

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

AZINOCIN
500 mg
film tableta
azitromicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 film tableta sadrži 500 mg azitromicina
(u obliku azitromicin dihidrata)
(Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.)

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bijele, duguljaste film tablete sa podionom linijom sa jedne strane.

Podiona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lijek lakše progutao, a ne za podjelu na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek **AZINOCIN** je indikovano u terapiji sljedećih infekcija ako se zna ili je vjerovatno da su one izazvane sa jednim ili više mikroorganizama osjetljivih na azitromicin (*vidjeti odjeljke 4.4.5.1.*):

- infekcije gornjih disajnih puteva: faringitis/tonzilitis; sinuzitis
- akutni otitis media
- infekcije donjih disajnih puteva: akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa, vanbolnički stečena pneumonija
- infekcija kože i mekih tkiva
- nekomplikovani uretritis/cervicitis izazvan bakterijom *Chlamydia trachomatis* ili *Neisseria gonorrhoeae* bakterijama (*sojevi otporni na većinu antibiotika*)

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

4.2. Doziranje i način primjene

Azitromicin se razlikuje od ostalih antibiotika zbog svog visokog afiniteta prema tkivu. Koncentracije u tkivu prelaze nivo u serumu do 50 puta, a vrijeme poluraspada u tkivu je 2 do 4 dana. Iz tog razloga postoji razlika u šemi doziranja između **AZINOCIN** film tableta u odnosu na druge antimikrobne supstance.

Doziranje

Odrasli, starije osobe, djeca i adolescenti sa tjelesnom masom većom od 45 kg

U liječenju infekcija gornjih i donjih disajnih puteva, akutni Otitis media, infekcija kože i mekih tkiva ukupna doza azitromicina iznosi 1500 mg, koji može da se uzima ili po trodnevnoj ili po petodnevnoj šemi terapije.

Trodnevna šema terapije

Tri dana se jednom dnevno uzima 500 mg azitromicina.

Petodnevna šema terapije

Petodnevna šema terapije može da se sprovede alternativno, pri čemu se prvog dana uzima 500mg azitromicina, a naredna 4 dana po pola **AZINOCIN** 500mg film tablete dnevno.

Kod liječenja upale pluća dovoljna je petodnevna šema terapije kako bi azitromicin djelovao. U većini slučajeva dovoljna je i trodnevna šema.

Kod nekomplikovanih genitalnih infekcija izazvanih bakterijom

- *Chlamydia trachomatis* doza je 1000 mg i ona se primjenjuje kao jedna doza.

- *Neisseria gonorrhoeae* preporučena doza iznosi 1.000 mg ili 2.000 mg azitromicina u kombinaciji sa 250mg ili 500mg ceftriaksona u skladu sa lokalnim smjericama za kliničko liječenje. Pacijenti koji su

alergični na penicilin i/ili cefalosporin potrebno je konsultacija ljekara u vezi sa smjernicama za liječenje.

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* (vidjeti odjeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Lijek AZINOCIN, film tableta, se može primjenjivati samo kod djece tjelesne 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 umjerenim oštećenjem bubrega (GFR 10 - 80 mL/min). Potreban je oprez pri primjeni lijeka AZINOCIN kod bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR <10 mL/min) (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem jetre:

Kod pacijenata sa lakim do umjerenim poremećajem rada jetre nije potrebno usklađivanje doze (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

Način primjene

Oralna primjena. Tablete se primjenjuju jednom dnevno. Tablete treba progutati cijele. Lijek se može primjenjivati nezavisno od obroka.

4.3. Kontraindikacije

AZINOCIN je kontraindikovan kod pacijenata preosjetljivih na azitromicin, drugi makrolidni ili ketolidni antibiotik, eritromicin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci (navedenih u odjeljaku 6.1).

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Oštećenje jetre

S obzirom da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, azitromicin treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa teškim oboljenjem jetre. Pri primjeni azitromicina prijavljeni su slučajevi fulminantnog hepatitisa koji potencijalno vodi do životno ugrožavajuće insuficijencije jetre (vidjeti odjeljak 4.8). Moguće je da su neki od ovih pacijenata već imali oboljenje jetre ili su uzimali neki drugi hepatotoksični lijek.

