre

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

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

Ergot derivati i azitromicin

Istovremena primena ergot derivata i makrolidnih antibiotika ubrzava nastanak ergotizma. Nema poznatih podataka o mogućnostima interakcije između ergot derivata i azitromicina. Međutim, zbog teoretske mogućnosti ergotizma, azitromicin i ergot derivate ne treba istovremeno primenjivati.

Superinfekcije

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

Dijareja izazvana bakterijom Clostridium difficile

Kod primene skoro svih antibiotika, uključujući azitromicin prijavljena je dijareja izazvana bakterijom *Clostridium difficile* (CDAD), i po težini se može kretati od blage dijareje do fatalnog kolitisa. Primena antibiotika menja normalnu bakterijsku floru creva i može dovesti do preteranog rasta *C.difficile*.

C. difficile produkuje toksine A i B koje doprinose razvoju CDAD. Sojevi *C. difficile* koji proizvode hipertoksine povezani su sa većim morbiditetom i mortalitetom, 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.

Oštećenje bubrega

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

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, uključujući i azitromicin (*videti odeljak 4.8 Neželjena dejstva*);

Ova pojava povećava rizik od ventrikularnih aritmija (uključujući *torsades de pointes*) što može dovesti do srčanog zastoja. Zbog toga je neophodan oprez kod lečenja pacijenata sa proaritmogenim stanjima (posebno kod žena i starijih osoba) kao što su:

- kongenitalni ili dokazano produžen QT interval
- istovremena terapija drugim aktivnim supstancama za koje se zna da produžavaju QT interval, kao što su antiaritmici klase IA (hinidin i prokainamid) i klase III (dofetilid, amiodaron, sotalol), cisaprid i terfenadin; antipsihotici (pimozid); antidepresivi (citalopram); fluorohinoloni (moksifloksacin, levofloksacin)
- elektrolitni disbalans, posebno u slučaju hipokalemije i hipomagnezijemije
- klinički značajna bradikardija, srčana aritmija ili teška srčana insuficijencija.

Miastenija gravis i azitromicin

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

Streptokokne infekcije

Penicilin je obično lek prvog izbora pri lečenju faringitisa/tonzilitisa izazvanih sa *Streptococcus pyogenes*, kao i u profilaksi akutne reumatske groznice. Azitromicin je uopšteno efikasan protiv streptokoknih infekcija farinksa, ali ne postoje podaci koji bi pokazivali njegovu efikasnost u profilaksi akutne reumatske groznice.

Efikasnost i bezbednost intravenske primene azitromicina u lečenju infekcija kod dece nije utvrđena.

Efikasnost i bezbednost primene azitromicina u prevenciji i lečenju infekcija izazvanih *Mycobacterium Avium Complex* kod dece nije utvrđena.

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 plazmi bila smanjena za 25%. Kod pacijenata kojima je propisana terapija azitromicinom i antacidima, ove lekove ne treba primenjivati istovremeno.

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

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

Digoksin (P-gp supstrat): Postoje podaci da istovremena primena makrolidnih antibiotika, kao što je azitromicin, sa supstratima P-glikoproteina kao što je digoksin, dovodi do povećanja nivoa P-gp supstrata u serumu. Treba imati na umu mogućnost povećanja koncentracije digoksina kod pacijenata na istovremenoj terapiji azitromicinom.

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

Azitromicin ne stupa u značajnu interakciju sa hepatičkim sistemom enzima P450. Ne smatra se da podleže farmakokinetičkoj interakciji, za razliku od eritromicina i ostalih makrolida. Indukcija ili inaktivacija hepatičkog citohroma P450 putem citohrom-metaboličkog kompleksa se ne dešava sa azitromicinom.

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

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

Atorvastatin: Istovremena primena atorvastatina (10mg dnevno) i azitromicina (500mg dnevno) nije menjala koncentraciju atorvastatina u plazmi (bazirano na ispitivanju inhibicije HMG CoA – reduktaze). Ipak, prijavljeni su slučajevi rabdomiolize kod pacijenata koji su istovremeno primali azitromicin i statine.

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

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

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

Ciklosporin: U farmakokinetičkoj studiji sa zdravim dobrovoljcima koji su primali 500 mg/dan oralne doze azitromicina tokom 3 dana a zatim jednu dozu od 10 mg/kg/dan ciklosporina, uočen je značajan porast C_{max} i $PK_{0.5}$ ciklosporina. Zbog toga je potreban oprez pre razmatranja upotrebe ova dva leka istovremeno. Ako je istovremena primena neophodna, potrebno je pratiti vrednosti ciklosporina i u skladu sa tim korigovati dozu.

