

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Azibiot NEO 250 mg filmom obalené tablety
Azibiot NEO 500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Azibiot NEO 250 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg azitromycínu (vo forme dihydrátu azitromycínu).

Azibiot NEO 500 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg azitromycínu (vo forme dihydrátu azitromycínu).

Pomocná látka so známym účinkom

Azibiot NEO 250 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje do 0,5 mg sodíka.

Azibiot NEO 500 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje do 1 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

filmom obalená tableta

250 mg: Biele alebo takmer biele filmom obalené tablety v tvare kapsuly (dĺžka: 13,8-14,2 mm, šírka: 6,3-6,7 mm), s vyznačeným“S19“na jednej strane a čisté na druhej strane.

500 mg: Filmom obalené tablety sú biele alebo takmer biele, v tvare kapsuly (dĺžka: 16,7-17,3 mm, šírka: 8,2-8,8 mm.), s vyznačeným“S5“na jednej strane a s deliacou ryhou na druhej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Azibiot NEO je indikovaný na liečbu nasledujúcich bakteriálnych infekcií vyvolaných mikroorganizmami citlivými na azitromycín (pozri časti 4.4 a 5.1):

- akútna bakteriálna sinusitída (adekvátne diagnostikovaná),
- akútny bakteriálny zápal stredného ucha (otitis media) (adekvátne diagnostikovaný),
- faryngitída, tonzilitída,
- akútna exacerbácia chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikovaná),
- mierna až stredne závažná pneumónia získaná v komunite,

- infekcie kože a mäkkých tkanív miernej až strednej závažnosti, napr. folikulitída, celulitída, erysipel,
- nekomplikovaná uretritída a cervicitída, ktorých pôvodcom je *Chlamydia trachomatis*.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálny pokyn na vhodné používanie antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Azibiot NEO sa podáva ako jednorazová denná dávka. Dĺžka liečby rozličných infekčných ochorení je uvedená nižšie.

Deti a dospelí s telesnou hmotnosťou 45 kg alebo nad, dospelí a starší pacienti:

Celková dávka je 1 500 mg, podávaná po 500 mg jedenkrát denne po dobu 3 dní. Prípadne sa môže rovnaká celková dávka (1 500 mg) podávať po dobu 5 dní, a to 500 mg ako jednorazová dávka prvý deň a 250 mg jedenkrát denne 2 až 5 deň.

V prípade nekomplikovanej uretritídy a cervicitídy, ktorých pôvodcom je *Chlamydia trachomatis*, je dávka 1 000 mg ako jednorazová denná perorálna dávka.

Deti a dospelí s telesnou hmotnosťou pod 45 kg:

Azibiot NEO tablety nie sú vhodné pre pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 45 kg. Pre túto skupinu pacientov sú dostupné iné liekové formy.

Starší pacienti

Rovnaké dávkovanie ako u dospelých pacientov sa používa aj u starších ľudí. Pretože starší ľudia môžu byť pacienti so súčasnými proarytmickými stavmi, odporúča sa zvláštna opatnosť kvôli riziku rozvoja srdcovej arytmie a *torsades de pointes* (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (GFR 10–80 ml/min) (pozri časť 4.4).

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatnosť pri podávaní azitromycínu (GFR <10 ml/min) (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (Childova-Pughova trieda A alebo B). Keďže sa azitromycín metabolizuje v pečeni a vylučuje sa žľazou, u pacientov so závažným ochorením pečene sa má azitromycín užívať s opatnosťou. Neboli vykonané štúdie týkajúce sa liečby týchto pacientov azitromycínom (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú užiť s vodou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na azitromycín, erytromycín, iné makrolidové alebo ketolidové antibiotiká alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypersenzitivita

Podobne ako v prípade erytromycínu a iných makrolidov boli hlásené zriedkavé závažné alergické reakcie vrátane angioneurotického edému a anafylaxie (zriedkavo smrteľné), dermatologických reakcií vrátane akútnej generalizovanej exantémovej pustulózy (AGEP), Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) (zriedkavo fatálnej) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS – z angl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). Niektoré z týchto reakcií na azitromycín viedli k opakujúcim sa príznakom a vyžadovali dlhšie pozorovanie a liečbu.

Ak sa vyskytne alergická reakcia, liek sa má vysadiť a má sa začať s náležitou liečbou. Lekári si majú byť vedomí, že pri prerušení symptomatickej liečby sa môžu opätovne vyskytnúť alergické príznaky.

Hepatotoxicita

Keďže hlavnou cestou eliminácie azitromycínu je pečeň, azitromycín sa má užívať s opatrnosťou u pacientov so závažným ochorením pečene. Pri azitromycíne boli hlásené prípady fulminantnej hepatitídy potenciálne vedúcej k život ohrozujúcemu zlyhaniu pečene (pozri časť 4.8). Niektorí pacienti mohli mať ochorenie pečene alebo mohli užívať iné hepatotoxické lieky.

Boli zaznamenané poruchy funkcie pečene, hepatitída, cholestatická žltáčka, nekroza pečene a zlyhanie pečene, z ktorých niektoré boli fatálne.