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. Primjenu azitromicina treba prekinuti ako se jave znaci poremećaja funkcije jetre.

Dečija hipertrofična stenoza pilorusa (IHPS)

Kod primjene azitromicina kod novorođenčadi (terapija prvih 42 dana nakon rođenja) javljali su se slučajevi hipertrofične stenoze pilorusa (IHPS). Roditeljima i njegovateljima se savjetuje da kontaktiraju ljekara ako dođe do povraćanja ili iritacije prilikom hranjenja.

Dijareja izazvana bakterijom Clostridium difficile

Kod primjene 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. Primjena antibiotika mijenja normalnu bakterijsku floru crijeva i može dovesti do pretjeranog 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 zahtijevati 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 mjeseca poslije primjene antibiotika.

Pseudomembranozni kolitis

Poslije primjene makrolidnih antibiotika javljali su se slučajevi pseudomembranoznog kolitisa. Zbog toga možemo kod pacijenata, kod kojih se nakon početka terapije ili otprilike tri nedjelje nakon terapije

javi proliv, da postavimo tu dijagnozu. Kod pseudomembranoznog kolitisa koji je izazvan AZINOCIN film tabletama kontraindikovni su antiperistaltici.

Superinfekcije

Kao i prilikom primjene bilo kog drugog antibakterijskog lijeka, neophodno je praćenje pojave superinfekcije uzrokovane neosjetljivim mikroorganizmima (uključujući gljivice). Kod superinfekcije može da bude preporučen prestanak terapije lijekom AZINOCIN i uvođenje adekvatnih mera.

Unakrsna rezistentnost

Zbog postojeće unakrsne rezistentnosti sa eritromicin-rezistentnim gram pozitivnim sojevima i većinom sojeva meticilin rezistentnih stafilokoka, AZINOCIN film tablete ne bi trebalo uzimati u takvim slučajevima. Treba obratiti pažnju na regionalnu rezistentnost na azitromicin i na druge antibiotike.

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (glomerularna filtracija < 10 mL/min), zabilježeno je povećanje sistemske raspoloživosti azitromicina za 33%. (vidjeti odjeljak 5.2).

Teške infekcije

AZINOCIN film tablete nije preporučljivo koristiti kod teških infekcija kod kojih je potrebno brzo uspostavljanje neophodne koncentracije antibiotika u krvotoku.

Dugoročna primjena

Ne postoje iskustva vezana za bezbjednost i djelotvornost kod dužeg perioda korišćenja azitromicina u navedenim oblastima djelovanja. Kod infekcija koje se ubrzo ponavljaju bilo bi dobro razmotriti korišćenje drugog antibiotika.

Faringitis/tonzilitis

Penicilin je obično lijek prvog izbora pri liječenju 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.

Sinusitis

Azitromicin često nije prvo sredstvo izbora u terapiji sinuzitisa.

Akutni Otitis media

Azitromicin često nije prvo sredstvo izbora u terapiji akutnog Otitis media.

Inficirane opekotine

Azitromicin nije indikovano kao sredstvo za terapiju inficiranih opekotina.

Seksualno prenosive bolesti

Kod seksualno prenosivih bolesti treba isključiti prateću infekciju bakterijom *Treponema pallidum*.

Neurološke i psihijatrijske bolesti

Azitromicin treba oprezno koristiti kod pacijenata sa neurološkim i psihijatrijskim bolestima.

Alergijske reakcije

Kao i pri upotrebi eritromicina i drugih makrolida, rijetko su zabilježene ozbiljne alergijske reakcije uključujući angioedem i anafilaksu (rijetko fatalne), kao i akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP), Stevens-Johnson-sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN, rijetko sa smrtnim ishodom), lijekom izazvan egzantem sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Neke od ovih reakcija izazvale su rekurentne simptome i zahtijevale su dužu opservaciju i liječenje. Kod alergijske reakcije potrebno je ukloniti lijek i uvesti adekvatnu terapiju. Treba imati na umu da kod prekida simptomatske terapije može doći do ponovnih simptoma alergije.

