

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sumamed
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 250 mg azitromycínu vo forme dihydrátu azitromycínu.

Pomocná látka so známym účinkom:
Obsahuje sodík. (Pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

tvrdá kapsula
Nepriehľadné tvrdé želatínové kapsuly. Telo kapsuly je svetlomodré a vrchnák je modrý. Obsah kapsuly je biely až slabo žltý kryštalický prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sumamed je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií, o ktorých je známe alebo je pravdepodobné, že sú vyvolané jedným alebo viacerými citlivými mikroorganizmami (pozri časť 5.1):

- Infekcie horných dýchacích ciest zahŕňajúce faryngitídu/tonzilitídu, sinusitídu a otitis media.
- Infekcie dolných dýchacích ciest zahŕňajúce bronchitídu a v komunite získanú pneumóniu.
- Infekcie kože a mäkkých tkanív zahŕňajúce erythema migrans (prvé štádium Lymskej boreliózy),
- eryzipel, impetigo a sekundárnu pyodermiu.
- Pohlavne prenosné ochorenia: nekomplikované genitálne infekcie vyvolané *Chlamydia trachomatis*.
- Gastrické a duodenálne infekcie spôsobené *Helicobacter pylori*.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenie týkajúce sa vhodného používania antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí, vrátane starších pacientov a detí s hmotnosťou vyššou ako 45 kg

Na liečbu infekcií horných a dolných dýchacích ciest a infekcií kože a mäkkých tkanív (okrem erythema migrans) je celková dávka azitromycínu 1500 mg, ktorá sa má užívať počas doby troch dní (500 mg jedenkrát denne).

Na liečbu erythema migrans je celková dávka azitromycínu 3 g podávaná nasledovne: 1 g (štyri kapsuly v jednorazovej dávke) prvý deň a ďalej 500 mg (dve kapsuly) jedenkrát denne od druhého do piateho dňa.

Na liečbu nekomplikovaných genitálnych infekcií vyvolaných *Chlamydia trachomatis* je dávka 1000 mg podávaná v jednej perorálnej dávke (štyri kapsuly v jednorazovej dávke).

Na liečbu gastrických a duodenálnych infekcií spôsobených *Helicobacter pylori* sa podáva dávka 1 g denne v kombinácii s antisekrečnými a inými liekmi, podľa rozhodnutia lekára.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov sa používa rovnaké dávkovanie ako u dospelých. Keďže starší pacienti môžu byť pacientmi s trvalým sklonom k arytmiám, odporúča sa opatrnosť vzhľadom na riziko vzniku srdcovej arytmie a *torsades de pointes* (pozri časť 4.4).

Zlyhanie obličiek

U pacientov s mierne poškodenou funkciou obličiek (klírens kreatinínu > 40 ml/min) nie je potrebná úprava dávky. U pacientov s klírensom kreatinínu < 40 ml/min neboli vykonané žiadne štúdie. Preto je potrebná opatrnosť pri podávaní azitromycínu týmto pacientom.

Zlyhanie pečene

Pretože azitromycín je metabolizovaný v pečeni a vylučuje sa žlčou, liek sa nemá podávať pacientom so závažným ochorením pečene. Neboli vykonané štúdie týkajúce sa liečby týchto pacientov azitromycínom.

Spôsob podávania

Sumamed kapsuly sa užívajú v jednorazovej dennej dávke. Kapsuly sa majú prehltnúť vcelku. Sumamed kapsuly sa majú podávať najmenej jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypersenzitivita

Tak, ako po erytromycíne a po ostatných makrolidoch, boli hlásené zriedkavé závažné alergické reakcie vrátane angioedému a anafylaxie (zriedkavo smrteľné), závažné kožné nežiaduce reakcie vrátane akútnej generalizovanej exantémovej pustulózy (AGEP). Niektoré z týchto reakcií po azitromycíne viedli k rekurentnej symptomatológii a vyžadovali dlhšie obdobie sledovania a liečby.