Ak sa objavia prejavy a príznaky poruchy funkcie pečene, ako napr. rýchlo sa rozvíjajúca asténia spojená so žltáčkou, tmavo sfarbený moč, náchylnosť na krvácanie alebo hepatálna encefalopatia, majú sa ihneď vykonať testy/vyšetrenia činnosti pečene. Ak sa objaví porucha funkcie pečene, podávanie azitromycínu sa má ukončiť.

Infantilná hypertrofická pylorická stenóza (IHPS)

U novorodencov bola po použití azitromycínu (liečba až do 42 dní života) hlásená infantilná hypertrofická pylorická stenóza (IHPS). Rodičia a opatrovatelia majú byť informovaní, aby kontaktovali detského lekára, ak pri kŕmení dôjde k vracaniu alebo podráždenosti.

Deriváty námeľových alkaloidov

U pacientov užívajúcich deriváty námeľových alkaloidov vyvolalo súbežné podávanie niektorých makrolidových antibiotík ergotizmus. Neexistujú údaje týkajúce sa možnosti vzniku interakcie medzi derivátmi námeľových alkaloidov a azitromycínom. Avšak vzhľadom na teoretickú možnosť ergotizmu sa azitromycín a deriváty námeľových alkaloidov nemajú podávať súbežne.

Superinfekcia

Tak ako pri iných antibiotikách, odporúča sa sledovanie príznakov superinfekcie necitlivými mikroorganizmami, vrátane húb.

Hnačka súvisiaca s *Clostridioides difficile*

Hnačka súvisiaca s *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile* associated diarrhoea, CDAD) bola hlásená pri užívaní takmer všetkých antibakteriálnych liečiv, vrátane azitromycínu a jej rozsah závažnosti sa môže pohybovať od miernej hnačky po smrteľnú kolitídu. Liečba antibakteriálnymi liečivami mení fyziologickú flóru v hrubom čreve, čo vedie k premnoženiu *C. difficile*.

C. difficile produkuje toxíny A a B, ktoré prispievajú k rozvoju CDAD. Kmene *C. difficile*, ktoré produkujú hypertoxín, spôsobujú zvýšenú morbiditu a mortalitu, keďže tieto infekcie nemusia reagovať na antimikrobiálnu liečbu a môžu vyžadovať kolektómiu. U všetkých pacientov, u ktorých sa vyskytuje hnačka po užití antibiotík, sa musí vziať do úvahy CDAD. Je potrebná dôkladná anamnéza zdravotného stavu, pretože sa hlásilo, že CDAD sa objavuje počas dvoch mesiacov po podaní antimikrobiálnych liečiv.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (rýchlosť glomerulárnej filtrácie [GFR] 10–80 ml/min). U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR <10 ml/min) sa pozorovalo 33% zvýšenie systémovej expozície azitromycínu (pozri časť 5.2).

Predĺženie QT intervalu

Predĺženie fázy repolarizácie srdca a QT intervalu, ktoré zvyšujú riziko vzniku srdcovej arytmie a *torsades de pointes* sa pozorovali pri liečbe inými makrolidmi vrátane azitromycínu (pozri časť 4.8). Pretože nasledujúce situácie môžu viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnych arytmií (vrátane *torsades de pointes*), ktoré môžu spôsobiť zástavu srdca (môže byť fatálna), má sa azitromycín používať s opatrnosťou u pacientov so súčasnými proarytmickými stavmi (najmä ženy a starší pacienti), ako sú napr. pacienti:

- s kongenitálnym alebo zdokumentovaným predĺžením QT intervalu.
- súbežne liečení inými liečivami, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval ako sú antiarytmiká triedy IA (chinidín a prokaínamid) a triedy III (dofetilid, amiodarón a sotalol), cisaprid a terfenadín; antipsychotiká ako pimozid; antidepresíva ako citalopram; a fluórchinolóny ako moxifloxacin a levofloxacin; a chlórachín alebo hydroxychlórachín.
- s poruchou elektrolytovej rovnováhy, zvlášť v prípadoch hypokaliémie a hypomagneziémie.
- s klinicky relevantnou bradykardiou, srdcovou arytmiou alebo závažnou srdcovou nedostatočnosťou.
- starší pacienti: starší pacienti môžu byť náchylnejší na ovplyvnenie QT intervalu, súvisiace s liekom

Myasténia gravis

U pacientov liečených azitromycínom sa hlásili zhoršenia príznakov myasténie gravis a nový nástup myastenického syndrómu (pozri časť 4.8).

Streptokokové infekcie

Penicilín je zvyčajne liekom prvej voľby v liečbe faryngitídy/tonzilitídy spôsobenej *Streptococcus pyogenes* a tiež na profylaxiu akútnej reumatickej horúčky. Azitromycín je všeobecne účinný proti streptokokom orofarynxu, avšak k dispozícii nie sú žiadne údaje dokazujúce účinnosť azitromycínu v prevencii akútnej reumatickej horúčky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť pri prevencii alebo liečbe infekcií vyvolaných baktériou *Mycobacterium avium complex* (MAC) u detí nebola preukázaná.