Ergot derivati i azitromicin

Istovremena primjena 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 primjenjivati (vidjeti odjeljak 4.5.).

Produženje QT intervala

Produžena srčana repolarizacija i QT interval, koji su udruženi sa rizikom od srčane aritmije i *torsades de pointes*, zabilježeni su tokom terapije makrolidima, uključujući i azitromicin (*vidjeti odjeljak 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 liječenja 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 (videti odjeljak 4.5.); 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 (*vidjeti odjeljak 4.8*).

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antacidi: U farmakokinetičkoj studiji efekata istovremene primjene antacida i azitromicina, nisu zabilježeni bilo kakvi efekti na ukupnu biološku raspoloživost, iako je maksimalna koncentracija u plazmi bila smanjena za 24%. Kod pacijenata kojima je propisana terapija azitromicinom i antacidima, ove lijekove ne treba primjenjivati istovremeno. Zbog toga ih treba uzimati u razmaku od 2 do 3 sata.

Cimetidin nema nikakav uticaj na brzinu i stepen apsorpcije azitromicina. Zbog toga, on može da se uzima istovremeno sa AZINOCIN film tabletama.

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

Derivati ergotamina: Iako do sada nisu izvršena nikakva odgovarajuća posmatranja, kod istovremene upotrebe AZINOCIN film tableta sa dihidroergotaminom ili nehidriranim ergot alkaloidima ne može da se isključi vazokonstriktorno dejstvo (poremećaj cirkulacije), posebno na prstima i palčevima. Radi sigurnosti ne treba ih koristiti istovremeno (*vidjeti odjeljak 4.4*).

Virostatici: Ne postoji dovoljno podataka o interakciji lijekova koji djeluju antiviralno kako bi mogla da se preporuči odgovarajuća doza. Ispitivane su sljedeće supstance:

Zidovudin: Pojedinačna doza od 1000 mg zidovudina i višestruka primjena 1200 mg ili 600 mg azitromicina je imala manje efekte na farmakokinetiku u plazmi ili bubrežnu eliminaciju zidovudina ili njegovog metabolita glukuronida. Međutim, primjena 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 (Dideoksinozin): Istovremena primjena 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 primjena azitromicina i rifabutina nije uticala na serumske koncentracije bilo koja od ova dva lijeka. Neutropenija je uočena kod ispitanika na istovremenoj terapiji azitromicina i rifabutina (*vidjeti odjeljak 4.8*).

Digoksin (P-gp supstrat) i kolkicin: Postoje podaci da istovremena primjena makrolidnih antibiotika, kao što je azitromicin, sa supstratima P-glikoproteina kao što je digoksin i kolkicin, dovodi do

povećanja nivoa P-gp supstrata u serumu. Treba imati na umu mogućnost povećanja koncentracije digoksina kod pacijenata na istovremenoj terapiji azitromicinom.

AZINOCIN 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. Sprovedene su farmakokinetičke studije azitromicina sa sljedećim lijekovima koji podliježu metabolizmu pod dejstvom citohroma P450 i koji nisu pokazali značajnu interakciju sa azitromicinom: atorvastatin, karbamazepin, efavirenz, flukonazol, indinavir, metilprednizolon, midazolam, sildenafil, triazolam, trimetoprim/sulfametoksazol. Potreban je oprez prilikom korišćenja ovih supstanci zajedno sa azitromicinom.

Atorvastatin: Istovremena primjena atorvastatina (10mg dnevno) i azitromicina (500mg dnevno) nije mijenjala 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.

Teofilin: Nema dokaza o klinički značajnoj farmakokinetičkoj interakciji pri istovremenoj primjeni azitromicina i teofilina kod zdravih dobrovoljaca. Pošto je opisana interakcija između teofilina i drugih makrolidnih antibiotika, treba obratiti pažnju na tipičnu pojavu povećanja nivoa teofilina u serumu kod istovremenog korišćenja azitromicina i teofilina.

