

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Hemomycin®; 250 mg; kapsule, tvrde

INN: azitromicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži 250 mg azitromicina (u obliku azitromicin, dihidrata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna kapsula, tvrda sadrži 163,6 mg laktoze, bezvodne.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Prašak bele boje u dvodelnim, tvrdim, neprovidnim, svetloplavim želatinskim kapsulama veličine N°0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

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

Potrebno je uzeti u obzir zvanične farmakoterapijske vodiče o adekvatnoj primeni antibakterijskih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

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

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

U lečenju nekomplikovanih genitalnih infekcija uzrokovanih bakterijom *Chlamidia trachomatis* propisuje se jednokratna terapija od 1 g (4 kapsule, jednom dnevno).

U lečenju infekcija želuca i duodenuma uzrokovanih bakterijom *H.pylori* doza iznosi 1 g dnevno, u kombinaciji sa antisekretornim lekom i ostalim lekovima, u skladu sa odlukom lekara.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 10-80 mL/min) nije potrebno prilagođavanje doze.

Potreban je oprez prilikom primene azitromicina kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 10 mL/min) (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Pošto se azitromicin metaboliše u jetri i izlučuje putem žuči, lek se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Kod ovakvih pacijenata nisu sprovedena ispitivanja sa azitromicinom.

Starije osobe

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

Način primene

Lek Hemomycin, kapsule, tvrde, 250 mg, uzima se jednom dnevno. Kapsule treba progutati cele.

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

4.3. Kontraindikacije

Lek Hemomycin je kontraindikovao kod:

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preosetljivost

Kao i u slučaju primene eritromicina i drugih makrolida u retkim slučajevima prijavljene su: ozbiljne alergijske reakcije, uključujući angioedem i anafilaksu (retko sa smrtnim ishodom), reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP), *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) (retko sa smrtnim ishodom). Neke od ovih reakcija sa azitromicinom izazvale su rekurentne simptome i zahtevale su dužu opservaciju i lečenje.

Hepatotoksičnost

S obzirom na to da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, potreban je oprez za vreme primene kod pacijenata sa značajnim oboljenjem jetre. Kod primene azitromicina su zabeleženi slučajevi fulminantnog hepatitisa koji može da dovede do insuficijencije jetre opasne po život (videti odeljak 4.8). Neki pacijenti su već imali prethodno oboljenje jetre ili su uzimali druge hepatotoksične lekove.

Ukoliko postoje znaci i simptomi poremećaja funkcije jetre, poput brzog razvoja astenije povezane sa žuticom, tamne prebojenosti urina, sklonosti ka krvarenju ili hepatične encefalopatije, neophodno je

sprovesti laboratorijsko ispitivanje funkcionalnih testova jetre. U slučaju poremećaja funkcije jetre, mora da se prekine primena azitromicina.

Derivati ergotamina

Kod pacijenata na terapiji derivatima ergotamina, zabeleženi su slučajevi ergotizma pri istovremenoj primeni nekih makrolidnih antibiotika. Ne postoje podaci o mogućoj interakciji derivata ergot alkaloida sa azitromicinom. Međutim, usled teorijske mogućnosti za nastanak ergotizma, azitromicin i derivati ergotamina ne smeju se primenjivati istovremeno.

Superinfekcija

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

Dijareja udružena sa *Clostridium difficile*

Pri upotrebi skoro svih antibiotika uključujući i azitromicin, zabeležena je dijareja udružena sa *Clostridium difficile*, koja po težini može da varira od blage dijareje do smrtonosnog kolitisa. Lečenje antibakterijskim lekovima menja normalnu crevnu floru i dovodi do preteranog rasta *C.difficile*.