Azitromycín nie je vhodný na liečbu závažných infekcií, kde je urýchlene potrebná vysoká koncentrácia antibiotika v krvi.

Pred predpísaním azitromycínu je potrebné zvážiť nasledujúce informácie:

Pri výbere azitromycínu na liečbu jednotlivých pacientov je potrebné vziať do úvahy vhodnosť použitia makrolidových antibiotík, na základe vhodnej diagnostiky zistiť bakteriálnu etiológiu infekcie v schválených indikáciách a prevalenciu rezistencie na azitromycín alebo iné makrolidy.

V oblastiach s vysokým výskytom rezistencie voči erytromycínu A je obzvlášť dôležité vziať do úvahy vývoj citlivosti na azitromycín a iné antibiotiká. Podobne ako v prípade iných makrolidov sa v niektorých európskych krajinách zaznamenal vysoký výskyt rezistencie *Streptococcus pneumoniae* voči azitromycínu (pozri časť 5.1). Toto sa má vziať do úvahy pri liečbe infekcií, ktoré spôsobuje *Streptococcus pneumoniae*.

Pri bakteriálnej faryngitíde sa použitie azitromycínu odporúča len v prípadoch, ak nie je možná

liečba prvej voľby s betalaktámovými antibiotikami.

Infekcie kože a mäkkých tkanív:

Hlavný pôvodca infekcií mäkkých tkanív, *Staphylococcus aureus*, je často rezistentný voči azitromycínu. Preto sa za podmienku pri liečbe infekcií mäkkých tkanív azitromycínom považuje testovanie citlivosti.

Infikované popáleniny:

Azitromycín nie je indikovaný na liečbu infikovaných popálenín.

Pohlavne prenosné choroby:

V prípade pohlavne prenosných chorôb sa má vylúčiť súbežne prebiehajúca infekcia spôsobená *T. pallidum*.

Neurologické alebo psychické poruchy:

Azitromycín sa má podávať s opatrnosťou pacientom s neurologickými alebo psychickými poruchami.

Sodík:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antacidá: Vo farmakokinetickej štúdii skúmajúcej účinky súbežného podávania antacid a azitromycínu sa nepozoroval žiaden vplyv na celkovú biologickú dostupnosť, aj keď maximálne plazmatické koncentrácie azitromycínu boli znížené o 25 %. Pacienti užívajúci azitromycín a antacidá nesmú tieto lieky užívať súčasne. Súbežné podávanie azitromycínu granulátu na perorálnu suspenziu s predĺženým uvoľňovaním a jednorazovej dávky 20 ml co-magaldroxu (kombinácia hydroxidu hlinitého a hydroxidu horečnatého) neovplyvnilo pomer a rozsah absorpcie azitromycínu. Azitromycín preto treba užívať 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po užití antacid.

Cetirizín: U zdravých dobrovoľníkov nevedlo súbežné podávanie 5-dňového režimu azitromycínu s 20 mg cetirizínu v rovnovážnom stave ku farmakokinetickej interakcii a k významným zmenám QT intervalu.

Didanozín (Dideoxyinozín): Nezdá sa, že by súbežné podávanie 1 200 mg azitromycínu/deň s 400 mg didanozínu/deň u 6 HIV-pozitívnych jedincov v porovnaní s placebom ovplyvňovalo farmakokinetiku didanozínu v rovnovážnom stave.

Digoxín a kolchicín: Bolo hlásené, že súbežné podávanie makrolidových antibiotík vrátane azitromycínu so substrátmi P-glykoproteínu ako je digoxín a kolchicín, viedlo k zvýšeniu sérových hladín substrátov P-glykoproteínu. Preto, ak sa azitromycín a substráty P-glykoproteínu ako je digoxín podávajú súbežne, má sa zvážiť možnosť zvýšenia sérových koncentrácií digoxínu. Je potrebné klinické monitorovanie a prípadné stanovenie hladiny digoxínu v sére počas liečby azitromycíniom a po jej ukončení.

Zidovudín: Jednorazové 1 000 mg dávky a viacnásobné 1 200 mg alebo 600 mg dávky azitromycínu mali malý vplyv na farmakokinetiku v plazme alebo na vylučovanie zidovudínu alebo jeho glukuronidového metabolitu obličkami. Podanie azitromycínu však zvýšilo koncentrácie fosforylovaného zidovudínu, klinicky aktívneho metabolitu, v mononukleárných bunkách periférnej krvi. Klinický význam tohto zistenia nie je objasnený, ale môže byť prínosom pre pacientov.

Azitromycín výrazne neinteraguje so systémom cytochrómu P 450 v pečeni. Nepredpokladá sa, že by dochádzalo k liekovým interakciám na úrovni farmakokinetiky, ako sa to pozorovalo pri erytromycíne a iných makrolidoch. Indukcia cytochrómom P450 v pečeni alebo inaktivácia prostredníctvom komplexu cytochróm-metabolit sa pri azitromycíne nevyskytuje.