Oralni antikoagulansi tipa kumarina: U studiji farmakokinetičke interakcije, azitromicin nije mijenjao antikoagulantne efekte varfarina primijenjenog u vidu pojedinačne doze od 15 mg kod zdravih dobrovoljaca. U post-marketingškom periodu dobijeni su izveštaji o pojačanom antikoagulantnom efektu nakon istovremene primjene azitromicina i oralnih antikoagulanasa tipa kumarina. Iako uzročna povezanost nije utvrđena, treba obratiti pažnju na praćenje protrombinskog vremena kada se azitromicin primjenjuje 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 prije razmatranja upotrebe ova dva lijeka istovremeno. Ako je istovremena primjena neophodna, potrebno je pratiti vrijednosti ciklosporina i u skladu sa tim korigovati dozu.

Terfenadin: U farmakokinetičkim studijama nisu pronađeni dokazi o interakciji između azitromicina i terfenadina. Prijavljeni su rijetki 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 kod istovremenog korišćenja azitromicina i terfenadina.

Drugi antibiotici

Potrebno je voditi računa o mogućoj paralelnoj rezistenciji azitromicina sa drugim makrolidnim antibioticima (npr. eritromicin), kao i linkomicin i klindamicin. Nije preporučljiva istovremena upotreba više antibiotika iz ove grupe.

Supstance koje produžavaju QT- interval

Azitromicin ne treba koristiti zajedno sa drugim supstancama koje produžavaju QT-interval (vidjeti odjeljak 4.4).

Nelfinavir: Istovremena primjena azitromicina (1200 mg) i nelfinavira u ravnotežnom stanju (750 mg tri puta dnevno) je dovela do porasta koncentracije azitromicina. Nisu uočene klinički značajne neželjene reakcije i nije bilo potrebno prilagođavanje doze.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

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

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 (vidjeti

odjeljak 5.3). S obzirom da se na osnovu reproduktivnih studija na životinjama ne može procijeniti efekat na ljude, azitromicin treba koristiti u trudnoći samo ukoliko je to krajnje neophodno.

Dojenje

Azitromicin se izlučuje u mlijeko ali nisu sprovedene adekvatne i dobro kontrolisane studije kojima bi se procijenila farmakokinetika azitromicina kod dojilja. Kod odojčeta može da dođe do osjetljivosti ili do iritacije crijevne flore i gljivične infekcije. Savetuje se prestanak dojenja tokom terapije i dva dana poslije terapije. Nakon toga se može nastaviti sa dojenjem.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Uopšteno, prema dosadašnjim iskustvima, azitromicin nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama. Moguće neželjene reakcije su izmijenjena sposobnost reagovanja koje mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (vidjeti odjeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

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

Najčešća neželjena dejstva u izveštavanju 13% pacijenata uključenih u kliničke studije su problemi gastrointestinalnog trakta.

Tabela 1

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

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Infekcije i parazitske bolesti			Kandidijaza, vaginalna infekcija, pneumonija, gljivična infekcija, bakterijska infekcija, faringitis, gastroenteritis, respiratorni poremećaji, rinitis, oralna kandidijaza			Pseudomembranozni kolitis (vidjeti odjeljak 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Leukopenija, neutropenija, eozinofilija			Trombocitopenija, hemolitička anemija
Poremećaji imunskog sistema			Angioedem, preosjetljivost			Anafilaktička reakcija (vidjeti odjeljak 4.4)
Poremećaji metabolizma i ishrane			Anoreksija			
Psihijatrijski poremećaji			Nervoza, nesanica	Agitacija		Agresivnost, anksioznost,

						delirijum, halucinacije
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja	Ošamućenost Somnolencija disgeuzija, parestezija,			Sinkopa, konvulzije, hipoestezija, psihomotorna hiperaktivnost, anosmija, ageuzija, parosmija, miastenija gravis (vidjeti odjeljak 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			Torsades de pointes (vidjeti odjeljak 4.4), aritmija (vidjeti odjeljak 4.4) uključujući ventrikularnu tahikardiju, produženje QT intervala (vidjeti odjeljak 4.4)
Vaskularni poremećaji			Napadi toplote			Hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Dispneja, epistaksa			
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Povraćanje ,abdominal ni bol, mučnina	Opstipacija, flatulencija, dispepsija, gastritis, disfagija, abdominalna distenzija, suvoća usta, eruktacija, ulceracije u ustima, hipersekreција salive mekca stolica			Pankreatitis, diskoloracija jezika
Hepatobilijarni poremećaji				Poremećaj funkcije jetre, holestatska žutica		Insuficijencija jetre (koja rijetko dovodi do smrti)fulminan tni hepatitis, hepatička nekroza
Poremećaji			Osip, svrab,	Fotosenziti		Stevens-