Sojevi *C. difficile* proizvode toksine A i B koji doprinose razvoju dijareje udružene sa *Clostridium difficile*. Sojevi *C. difficile* koji proizvode hipertoksine uzrokuju povećani morbiditet i mortalitet s obzirom na to da ove infekcije mogu biti rezistentne na antimikrobnu terapiju i zahtevati kolektomiju. Zbog toga treba voditi računa o pojavi dijareje udružene sa *Clostridium difficile* kod pacijenata kod kojih se dijareja javila nakon primene antibiotika. Neophodna je detaljna anamneza, s obzirom na to da su zabeleženi slučajevi dijareje udružene sa *Clostridium difficile* i dva meseca nakon primene antibiotika.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Produženje QT intervala

Pri terapiji drugim makrolidima, uključujući i azitromicin, zabeleženi su produžena srčana repolarizacija i QT interval koji povećavaju rizik od nastanka srčanih aritmija i *torsades de pointes* (videti odeljak 4.8). S obzirom na to da sledeće situacije mogu dovesti do povećanog rizika od razvoja ventrikularne aritmije (uključujući *torsade de pointes*), što može dovesti do srčanog zastoja, azitromicin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa postojećim proaritmичnim stanjima (posebno kod žena i starijih osoba) kao što su pacijenti:

- sa kongenitalnim ili stečenim produženjem QT intervala;
- koji su trenutno na terapiji drugim lekovima za koje je poznato da dovode do produženja QT intervala, poput antiaritmika klase IA (hinidin i prokainamid) i klase III (dofetilid, amjodaron i sotalol), cisaprid i terfenadin, antipsihotici kao što je pimoqid, antidepresivi kao što je citalopram i fluorohinoloni kao što su moksifloksacin i levofloksacin;
- sa poremećajem elektrolita, naročito u slučaju hipokalemije i hipomagnezije;
- sa klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom.

Miastenija gravis

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

Streptokokne infekcije

Penicilin je obično prvi lek izbora pri lečenju faringitisa/tonzilitisa izazvanih sa *Streptococcus pyogenes*, kao i u profilaksi akutne reumatske groznice. Uopšteno, azitromicin je efikasan protiv streptokoka u orofarinksu, ali ne postoje podaci o efikasnosti azitromicina u prevenciji akutne reumatske groznice.

Pedijatrijska populacija

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

Bezbednost i efikasnost primene u prevenciji ili terapiji infekcija uzrokovanih *Mycobacterium Avium Complex* kod dece nije utvrđena.

Pomoćne supstance

Lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne treba da uzimaju ovaj lek.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po kapsuli, odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Antacidi: u farmakokinetičkoj studiji efekata istovremene primene antacida i azitromicina, nisu zabeležena bilo kakva dejstva na ukupnu biološku raspoloživost, iako su maksimalne koncentracije u serumu bile smanjene za oko 25%. Pacijenti kojima je propisana terapija azitromicinom i antacidima, ne smeju uzimati ove lekove istovremeno.

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

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

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

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

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

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

Ispitivanja farmakokinetičkih interakcija su sprovedena sa azitromicinom i sledećim lekovima za koje se zna da se metabolišu posredstvom citohroma P 450.

Atorvastatin: istovremena primena atorvastatina (10 mg dnevno) i azitromicina (500 mg dnevno) nije dovela do promene koncentracije atorvastatina u plazmi (na osnovu određivanja inhibicije HMG CoA-reduktaze). Ipak, u postmarketinškom praćenju zabeleženi su slučajevi rhabdmiolize kod pacijenata koji su uzimali azitromicin sa statinima.

Karbamazepin: u farmakokinetičkoj studiji interakcija, sprovedenoj na zdravim ispitanicima, azitromicin nije imao značajno dejstvo na koncentraciju karbamazepina ili njegovog aktivnog metabolita u plazmi.

Cimetidin: u farmakokinetičkoj studiji efekta pojedinačne doze cimetidina, primenjene 2 sata pre azitromicina, na farmakokinetiku azitromicina, nije zabeležena promena u farmakokinetici azitromicina.

Oralni kumarinski antikoagulansi: u ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, azitromicin nije doveo do promene antikoagulantnog dejstva pojedinačne doze varfarina od 15 mg kod zdravih ispitanika. Tokom postmarketinških ispitivanja, zabeleženi su slučajevi potenciranja antikoagulantnog dejstva nakon istovremene primene azitromicina i oralnih kumarinskih antikoagulanasa. Iako uzročno-posledična povezanost nije utvrđena, potrebno je razmotriti učestalije praćenje protrombinskog vremena kod pacijenata na istovremenoj terapiji azitromicinom i oralnim kumarinskim antikoagulanima.