Námel'ové alkaloidy: Z dôvodu teoretickej možnosti ergotizmu sa neodporúča súbežné užívanie azitromycínu s derivátmi námel'ových alkaloidov (pozri tiež časť 4.4).

Boli vykonané farmakokinetické štúdie s azitromycínom a nasledovnými liekmi, o ktorých je známe, že sa vo významnej miere metabolizujú cytochrómom P450.

Astemizol, alfentanil: Nie sú známe žiadne údaje týkajúce sa interakcií s astemizolom alebo alfentanilom. Pri súbežnom podávaní týchto liekov s azitromycínom sa odporúča opatrnosť vzhľadom na popísané zosilnenie účinku týchto liekov počas súbežného užívania s makrolidovým antibiotikom erytromycínom.

Atorvastatín: Súbežné podávanie atorvastatínu (10 mg denne) a azitromycínu (500 mg denne) nemenilo plazmatickú koncentráciu atorvastatínu (na základe testu inhibície HMG CoA-reduktázy). Avšak po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady rabdomyolýzy u pacientov, ktorí dostávali azitromycín so statínmi.

Karbamazepín: Vo farmakokinetickej interakčnej štúdii so zdravými dobrovoľníkmi sa nezistil žiadny významný účinok na hladiny karbamazepínu alebo jeho aktívneho metabolitu v plazme pacientov súbežne užívajúcich azitromycín.

Cisaprid: Cisaprid sa metabolizuje v pečeni prostredníctvom enzýmu CYP 3A4. Keďže makrolidy inhibujú tento enzým, súbežné podávanie cisapridu môže spôsobiť nárast predĺženia QT intervalu, komorové arytmie a *torsades de pointes*.

Cimetidín: Vo farmakokinetickej štúdii skúmajúcej účinky jednorazovej dávky cimetidínu podanej 2 hodiny pred azitromycínom na farmakokinetiku azitromycínu, sa nepozorovali zmeny vo farmakokinetike azitromycínu.

Perorálne antikoagulanciá kumarínového typu: Vo farmakokinetickej interakčnej štúdii azitromycín nenevil antikoagulačný účinok jednorazovej dávky 15 mg warfarínu podávanej zdravým dobrovoľníkom. Po uvedení lieku na trh sa po súbežnom podávaní azitromycínu a antikoagulancií kumarínového typu hlásilo zosilnenie antikoagulácie. Hoci sa kauzálny vzťah nepreukázal, má sa zväžiť frekvencia sledovania protrombínového času v prípade, kedy sa azitromycín používa u pacientov, ktorí užívajú antikoagulanciá kumarínového typu.

Cyklosporín: Vo farmakokinetickej štúdii so zdravými dobrovoľníkmi, ktorým sa perorálne podávala dávka 500 mg azitromycínu/deň počas 3 dní a potom jednorazová perorálna dávka 10 mg cyklosporínu/kg, sa zistilo, že konečná C_{max} a AUC_{0-5} boli výrazne zvýšené. Preto sa má postupovať s opatrnosťou pred zvažovaním súbežného podávania týchto liekov. Ak je kombinácia týchto liekov nevyhnutná, hladiny cyklosporínu sa majú sledovať a na základe toho sa má dávka upraviť.

Efavirenz: Súbežné podanie jednorazovej dávky 600 mg azitromycínu a 400 mg efavirenzu denne počas 7 dní nevedlo k žiadnym klinicky významným farmakokinetickým interakciám.

Flukonazol: Súbežné podanie jednorazovej dávky 1 200 mg azitromycínu nezmenilo farmakokinetiku jednorazovej dávky 800 mg flukonazolu. Celková expozícia a počas azitromycínu boli nezmenené pri súbežnom podávaní flukonazolu, avšak pozorovalo sa klinicky nevýznamné zníženie C_{max} (18 %) azitromycínu.

Indinavir: Súbežné podanie jednorazovej dávky 1 200 mg azitromycínu nemalo štatisticky významný vplyv na farmakokinetiku indinaviru podávaného v dávke 800 mg trikrát denne počas 5 dní.

Metylprednizolón: Vo farmakokinetickej interakčnej štúdiu u zdravých dobrovoľníkov azitromycín nemal významný vplyv na farmakokinetiku metylprednizolónu.

Midazolam: U zdravých dobrovoľníkov súbežné podávanie azitromycínu 500 mg denne počas 3 dní nespôsobilo klinicky významné zmeny vo farmakokinetike a farmakodynamike jednorazovej dávky 15 mg midazolamu.

Nelfinavir: Súbežné podávanie azitromycínu (1 200 mg) a nelfinaviru (750 mg 3-krát denne) v rovnovážnom stave viedlo k zvýšeniu koncentrácie azitromycínu. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné nežiaduce účinky a nie je potrebná úprava dávkovania.

Rifabutin: Súbežné podávanie azitromycínu a rifabutínu neovplyvnilo sérovú koncentráciu ani jedného z liečiv.