kože i potkožnog tkiva			urtikarija, dermatitis, suva koža, hiperhidroza	vna reakcija, akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (AGEP), Reakcija na lijekove sa eozinofilijom i sistemskim sindromima (DRESS Drug Reaction Eosinophila Systemic Syndrome)*		Johnson-ov sindrom, Toksična epidermalna nekroliza, eritema multiforme
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			Osteoartritis, mialgija, 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 mjestu primjene			Edem, astenija, malaksalost, slabost, otok lica, bol u grudima, povišena temperatura, bol, periferni edem			
Laboratorijska ispitivanja		Smanjenje broja limfocita, povišen broj eozinofila, smanjenje bikarbonata u krvi, povišenje broja bazofila, monocita, neutrofila	Povećanje AST i ALT, povećanje bilirubina, povećanje uree i kreatinina, poremećaj koncentracije kalijuma, povećanje alkalne fosfataze, povećanje hlorida, glukoze, povećanje broja trombocita,			
Povrede, trovanja i proceduralne			Post-proceduralne komplikacije			

komplikacije						
---------------------	--	--	--	--	--	--

*Učestalost neželjenih reakcija ocijenjena je uz pomoć „pravila trojke“

Tabela 2

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, od neželjenih efekata koji su prijavljeni za lijek koji se odmah oslobađa, odnosno koji ima produženo oslobađanje.

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Retko
Poremećaji metabolizma i ishrane		Anoreksija,	
Poremećaji nervnog sistema		Vrtoglavica 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 mjestu primene		Umor	Astenija, slabost

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Neželjena dejstva uočena pri dozama višim od preporučenih, bila su slična neželjenim dejstvima prilikom primjene normalnih doza. Uobičajeni simptomi predoziranja makrolidnim antibioticima uključuju reverzibilni gubitak sluha, jaku mučninu, povraćanje i dijareju. U slučaju predoziranja, ukoliko je potrebno, indikovana je primjena medicinskog uglja, opšte simptomatske terapije, kao i suportivnih mjera.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: 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-ribosomalnu subjedinicu, azitromicin inhibira translokaciju peptidnog lanca, što rezultira bakteriostatskim djelovanjem

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike

Za azitromicin odnos AUC/MIC, (Area Under Curve) / (minimalna inhibitorna koncentracija) je glavni PK/PD parametar koji je u najboljoj korelaciji sa efikasnošću azitromicina.

Mehanizam rezistencije:

Rezistentnost azitromicina može da se zasniva na sljedećim mehanizmima:

-efluks: rezistentnost može da se prouzrokuje povećanjem broja efluks pumpi u membrani citoplazme, gdje su pogođeni isključivo četrnaestočlani i petnaestočlani makrolidi (takozvani M-fenotip).

-Promjena ciljnog mjesta: metilacijom 23S-rRNS smanjen je afinitet ka mjestima vezivanja ribozoma čime dolazi do rezistentnosti prema makrolidima (M), linkozamidima (L) i streptograminima (S) grupe B (SB) (takozvani MLSB fenotip).

-enzimska inaktivacija makrolida je od sporednog kliničkog značaja. Kod M-fenotipa postoji potpuna unakrsna rezistentnost azitromicina sa klaritromicinom, eritromicinom, odnosno roksitromicinom. Kod MLSB fenotipa postoji dodatna unakrsna rezistentnost sa klindamicinom i streptograminom B. Sa šesnaestočlanim makrolidnim spiramicinom postoji parcijalna unakrsna rezistentnost.