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

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

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

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

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

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

Rifabutin: Istovremena primena azitromicina i rifabutina nije uticala na serumske koncentracije bilo koja od ova dva leka. Neutropenija je uočena kod ispitanika na istovremenoj terapiji azitromicina i rifabutina. Iako je neutropenija bila povezana sa primenom rifabutina, nije utvrđena uzročna povezanost sa kombinacijom sa azitromicinom (videti odeljak 4.8 Neželjena dejstva).

Sildenafil: Kod normalnih zdravih muških dobrovoljaca, nije bilo dokaza o uticaju azitromicina (500 mg/dan, tokom 3 dana) na vrednosti PIK i Cmax sildenafila ili njegovog glavnog cirkulišućeg metabolita.

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

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

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

Trimetoprim/sulfametoksazol: Istovremena primena trimetoprim/sulfametoksazola (160 mg/800 mg) tokom 7 dana sa azitromicinom 1200 mg sedmog dana nije imala značajan efekat na maksimalne koncentracije, ukupnu izloženost ili urinarnu ekskreciju bilo trimetoprima ili sulfametoksazola. Koncentracije azitromicina u plazmi bile su slične onima koje su viđene u drugim studijama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih i kontrolisanih studija kod trudnica. U studijama reproduktivne toksičnosti kod životinja, pokazano je da azitromicin prolazi placentu ali nije bilo dokaza o teratogenom dejstvu. S obzirom da se na osnovu reproduktivnih studija na životinjama ne može proceniti efekat na ljude, azitromicin treba koristiti u trudnoći samo ukoliko je to krajnje neophodno.

Dojenje

Azitromicin se izlučuje u mleko ali nisu sprovedene adekvatne i dobro kontrolisane studije kojima bi se procenila farmakokinetika azitromicina kod dojlja.

Plodnost

Na studijama plodnosti sprovedenim na pacovima, primećena je manja učestalost trudnoća nakon primene azitromicina. Značaj ovog nalaza kod ljudi nije potvrđen.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Moguć je nastanak neželjenih reakcija kao što su delirijum, halucinacije, ošamućenost, somnolencija, sinkopa i konvulzije koji mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama..

4.8. Neželjena dejstva

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

Neželjene reakcije koje su moguće/verovatno povezane sa azitromicinom, podaci iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja

	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			Kandidijaza, vaginalna		Pseudomembranozni kolitis (videti

			infekcija, pneumonija, gljivična infekcija, bakterijska infekcija, faringitis, gastroenteritis, respiratorni poremećaji, rinitis, oralna kandidijaza		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, nesаница	Agitacija	Agresivnost, anksioznost, delirijum, halucinacije
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja	Ošamućenost, somnolencija, disgeuzija, parestezija,		Sinkopa, konvulzije, hipoestezija, psihomotorna hiperaktivnost, anosmija, ageuzija, parosmija, miastenija gravis (videti odeljak 4.4)
Poremećaji oka			Oštećenje vida		
Poremećaji uha i centra za ravnotežu			Poremećaji uha, vrtoglavica		Oštećenje sluha, uključujući gluvoću i/ili tinitus
Kardiološki poremećaji			Palpitacije		<i>Torsades de pointes</i> (videti odeljak 4.4), aritmija (videti odeljak 4.4) uključujući ventrikularnu tahikardiju, produženje QT intervala (videti odeljak 4.4)
Vaskularni poremećaji			Napadi crvenila		Hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Dispneja, epistaksa		

Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Povraćanje, abdominalni bol, mučnina	Opstipacija, flatulencija, dispepsija, gastritis, disfagija, abdominalna distenzija, suvoća usta, eruktacija, ulceracije u ustima, hipersekrecija salive		Pankreatitis, diskoloracija jezika
Hepatobilijarni poremećaji				Poremećaj funkcije jetre, holestatska žutica	Insuficijencija jetre (koja retko dovodi do smrti)(videti odeljak 4.4) fulminantni hepatitis, hepatička nekroza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip, svrab, urtikarija, dermatitis, suva koža, hiperhidroza	Fotosenzitivna reakcija, akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP)	<i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, Toksična epidermalna nekroliza, eritema multiforme
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			Osteoartritis, mijalgija, bol u leđima, bol u vratu		Artralgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Otežano mokrenje, bol u predelu bubrega		Bubrežna insuficijencija, akutni intersticijalni nefritis
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Metroragija, poremećaji testisa		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			Edem, astenija, malaksalost, slabost, otok lica, bol u grudima, povišena telesna temperatura, bol, periferni edem		
Laboratorijska ispitivanja		Smanjenje broja	Povećanje AST i ALT,		