U pacientov liečených súbežne azitromycínom a rifabutínom sa pozorovala neutropénia. Aj keď neutropénia bola spojená s použitím rifabutínu, príčinný vzťah medzi kombináciou s azitromycínom a neutropéniou nebol preukázaný (pozri časť 4.8).

Sildenafil: U zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia nebol dokázaný účinok azitromycínu (500 mg denne počas 3 dní) na AUC a C_{max} , sildenafilu alebo jeho hlavných cirkulujúcich metabolitov.

Terfenadín: Farmakokinetické štúdie nezaznamenali žiadne dôkazy o interakcii medzi azitromycínom a terfenadínom. Vyskytlo sa len niekoľko zriedkavých prípadov, v ktorých sa možnosť uvedenej interakcie nedá úplne vylúčiť; neexistujú však konkrétne dôkazy o skutočnom výskyte takejto interakcie.

Teofylín: Neexistujú žiadne dôkazy o klinicky významných farmakokinetických interakciách, keď sa azitromycín a teofylín podávajú súbežne zdravým dobrovoľníkom. Keďže boli hlásené interakcie iných makrolidov s teofylínom, odporúča sa ostražitosť pri príznakoch, ktoré indikujú zvýšené hladiny teofylínu.

Triazolam: U 14 zdravých dobrovoľníkov, súbežné podávanie azitromycínu v dávke 500 mg v 1. deň a 250 mg na 2. deň súbežne s 0,125 mg triazolamu na 2. deň nemalo významný vplyv na farmakokinetické ukazovatele triazolamu v porovnaní s triazolamom a placebom.

Trimetoprim/sulfametoxazol: Súbežné podávanie trimetoprimu/sulfametoxazolu DS (160 mg/800 mg) počas 7 dní súbežne s azitromycínom 1 200 mg na 7. deň nemalo významný vplyv na maximálnu koncentráciu, celkovú expozíciu alebo vylučovanie obličkami trimetoprimu ani sulfametoxazolu. Koncentrácia azitromycínu v sére bola podobná ako v iných štúdiách.

Liečivá predlžujúce QT interval: Azitromycín sa nemá podávať súbežne s inými liečivami predlžujúcimi QT interval napr. hydroxychlorochín a chlorochín (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii adekvátne údaje o používaní azitromycínu u gravidných žien. V štúdiách reprodukčnej toxicity u zvierat sa zistilo, že azitromycín prechádza cez placentu, ale nepozorovali sa

žiadne teratogénne účinky (pozri časť 5.3). Bezpečnosť azitromycínu sa vzhľadom na použitie liečiva počas gravidity nepotvrdila. Z tohto dôvodu sa azitromycín má používať počas gravidity len vtedy, ak prínos preváži riziko.

Dojčenie

Bolo hlásené, že azitromycín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Obmedzené informácie dostupné z publikovanej literatúry naznačujú, že azitromycín je prítomný v ľudskom mlieku v odhadovanej najvyššej priemernej dennej dávke 0,1 až 0,7 mg/kg/deň. U dojčených detí sa nepozorovali žiadne závažné nežiaduce účinky azitromycínu. Pri rozhodnutí, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/nezačať liečbu azitromycínom sa má vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

V štúdiách fertility vykonávaných na potkanoch sa po podávaní azitromycínu pozorovala znížená miera gravidít. Význam tohto zistenia pre ľudí nie je známy.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neexistujú žiadne štúdie, ktoré by naznačovali, že azitromycín môže mať u pacienta vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na výskyt nežiaducich účinkov (pozri časť 4.8) však môže byť schopnosť reagovať zmenená a schopnosť aktívne sa zúčastňovať na cestnej premávke a obsluhovať stroje môže byť narušená.

4.8 Nežiaduce účinky

Nižšie uvedená tabuľka uvádza nežiaduce účinky zistené z klinických štúdií a zo sledovania po uvedení lieku na trh podľa tried orgánových systémov a frekvencie. Nežiaduce účinky zistené po uvedení lieku na trh sú uvedené kurzívou. Frekvencia výskytu je definovaná podľa nasledujúcej konvencie:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$);
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$);
- Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$);
- Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$);
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$);
- Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce účinky možno alebo pravdepodobne súvisiace s azitromycínom na základe skúseností z klinických štúdií a postmarketingových sledovaní:

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy			Kandidóza, vaginálne infekcie, pneumónia, plesňová infekcia, bakteriálna infekcia, faryngitída, gastroenteritída, ochorenie dýchacích ciest, rinitída, orálna		Pseudomembranána kolitída (pozri časť 4.4)