Granične koncentracije

Testiranje azitromicina izvršeno je uobičajenim razblaživanjem.

Granične koncentracije osjetljivosti azitromicina za tipične bakterije:

Tabela 3

EUCAST (*European Committee on Antibacterial Susceptibility Testing*)

Uzročnik	Senzitivan	Rezistentan
Staphylococcus spp. ¹	≤1mg/l	>2mg/l
Streptococcus spp. (grupe A, B, C, G) ¹	≤0,25 mg/l	>0,5mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤0,25 mg/l	>0,5mg/l
Moraxella catarrhalis ¹	≤0,25 mg/l	>0,5mg/l
Neisseria gonorrhoeae ²	≤0,25 mg/l	>0,5mg/l

¹ Eritromicin se može primijeniti kao test supstanca za dokazivanje osjetljivosti na azitromicin.

² Granične vrijednosti odnose se na jednu dozu od 2g u mono terapiji.

Osjetljivost:

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 liječenju teških infekcija.

Ukoliko je potrebno, treba zatražiti savjet stručnjaka onda kada je lokalna prevalenca rezistencije takva da dovodi u pitanje korist primjene lijeka u liječenju nekih oblika infekcije.

Tabela 4

Prevalenca stečene rezistentnosti u Njemačkoj iz baze podataka u poslednjih 5 godina nacionalnih projekata i studija proučavanja rezistentnosti (stanje iz februara 2018.)

Uzročnici koji su obično osjetljivi

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

Mycobacterium avium⁰

Streptococcus pyogenes

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Haemophilus influenzae^s

Legionella pneumophila⁰

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Ostali mikroorganizmi

Chlamydia trachomatis

Chlamydia pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae

Vrste kod kojih stečena rezistencija može biti problem

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus aureus (Methicilin-osjetljiv)

Staphylococcus aureus (Methicilin rezistentan)+

Staphylococcus epidermis

Staphylococcus hemolyticus

Staphylococcus hominis

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae^Ω

Prirodno rezistentni mikroorganizmi

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

⁰ Prilikom objavljivanja tabele ne postoje nikakvi aktuelni podaci. U primarnoj literaturi, naučnoj literaturi i preporukama terapije, polazi se od osjetljivosti.

^{\$} Prirodna osjetljivost većine izolata nalazi se u srednjem rasponu

⁺ U najmanje jednoj regiji stopa rezistentnosti je preko 50%.

^Ω Kod izolovanih invazivnih bolesti stepen rezistentnosti je ispod 10%.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Resorpcija

Poslije oralne upotrebe maksimalne vrijednosti u plazmi se dostižu poslije 2 - 3 sata terminalno vrijeme poluraspada odgovara vremenu eliminacije iz tkiva od 2 do 4 dana.

Kod starijih pacijenata (>65 godina) pronađene su poslije petodnevne terapije neznatno veće AUC vrednosti nego kod osoba ispod 40 godina starosti. Klinički značaj je toliko mali da nije potrebno usklađivanje doze.

U eksperimentima sa životinjama primijećena je povećana koncentracija azitromicina u fagocitu, pri čemu u eksperimentalnim istraživanjima zbog aktivne fagocitoze nije oslobođena veća koncentracija nego kod nestimuliranih fagocita. Ovo je kod životinja dovelo do visoke koncentracije azitromicina na mjestu infekcije.

Nelinearnost

Studije ukazuju na nelinearnu farmakokinetiku azitromicina u terapijskim oblastima.

Distribucija

Oralno primijenjen 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 zabilježene koncentracije u plazmi) što ukazuje da se aktivna supstanca u velikoj mjeri vezuje u tkivima. U ciljnim tkivima kao što su pluća, krajnici i prostata, poslije jedne doze od 500mg, koncentracije prelaze MIC₉₀ za moguće patogene.

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. Srednji volumen distribucije u ravnotežnom stanju iznosio je 31,1l/kg.