Ciklosporin: u farmakokinetičkoj studiji sa zdravim ispitanicima, koji su primali azitromicin *per os* u dozi od 500 mg/dan tokom 3 dana, a zatim jednu dozu ciklosporina *per os* od 10 mg/kg, dokazano je da dolazi do značajnog povećanja vrednosti C_{max} i PIK_{0-5} ciklosporina. Zbog toga se preporučuje oprez prilikom razmatranja istovremene primene ova dva leka. Ukoliko je istovremena primena neophodna, potrebno je pratiti koncentracije ciklosporina u plazmi i u skladu sa tim prilagoditi dozu.

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

Flukonazol: istovremena primena pojedinačne doze azitromicina od 1200 mg nije uticala na farmakokinetiku pojedinačne doze flukonazola od 800 mg. Ukupna izloženost i poluvreme eliminacije azitromicina nisu bili promenjeni kod istovremene primene sa flukonazolom. Međutim, uočeno je klinički beznačajno smanjenje vrednosti C_{max} (18%) azitromicina.

Indinavir: istovremena primena pojedinačne doze azitromicina od 1200 mg nije imala statistički značajno dejstvo na farmakokinetiku indinavira primenjenog u pojedinačnoj dozi od 800 mg tri puta na dan, tokom 5 dana.

Metilprednizolon: u studiji farmakokinetičkih interakcija kod zdravih ispitanika, azitromicin nije imao značajno dejstvo na farmakokinetiku metilprednizolona.

Midazolam: kod zdravih ispitanika, istovremena primena azitromicina u dozi 500 mg/dan tokom 3 dana, nije uzrokovala klinički značajne promene u farmakokinetici i farmakodinamici pojedinačne doze midazolama od 15 mg.

Nelfinavir: istovremena primena azitromicina (1200 mg) i nelfinavira u stanju ravnoteže (750 mg tri puta dnevno), rezultirala je povećanjem koncentracije azitromicina u stanju ravnoteže. Nisu zabeležena klinički značajna neželjena dejstva i nije potrebno posebno prilagođavanje doze.

Rifabutin: istovremena primena azitromicina i rifabutina nije uticala na njihove koncentracije u serumu.

Neutropenija je zabeležena kod ispitanika koji su istovremeno 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 ispitanika muškog pola, nije bilo dokaza o uticaju azitromicina (500 mg dnevno tokom 3 dana) na vrednosti PIK i C_{max} sildenafila ili njegovog glavnog metabolita u krvi.

Terfenadin: u farmakokinetičkim studijama nisu pronađeni dokazi o interakcijama između azitromicina i terfenadina. Prijavljeni su retki slučajevi u kojima se mogućnost ovih interakcija nije mogla potpuno isključiti. Međutim, ne postoje specifični dokazi da je do takvih interakcija i došlo.

Teofilin: pri istovremenoj primeni azitromicina i teofilina, kod zdravih ispitanika, nema dokaza o klinički značajnim farmakokinetičkim interakcijama ova dva leka.

Triazolam: kod 14 zdravih ispitanika, istovremena primena azitromicina u dozi od 500 mg prvog dana i 250 mg azitromicina sa 0,125 mg triazolama drugog dana, nije značajno uticala na farmakokinetičke parametre triazolama u odnosu na istovremenu primenu triazolama i placeba.

Trimetoprim/sulfametoksazol: istovremena primena trimetoprima/sulfametoksazola DS (160 mg/800 mg) tokom 7 dana i azitromicina u dozi od 1200 mg, 7. dana, nije imala značajno dejstvo na maksimalne koncentracije, ukupnu izloženost ili urinarnu eliminaciju trimetoprima/sulfametoksazola. Koncentracije azitromicina u serumu su bile slične onima zabeleženim u drugim ispitivanjima.

Hidroksihlorohin: Azitromicin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji uzimaju lekove za koje je poznato da produžavaju QT interval sa potencijalom da izazovu srčanu aritmiju, npr. hidroksihlorohin.

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. Bezbednost primene azitromicina nije potvrđena s obzirom na primenu aktivne supstance tokom trudnoće. Dakle, azitromicin treba koristiti tokom trudnoće samo ako korist nadmašuje rizik.