			kandidóza		
Poruchy krvi a lymfatického systému			Leukopénia, neutropénia, eozinofília		Trombocytopenia, hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému			Angioedém, hypersenzitivita		Anafylaktická reakcia (pozri časť 4.4)
Poruchy metabolizmu a výživy			Anorexia		
Psychické poruchy			Nervozita, insomnia	Agitovanosť	Agresivita, úzkosť, delírium, halucinácie
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy	Závraty, ospalosť, dysgeúzia, parestézia		Synkopa, kŕče, hypestézia, psychomotorická hyperaktivita, anosmia, ageúzia, parosmia, myasténia gravis (pozri časť 4.4)
Poruchy oka			Poruchy zraku		
Poruchy ucha a labyrintu			Poruchy ucha, vertigo		Porucha sluchu vrátane hluchoty a/alebo tinnitu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Palpitácie		Torsades de pointes (pozri časť 4.4), arytmia (pozri časť 4.4) vrátane ventrikulárnej tachykardie, predĺžený QT interval na zázname elektrokardiogramu (pozri časť 4.4)
Poruchy ciev			Návaly horúčavy		Hypotenzia
Poruchy dýchacej			Dyspnoe, epistaxis		

sústavy, hrudníka a mediastína					
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Vracanie, bolesť brucha, nevoľnosť	Zápcha, nadúvanie, dyspepsia, gastritída, dysfágia, distenzia brucha, sucho v ústach, grganie, vredy v ústach, hypersekrécia slín		Pankreatitída, zmena zafarbenia jazyka
Poruchy pečene a žlčových ciest				Abnormálna funkcia pečene, cholestatická žltáčka	Zlyhanie pečene (ktoré zriedkavo viedlo k smrti) (pozri časť 4.4), fulminantná hepatitída, nekróza pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Vyrážka, pruritus, žihľavka, dermatitída, suchá koža, hyperhidróza	Fotosenzitívna reakcia, akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP, acute generalised exanthematous pustolosis), lieková reakcia s eozinofiiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4.)	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Osteoartritída, myalgia, bolesť chrbta, bolesť krku		Artralgia
Poruchy obličiek a			Dysúria, obličková bolesť		Akútne zlyhanie

močových ciest					obličiek, intersticiálna nefritída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Metrorágia, porucha semenníkov		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Edém, asténia, malátnosť, únava, opuch tváre, bolesť na hrudníku, pyrexia, bolesť, periférny opuch		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Znížený počet lymfocytov, zvýšený počet eozinofilov, zníženie hladiny bikarbonátu v krvi, zvýšený počet bazofilov, zvýšený počet monocytov, zvýšený počet neutrofilov	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, abnormálna hladina draslíka v krvi, zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšená hladina chloridu, zvýšená hladina glukózy, zvýšená hladina krvných doštičiek, znížený hematokrit, zvýšená hladina bikarbonátu, abnormálna hladina sodíka		

Nežiaduce účinky možno alebo pravdepodobne súvisiace s profylaxiou a liečbou *Mycobacterium avium complex* na základe skúseností z klinických štúdií a post-marketingového sledovania. Tieto nežiaduce účinky sa líšia od tých, ktoré boli hlásené u foriem s okamžitým alebo predĺženým účinkom, a to buď v type reakcie alebo vo frekvencii jej výskytu:

	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1000 až < 1/100)
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia	
Poruchy nervového systému		Závraty, bolesť hlavy, parestézia, dysgeúzia	Hypestézia
Poruchy oka		Poruchy zraku	

Poruchy ucha a labyrintu		Hluchota	Porucha sluchu, tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Palpitácie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, bolesť brucha, nauzea, flatulencia, abdominálny diskomfort, riedka stolica		
Poruchy pečene a žlčových ciest			Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka Pruritus	Stevensov-Johnsonov syndróm, Fotosenzitívna reakcia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy		Artralgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava	Asténia, Nevolaľnosť

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli pri vyšších než odporúčaných dávkach, boli podobné ako nežiaduce účinky pozorované pri normálnych dávkach. Typické symptómy predávkovania makrolidovými antibiotikami zahŕňajú prechodnú stratu sluchu, silnú nevoľnosť, vracanie a hnačku.

Liečba

V prípade predávkovania, sú indikované všeobecné symptomatické a podporné opatrenia, ak je to potrebné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, makrolidy, ATC kód: J01FA10.

Mechanizmus účinku

Azibiot NEO je makrolidové antibiotikum, ktoré patrí do skupiny azalidov. Molekula vzniká pridaním atómu dusíka do laktónového kruhu erytromycínu A. Mechanizmus účinku azitromycínu spočíva v supresii syntézy bakteriálnych proteínov jeho väzbou na 50s ribozomálnu podjednotku, čím dochádza k inhibícii translokácie peptidov.

Farmakokinetické/farmakodynamické účinky

Pre azitromycín je AUC/MIC hlavný PK/PD parameter, najlepšie korelujúci s účinnosťou azitromycínu.

Mechanizmus rezistencie

Rezistencia gram-pozitívnych organizmov na makrolidy zvyčajne spočíva v zmene väzobného miesta. Rezistencia typu MLSB, ktorá môže byť konštitučná u stafylokokov alebo indukovaná v stafylokokoch alebo streptokokoch expozíciou nejakému makrolidu, je sprostredkovaná množstvom získaných génov (*erm* rodina) kodujúcich metylázy zamerané na peptidyl transferázy centra 23S ribozomálnej RNA.