Eliminacija

U studiji sa više doza kod 12 ispitanika koji su dnevno jedan sat dobijali infuziju od 500mg azitromicina (koncentracija:1mg/ml) u trajanju od 5 dana, za 24 sata je izlučena doza u urinu iznosila oko 11% poslije prve doze i 14% poslije pete doze. Ove vrijednosti su veće od zabilježenih nakon oralnog korišćenja azitromicina (u urinu izlučene količine 6% neizmijenjene). Otprilike 12% doze date intravenozno u roku od 3 dana je neizmijenjeno izlučeno, najveći dio u prvih 24 sata.

Naročito visoke koncentracije nepromijenjenog azitromicina prisutne su u humanoj žuči. Takođe je u žuči nađeno 10 metabolita, formiranih N- i O-demetilacijom, hidroksilacijom dezosamina i aglikonskog

prstena i cijepanjem konjugata klanidoze. Odgovarajuća istraživanja ukazuju na to da metaboliti azitromicina nisu značajni za antimikrobno dejstvo.

Farmakokinetičke/farmakodinamične veze

Kod pacijenata koji su ambulantno dobili pneumoniju i koji su dnevno jedan sat dobijali infuziju azitromicina od 500mg koncentracije 2mg/ml od 2 do 5 dana, vrijednosti su iznosile Cmax 3,63±1,60µg/ml, a AUC24 je iznosio 9,60±4,80µg/ml x h/ml. Kod kandidata koji su dobijali infuziju azitromicina od 500mg 3 sata koncentracije 1mg/ml, iznosile su srednje vrijednosti Cmax i AUC24 1,14±0,14µg/ml odnosno 8,03±0,86µg/ml.

Poremećaj rada bubrega

Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom sa brzinom glomerularne filtracije od 10 do 80ml/min, farmakokinetika je poslije jednokratnog davanja 1g azitromicina ostala nepromijenjena. Kod glomerularne filtracije <10ml/min postojale su statistički značajne razlike u odnosu na zdrave pacijente u vrijednostima AUC 0-120 (8,8µg x h/ml vs.11,7µg x h/ml), Cmax (1,0µg/ml vs.1,6µg/ml) i CLr (2,3ml/min/kg vs.0,2ml/min/kg).

Poremećaj rada jetre

Nema dokaza o značajnoj promjeni farmakokinetike azitromicina u seruma kod pacijenata sa lakim (Child-Pugh-klasa A) do umjerenim (Child-Pugh-klasa B) poremećajem rada jetre, u poređenju sa pacijentima sa normalnim radom jetre. Kod ovih pacijenata je oslobađanje azitromicina povećano u urinu, što je kompenzacija smanjenog hepatičkog izlučivanja.

Bioraspoloživost

Azitromicin se nakon oralnog uzimanja raspoređuje po cijelom tijelu, srednja bioraspoloživost iznosi oko 37%.

5.3. Neklinički podaci o bezbjednosti primjene

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

AZINOCIN nije uzrokovao toksične reakcije kod bolesnika kada se primjenjivao u skladu sa preporukama. Elektrofiziološka istraživanja su pokazala da azitromicin produžava QT-interval.

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

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

Nisu zabilježeni 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 tjelesne težine/dan dovele do slabijeg dobijanja na težini i blagog usporavanje fetalne osifikacije. U peri-/postnatalnim studijama na pacovima, pri primjeni doza ≥50 mg/kg/dan zabilježena je blaga retardacija fizičkog razvoja. U neonatalnim studijama pacovi i psi nisu pokazali visoku osjetljivost na azitromicin kao odrasle životinje odgovarajuće vrste.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis 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 primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Lijek se ne smije koristiti poslije isteka roka upotrebe označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Azinocin, 2 x 500 mg

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

Azinocin, 3 x 500 mg

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

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

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

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz lječarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

GALENICA a.d. Beograd, Batajnički drum b.b., Beograd, Republika Srbija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

EMS, S.A., Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proenca, Km 08, Chacara Assay, Hortolandia, Sao Paulo, Brazil

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

GALENICA d.o.o., Vidovdanska b.b., Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

AZINOCIN 2x500 mg, film tablete:04-07.3-1-10386/18 od 30.04.2020.

AZINOCIN 3x500 mg, film tablete:04-07.3-1-10387/18 od 30.04.2020.