Dojenje

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

Plodnost

U ispitivanjima plodnosti na pacovima zabeležene su smanjene stope trudnoće nakon primene azitromicina. Nije poznat značaj tih nalaza za ljude.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Moguć je razvoj neželjenih dejstava kao što su derilijum, halucinacije, vrtoglavica, somnolencija, sinkopa, konvulzije, koje mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli u nastavku 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 ($<1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

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

Sistem organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije			kandidijaza, vaginalna infekcija, pneumonija, gljivična infekcija, bakterijska infekcija, faringitis, gastroenteritis, poremećaji disanja, rinitis, oralna kandidijaza			pseudomembranozni kolitis (videti odeljak 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sistema			leukopenija, neutropenija, eozinofilija			trombocitopenija, hemolitička anemija
Poremećaji imunskog sistema			angioedem, preosetljivost			anafilaktička reakcija (videti odeljak 4.4)
Poremećaji metabolizma i ishrane			anoreksija			
Psihijatrijski poremećaji			nervoza, nesanica	agitacija		agresija, anksioznost, delirijum, halucinacije
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja	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 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 na elektrokardiogramu

						(videti odeljak 4.4)
Vaskularni poremećaji			naleti vrućine			hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			dispnea, epistaksa			
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja	povraćanje, bol u abdomenu, mučnina	konstipacija, gasovi, dispepsija, gastritis, disfagija, abdominalna distenzija, suva usta, podrigivanje (eruktacija), ulceracije u ustima, hipersekrecija pljuvačnih žlezda			pankreatitis, diskoloracija jezika
Hepatobilijarni poremećaji				poremećaj funkcije jetre, holestatska žutica		insuficijencija jetre (što retko rezultuje smrtnim ishodom) (videti odeljak 4.4), fulminantni hepatitis, nekroza jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip, svrab, urtikarija, dermatitis, suva koža, hiperhidroza	fotosenzitivna reakcija, akutna generalizovna egzantematozna pustuloza (AGEP)		<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			osteoartritis, mialgija, 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			edem, astenija, malaksalost, zamor, edem lica, bol u grudima,			

			pireksija, bol, periferni edem			
Ispitivanja		smanjen broj limfocita, povećan broj eozinofila, smanjene vrednosti bikarbonata u krvi, povećan broj bazofila, povećan broj monocita, povećan broj neutrofila	povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, povećane vrednosti alanin aminotransferaze, povećane vrednosti bilirubina u krvi, povećane vrednosti uree u krvi, povećane vrednosti kreatinina u krvi, neuobičajene vrednosti kalijuma u krvi, povećane vrednosti alkalne fosfataze, povećane vrednosti hlorida, povećane vrednosti glukoze, povećane vrednosti trombocita, smanjene vrednosti hematokrita, povećane vrednosti bikarbonata, neuobičajene vrednosti natrijuma			
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			post proceduralne komplikacije			

Neželjena dejstva koja mogu biti ili su verovatno povezana sa profilaksom i lečenjem infekcija uzrokovanih *Mycobacterium Avium Complex* zasnivaju se na podacima iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja. Ta neželjena dejstva se, bilo po vrsti ili po učestalosti, razlikuju od onih zabeleženih kod primene formulacija sa trenutnim ili produženim oslobađanjem:

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno
Poremećaji metabolizma i ishrane		anoreksija	
Poremećaji nervnog sistema		vertoglavica, glavobolja,	hipoestezija

		parestezija, disgeuzija,	
Poremećaji oka		oštećenje vida	
Poremećaji uha i labirinta		gluvoća	oštećenje sluha, tinitus
Kardiološki poremećaji			palpitacije
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja, bol u abdomenu, mučnina, gasovi, nelagodnost u abdomenu, meka stolica		
Hepatobilijarni poremećaji			hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, svrab	<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, fotosenzitivna reakcija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		artralgija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		zamor	astenija, malaksalost

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Neželjena dejstva koja su se javila pri dozama većim od preporučenih, bila su slična onim prilikom primene preporučenih doza. Uobičajeni simptomi predoziranja makrolidnim antibioticima uključuju reverzibilni gubitak sluha, tešku mučninu, povraćanje i dijareju. U slučaju predoziranja, ukoliko je potrebno, indikovana je primena medicinskog uglja i opšta simptomatska terapija, kao i suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski lekovi za sistemsku primenu, makrolidi

ATC šifra: J01FA10

Mehanizam dejstva

Azitromicin je antibiotik širokog spektra dejstva, prvi predstavnik nove grupe makrolidnih antibiotika zvane azalidi. Strukturu molekula čini pridodati atom azota laktonskom prstenu eritromicina A. Hemijsko ime azitromicina je 9-deoksi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A. Molekulska masa iznosi 749,0.