Metylácia bráni väzbe antibiotík na ribozómy a vedie ku skríženej rezistencii na makrolidy (všetky makrolidy v prípade konštitučnej rezistencie), linkozamidy a streptogramíny typu B, nie však na streptogramíny typu A. Menej časté mechanizmy rezistencie zahŕňajú antimikrobiálnu degradáciu prostredníctvom inaktivujúcich enzýmov ako sú esterázy a aktívneho eflux antibiotika z baktérie.

Gram-negatívne organizmy môžu byť voči makrolidom prirodzene rezistentné kôli neschopnosti makrolidov efektívne penetrovať cez vonkajšiu bunkovú membránu. Makrolidy s lepšou schopnosťou penetrácie môžu byť proti niektorým gram-negatívnym organizmom účinné.

Gram-negatívne organizmy môžu tiež produkovať ribozomálnu metylázu alebo enzýmy inaktivujúce makrolidy.

Hraničné hodnoty citlivosti (breakpoints)

Hraničné hodnoty citlivosti typických bakteriálnych patogénov na azitromycín:
EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti)

Patogény	Hraničné hodnoty MIC (mg/l)	
	Citlivé (mg/l)	Rezistentné (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Skupina A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže v rôznych oblastiach a v priebehu rôznych období pre vybrané druhy líšiť a je vhodné mať lokálne údaje o rezistencii, a to najmä pri liečbe ťažkých infekcií. Je nevyhnutné konzultovať s odborníkmi v prípade, že lokálna prevalencia rezistencie je na takej úrovni, že použiteľnosť látky je najmä u niektorých druhov infekcií otázná.

Tabuľka citlivosti

Bežne citlivé druhy
Aeróbne Gram-pozitívne baktérie
<i>Mycobacterium avium</i> ^o <i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
Aeróbne Gram-negatívne baktérie
<i>Haemophilus influenzae</i> ^s <i>Moraxella catarrhalis</i> ^o <i>Neisseria gonorrhoeae</i>

Iné mikroorganizmy
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°] <i>Chlamydia trachomatis</i> [°] <i>Legionella</i> spp. [°] <i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
Druhy, u ktorých môže byť získaná rezistencia problém
Aeróbne Gram-pozitívne
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivé na meticilín) <i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentné voči meticilínu) ⁺ <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
Prirodzene rezistentné organizmy
Aeróbne Gram-negatívne baktérie
<i>Escherichia coli</i> . <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

[°] V čase zverejnenia nie sú dostupné aktuálne údaje. V základnej literatúre, štandardných prácach a usmerneniach o liečbe sa citlivosť predpokladá.

¹ Miera rezistencie v niektorých štúdiách $\geq 10\%$

[&] Druhy, ktoré vykazujú prirodzene strednú citlivosť (bez prítomnosti získaného mechanizmu rezistencie)

⁺ Miera rezistencie viac ako 50 % aspoň v jednej krajine EU

Pediatrická populácia

Po vyhodnotení štúdií vykonaných u detí sa použitie azitromycínu na liečbu malárie neodporúča, ani ako monoterapia, ani v kombinácii s liekmi na báze chlóróchínu alebo artemisinínu, pretože nebola dokázaná jeho neinferiorita v porovnaní s antimalarikami odporúčanými na liečbu nekomplikovanej malárie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Biologická dostupnosť po perorálnom podaní je približne 37 %. Maximálna koncentrácia v plazme sa dosiahne za 2-3 hodiny po užití lieku. Priemerná maximálna koncentrácia (C_{max}) po perorálnom podaní jednorazovej dávky 500 mg je približne 0,4 mikrogramov/l.

Distribúcia

Perorálne podaný azitromycín je z veľkej časti distribuovaný do celého tela. Farmakokinetické štúdie dokázali, že koncentrácia azitromycínu nameraná v tkanive je pozorovateľne vyššia (až 50-krát) ako koncentrácia nameraná v plazme, čo dokazuje, že látka sa silne viaže v tkanivách. Koncentrácia po podaní 500 mg tabliet azitromycínu v cieľových tkanivách, ako sú pľúca, tonzily a prostata, presahuje MIC_{90} potenciálnych patogénov.

V štúdiách vykonaných na zvieratách, boli pozorované vysoké koncentrácie azitromycínu vo fagocytoch. Taktiež sa zistilo, že počas aktívnej fagocytózy sa uvoľnia vyššie koncentrácie azitromycínu ako pri inaktívnej fagocytóze. Z tohto dôvodu boli pri štúdiách na zvieratách namerané vysoké koncentrácie azitromycínu v zápalových ložiskách.

Väzba na sérové proteíny sa odlišuje v závislosti od koncentrácie v plazme a je v rozmedzí od 12 % pri 0,5 mikrogramov/ml až do 52 % pri 0,05 mikrogramov/ml v sére. Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave (VV_{ss}) je 31,1 l/kg.