		limfocita, povišen broj eozinofila, smanjenje bikarbonata u krvi, povišenje broja bazofila, monocita, neutrofila	povećanje bilirubina, povećanje uree i kreatinina, poremećaj koncentracije kalijuma, povećanje alkalne fosfataze, povećanje hlorida, glukoze, povećanje broja trombocita, sniženje hematokrita, povećanje bikarbonata, poremećaj koncentracije natrijuma		
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			Post-proceduralne komplikacije		

Neželjene reakcije povezane sa profilaksom i terapijom *Mycobacterium Avium* kompleksa (zasnovano na podacima iz kliničkih studija i postmarketinškog praćenja). Ove reakcije se razlikuju po tipu reakcije i učestalosti.

	Veoma često	Često	Povremeno
Poremećaji metabolizma i ishrane		Anoreksija,	
Poremećaji nervnog sistema		Ošamućenost, glavobolja, parestezija, disgeuzija,	Hipoestezija
Poremećaji oka		Poremećaj vida	
Poremećaji uha i centra za ravnotežu		Gluvoća	Oštećenje sluha, tinitus
Kardiološki poremećaji			Palpitacije
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja, abdominalni bol, mučnina, flatulencija, nelagoda, meke stolice		
Hepatobilijarni poremećaji			Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip, svrab	Stevens-Johnson sindrom, fotosenzitivna reakcija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Artralgija	

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Slabost	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 višim od preporučenih, bila su slična neželjenim dejstvima prilikom primene normalnih doza. Uobičajeni simptomi predoziranja makrolidnim antibioticima uključuju reverzibilni gubitak sluha, jaku mučninu, povraćanje i dijareju. U slučaju predoziranja, ukoliko je potrebno, indikovana je primena medicinskog uglja, opšte simptomatske terapije, kao i suportivnih mera.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu; Makrolidi

ATC šifra: J01FA10

Azitromicin je antibiotik širokog spektra dejstva. Pripada grupi azalida, podgrupa makrolidnih antibiotika. Molekul nastaje dodavanjem azota na laktonski prsten eritromicina A. Hemijsko ime je 9-deoksi-9a-aza-9a-metil-9a-homo-eritromicin A. Molekulska masa je 749,0.

Mehanizam delovanja

Vezivanjem za 50S-ribozomalnu subjedinicu, azitromicin inhibira translokaciju peptidnog lanca. Mehanizam rezistencije:

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

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

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

Granične koncentracije

Granične koncentracije osetljivosti azitromicina za tipične bakterije
 EUCAST (*European Committee on Antibacterial Susceptibility Testing*)

MIC₉₀ ≤ 0.01 mikrogram/mL

Mycoplasma pneumoniae

Haemophilus ducreii

MIC₉₀ ≤ 0.01 – 0.1 mikrogram/mL

Moraxella catarrhalis
Gardenella vaginalis

Propionibacterium acnes
Actinomyces species

Bordetella pertussis
Mobiluncus species

Borellia burgdorferi

MIC₉₀ ≤ 0.1 – 2.0 mikrogram/mL

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Legionella pneumophila
Neisseria meningitides
Neisseria gonorrhoeae
Helicobacter pylori
Campylobacter jejuni
Pasteurella multocida
Pasteurella haemolytica
Brucella melitensis
Bordetella parapertussis
Vibrio cholerae
Vibrio parahaemolyticus
Plesiomonas shigelloides
Staphylococcus epidermidis
*Staphylococcus aureus**

Streptococcus pyogenes
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus agalactiae
Streptococcus viridans
Streptococcus group C, F, G
Peptococcus species
Peptostreptococcus species
Fusobacterium necrophorum
Clostridium perfringens
Bacteroides bivius
Chlamydia trachomatis
Chlamydia pneumoniae
Ureaplasma urealyticum
Listeria monocytogenes