Mehanizam dejstva azitromicina se zasniva na inhibiciji sinteze bakterijskog proteina, vezivanjem za 50 S subjedinicu ribozoma i inhibicijom translokacije peptida.

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na azitromicin može biti inherentna ili stečena. Postoje tri osnovna mehanizma rezistencije bakterija: izmena na ciljnom mestu, izmena transporta antibiotika i modifikacija antibiotika.

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

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

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

* eritromicin - osetljivi soj.

Osetljivost

Prevalencija stečene rezistencije može da varira geografski i sa vremenom za odabrane vrste pa su poželjne lokalne informacije o otpornosti, naročito pri lečenju teških infekcija. Prema potrebi, stručni savet potrebno je potražiti kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da se korist leka u barem nekim vrstama infekcija dovodi u pitanje.

UGLAVNOM OSETLJIVI 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>
Drugi mikroorganizmi
<i>Chlamydia trachomatis</i>
SOJEVI KOD KOJIH STEČENA REZISTENCIJA MOŽE PREDSTAVLJATI PROBLEM
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicilin-intermedijarno rezistentan Penicilin-rezistentan
INHERENTNO REZISTENTNI MIKROORGANIZMI
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococci MRSA, MRSE*</i>
Anaerobni mikroorganizmi
Grupa <i>Bacteroides fragilis</i>

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

Nakon procene ispitivanja sprovedenih kod dece, primena azitromicina se ne preporučuje u terapiji malarije, ni kao monoterapija, ni u kombinaciji sa lekovima na bazi hlorohina ili artemisinina, budući da nije ustanovljeno bolje dejstvo u odnosu na antimalarijske lekove preporučene u lečenju nekomplikovane malarije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

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

Distribucija

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

Vezivanje za proteine u serumu varira u zavisnosti od koncentracije u plazmi i kreće se u rasponu od 12% pri 0,5 mikrograma/mL do 52% pri 0,05 mikrograma/mL seruma.

Srednja vrednost volumena distribucije azitromicina u stanju ravnoteže (VV_{ss}) je 31 L/kg.

Eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije iz plazme odražava poluvreme eliminacije iz tkiva i iznosi 2-4 dana.

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

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U ispitivanjima na životinjama, u kojima su primenjene doze azitromicina bile i do 40 puta veće od kliničkih doza, azitromicin je uzrokovao reverzibilnu fosfolipidozu, ali po pravilu nisu uočene toksikološke posledice s tim u vezi.

Azitromicin nije uzrokovao toksične reakcije kod pacijenata kada se davao u skladu sa preporukama.

Karcinogeni potencijal

Karcinogenost azitromicina nije ispitivana, s obzirom na predviđenu kratkotrajnu primenu kod ljudi i odsutnost znakova karcinogenog potencijala.

Mutageni potencijal

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

Reproduktivna toksičnost

Embriotoksičnost je ispitivana na miševima i pacovima. Nije zabeleženo teratogeno dejstvo azitromicina. Kod skotnih pacova, doze azitromicina od 100 i 200 mg/kg telesne mase/dnevno su dovele do smanjenog dobijanja na telesnoj masi i blagog usporavanja fetalne osifikacije. U perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti na pacovima, blaga retardacija fizičkog razvoja se javljala kao posledica doza azitromicina ≥ 50 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule

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

Sastav kapsule

- Želatin
- Titan-dioksid (E171) C.I. 77891
- Patent Blue V (E131) C.I. 42051

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/Aluminijumski blister sa 6 kapsula.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister i Uputstvo za lek.

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb
Vršac

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04797-22-001

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

Datum prve dozvole: 03.12.2007.

Datum poslednje obnove dozvole: 27.11.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2023.