Biotransformácia a eliminácia

Terminálny plazmatický polčas eliminácie úzko zodpovedá tkanivovému polčasu eliminácie 2-4 dni. Približne 12 % intravenózne podanej dávky azitromycínu sa vylúči v nezmenenej forme močom v priebehu nasledujúcich troch dní. Vysoké koncentrácie azitromycínu v nezmenenej forme boli zistené hlavne v ľudskej žlči. V žlči bola taktiež zistená prítomnosť desiatich metabolitov, ktoré vznikli N- a O-demetyláciou, hydroxyláciou desozamínového a aglykónového kruhu a štiepením kladinózového konjugátu. Porovnaním výsledkov kvapalinovej chromatografie a mikrobiologických analýz sa preukázalo, že metabolity azitromycínu nie sú mikrobiologicky účinné.

Farmakokinetika v špeciálnych skupinách pacientov

Porucha funkcie obličiek

U jedincov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR 10–80 ml/min) sa v porovnaní s jedincami s fyziologickou funkciou obličiek (GFR > 80 ml/min) po podaní jednorazovej perorálnej dávky 1 g azitromycínu zvýšila priemerná C_{max} o 5,1 % a AUC_{0-120} o 4,2 %. U jedincov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa v porovnaní s jedincami s fyziologickou funkciou obličiek zvýšila priemerná C_{max} o 61 % a AUC_{0-120} o 35 %.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nedochádza v porovnaní s fyziologickou funkciou pečene k výraznej zmene sérovej farmakokinetiky azitromycínu. U týchto pacientov sa zvýšené vylučovanie azitromycínu močom zdá byť kompenzáciou zníženého vylučovania pečenu.

Starší pacienti

Farmakokinetika azitromycínu u starších mužov bola podobná ako u mladších dospelých; u starších žien sa však pozorovali vyššie maximálne koncentrácie (zvýšené o 30–50 %), nevyskytla sa však žiadna významná akumulácia.

U starších dobrovoľníkov (>65 rokov) sa po 5 dňoch liečby pozorovali mierne zvýšené hodnoty (29 %) AUC v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi (< 40 rokov). Tento nález však nie je klinicky významný, a preto nie je nutné upravovať dávkovanie.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika sa zisťovala u detí vo veku 4 mesiace až 15 rokov, ktoré užívali kapsuly, granulát alebo suspenziu. Pri dávkovaní azitromycínu 10 mg/kg v 1. deň, následne 5 mg/kg 2.–5. deň, sa pozorovali mierne nižšie hodnoty C_{max} ako u dospelých, 224 mikrogramov/l u dojčiat, batoliat a detí vo veku 0,6–5 rokov po 3 dňoch dávkovania a 383 mikrogramov/l u detí a dospievajúcich vo veku 6–15 rokov. Hodnota $t_{1/2}$ 36 hodín u starších detí a dospievajúcich bola v rámci rozmedzia očakávaného u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách na zvieratách, v ktorých sa podávali dávky 40-krát vyššie ako koncentrácie používané v klinickej praxi, sa pozorovalo, že azitromycín spôsobuje reverzibilnú fosfolipidózu, zvyčajne bez rozpoznateľných toxikologických následkov.

Elektrofyziológické výskumy preukázali, že azitromycín predlžuje QT interval.

Karcinogénny potenciál

Keďže liek je určený len pre krátkodobú liečbu, neboli uskutočnené dlhodobé štúdie na zvieratách, ktoré by zhodnotili karcinogénny potenciál. Príznaky svedčiace o karcinogénnej aktivite neboli pozorované ani v iných štúdiách.

Mutagénny potenciál

Na *in vivo* a *in vitro* testovacích modeloch nebol dokázaný potenciál pre génové a chromozómové mutácie.

Reprodukčná toxicita

V štúdiách kde sa sledoval embryotoxický účinok látky na myšiach a potkanoch, nebol pozorovaný teratogénny účinok. U potkanov, ktorým sa podával azitromycín v dávkach 100 a 200 mg/kg telesnej hmotnosti/deň, sa prejavila mierna retardácia fetálnej osifikácie a prírastku hmotnosti matky. V perinatálnych a postnatálnych štúdiách na potkanoch sa pri dávke 50 mg/kg/deň a viac pozorovala mierna retardácia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza (E 460)
predželatinovaný škrob (zemiakový škrob)
laurylsíran sodný
hypromelóza (E 464)
sodná soľ kroskarmelózy (E 468)
koloidný oxid kremičitý bezvodý (E 551)
stearát horečnatý (E 470b)

Filmový obal 250 mg filmom obalené tablety

hypromelóza 5cP (E 464)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 400

Filmový obal 500 mg filmom obalené tablety

makrogol a polyvinylalkohol vrúbľovaný, kopolymér
oxid titaničitý (E 171)
mastenec
glycerol-monokaprylokaprát
polyvinylalkohol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

250 mg

Blister (biely nepriehľadný PVC/PVdC-film, ALU-fólia): 4 a 6 filmom obalených tabliet v škatuľke.

500 mg

Blister (biely nepriehľadný PVC/PVdC-film, ALU-fólia): 2, 3 a 30 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0183/14-S

15/0184/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. máj 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. august 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2022

Podrobné o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).