MIC₉₀ 2.0 – 8.0 mikrogram/mL

Escherichia coli
Salmonella enteritidis
Salmonella typhi
Shigella sonneri
Yersinia enterocolitica
Acinetobacter calcoaceticus

Bacteroides fragilis
Bacteroides oralis
Clostridium difficile
Eubacterium lentum
Fusobacterium nucleatum
Aeromonas hydrophilia

* Eritromicin – osetljivi soj

Osetljivost:

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

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

Antimikrobni spektar azitromicina

Uzročnici koji su obično osetljivi

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

Streptococcus aureus

Meticili-osetljivi

Streptococcus pneumoniae

Penicilin-osetljivi

Streptococcus pyogenes (grupa A)

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Legionella pneumophila

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Anaerobni mikroorganizmi

Clostridium perfringens
Fusobacterium spp
Prevotella spp.
Porphyromonas spp.

Ostali mikroorganizmi

Chlamydia trachomatis

Vrste kod kojih stečena rezistencija može biti problem

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

Streptococcus pneumoniae

Penicilin intermedijarni sojevi

Penicilin rezistentni sojevi

Prirodno rezistentni mikroorganizmi

Aerobni Gram-pozitivni

Enterococcus faecalis.

Staphylococci MRSA, MRSE*

Anaerobni

Bacteroides fragilis grupa

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

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

Distribucija

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

Vezivanje azitromicina za proteine u serumu je varijabilno u zavisnosti od serumske koncentracije i kreće se od 12% u 0,5 mikrogram/mL do 52% u 0,05 mikrogram/mL.

Eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije iz plazme blisko odražava poluvreme eliminacije iz tkiva i iznosi 2 – 4 dana. Oko 12% intravenski primenjene doze se izlučuje u urinu u nepromenjenom obliku u roku od 3 dana.

Naročito visoke koncentracije nepromenjenog azitromicina prisutne su u humanoj žuči. Takođe je u žuči nađeno 10 metabolita, formiranih N- i O-demetilacijom, hidroksilacijom dezosamina i aglikonskog prstena i cepanjem konjugata klanidoze. Ispitivanja HPLC i mikrobiološkom metodom ukazuju da metaboliti nisu mikrobiološki aktivni.

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama na životinjama, u kojima su primenjene doze azitromicina bile i do 40 puta više kliničkih doza, azitromicin je uzrokovao reverzibilnu fosfolipidozu, generalno bez vidljivih toksikoloških posledica.

Azitromicin nije uzrokovao toksične reakcije kod bolesnika kada se primenjivao u skladu sa preporukama.

Kancerogeni potencijal

Kancerogenost azitromicina nije ispitivana, s obzirom na predviđenu kratkotrajnu primenu kod ljudi i odsustvo znakova kancerogenog potencijala.

Mutageni potencijal

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

Reproduktivna toksičnost

Nisu zabeleženi bilo kakvi teratogeni efekti u životinjskim studijama embriotoksičnosti kod miševa i pacova. Kod gravidnih ženki pacova su doze azitromicina od 100 i 200 mg/kg telesne težine/dan dovele do slabijeg dobijanja na težini i blagog usporavanje fetalne osifikacije. U peri-/postnatalnim studijama na pacovima, pri primeni doza ≥ 50 mg/kg/dan zabeležena je blaga retardacija fizičkog razvoja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna;
Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat;
Kroskarmeloza-natrijum;
Skrob, kukuruzni;
Hidrogenizovano biljno ulje (tip I);
Magnezijum-stearat;

Film tablete:

Titan-dioksid (E171);
Etilceluloza;
Hipromeloza;
Makrogol 400;
Makrogol 8000.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Azitromicin, 2 x 500 mg:

Unutrašnje pakovanje leka je netransparentni PVC-Alu/PVC blister.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister sa 2 film tablete i Uputstvo za lek.

Azitromicin, 3 x 500 mg:

Unutrašnje pakovanje leka je netransparentni PVC-Alu/PVC blister.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister sa 3 film tablete i Uputstvo za lek.

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENIKA AD BEOGRAD,
Batajnički drum b.b., Beograd

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

Broj prve dozvole:

Azitromicin, 2 x 500 mg: 515-01-05451-001

Azitromicin, 3 x 500 mg: 515-01-05452-001

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

Datum prve dozvole:

Azitromicin, 2 x 500 mg: 15.10.2018.

Azitromicin, 3 x 500 mg: 15.10.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2018.