Hepatotoxicita

Vzhľadom na to, že hlavnou cestou vylučovania azitromycínu je pečeň, u pacientov so závažným ochorením pečene sa musí azitromycín podávať s opatrnosťou. Pri užívaní azitromycínu boli hlásené prípady fulminantnej hepatitídy potenciálne vedúcej k život ohrozujúcemu zlyhaniu pečene (pozri časť 4.8). Niektorí z týchto pacientov mohli mať v minulosti ochorenie pečene alebo mohli užívať iné lieky s hepatotoxickým účinkom.

V prípade prejavov a príznakov poruchy funkcie pečene, akými môže byť náhly vznik telesnej slabosti spojenej so žltackou, tmavým močom, sklonom ku krvácaniu alebo hepatálnej encefalopatie sa musia okamžite urobiť testy funkcie pečene. Ak sa preukáže porucha funkcie pečene, azitromycín sa musí prestať užívať.

Deriváty námeľových alkaloidov

U pacientov, ktorí užívali deriváty námeľových alkaloidov súbežne s niektorými makrolidovými antibiotikami, boli zaznamenané prípady ergotizmu. K dispozícii nie sú údaje o možnej interakcii medzi námeľom a azitromycínom. Z dôvodu teoretickej možnosti ergotizmu sa azitromycín nesmie podávať súbežne s derivátmi ergotamínu.

Superinfekcia

Tak ako u iných antibiotík, odporúča sa sledovať výskyt prejavov superinfekcie organizmami, ktoré nie sú citlivé na liečbu, vrátane húb.

Hnačka súvisiaca s *Clostridioides difficile*

Pri užívaní takmer všetkých antibiotík, vrátane azitromycínu, boli hlásené hnačky vyvolané baktériou *Clostridioides difficile* (CDAD). Stupeň závažnosti môže byť od miernych hnačiek až po smrteľnú kolitídu. Liečba antibiotikami mení normálnu črevnú flóru a má za následok nadmerný rast *C. difficile*.

C. difficile tvorí toxíny A a B, ktoré napomáhajú rozvoju CDAD. Hypertoxín produkovaný kmeňmi *C. difficile* zvyšuje morbiditu a mortalitu vzhľadom na to, že tieto infekcie môžu byť odolné na liečbu antibiotikami a môžu vyžadovať kolektómiu. U všetkých pacientov, u ktorých sa po užívaní antibiotík objaví hnačka, je treba myslieť na CDAD. Dôležitá je najmä podrobná anamnéza, keďže výskyt CDAD sa hlásil viac ako 2 mesiace po skončení užívania antibiotík.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou renálnych funkcií (GFR <10 ml/min) sa pozoroval 33% nárast systémovej expozície azitromycínom (pozri časť 5.2).

Predĺženie QT intervalu

Pri liečbe inými makrolidmi vrátane azitromycínu sa pozorovalo predĺženie kardiálnej repolarizácie a QT intervalu, čo sa dáva do súvisu s rizikom vzniku srdcových arytmií a *Torsades de pointes* (pozri časť 4.8). Keďže nasledujúce situácie môžu viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnych arytmií (vrátane *torsades de pointes*), ktoré môžu spôsobiť zastavenie srdca, azitromycín sa má používať s opatrnosťou u pacientov so trvalými proarytmogénnymi sklonmi (najmä ženy a starší pacienti), ako sú napr. pacienti:

- s kongenitálnym alebo zdokumentovaným predĺžením QT intervalu.
- súbežne dostávajúci liečbu 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 moxifloxacín a levofloxacín; a hydroxychlorochín alebo chlorochín,
- s poruchou elektrolytovej rovnováhy, zvlášť v prípadoch hypokaliémie a hypomagneziémie.
- s klinicky relevantnou bradykardiou, srdcovou arytmiou a ťažkou srdcovou nedostatočnosťou.

Myasténia gravis

U pacientov liečených azitromycínom bolo hlásené zhoršenie príznakov myasténie gravis a novovzniknutý myastenický syndróm (pozri časť 4.8).

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

Pomocné látky so známym účinkom

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Antacidá: Pri študovaní účinku súbežne podávaných antacid na farmakokinetiku azitromycínu neboli celkovo pozorované zmeny v biologickej dostupnosti, i keď vrcholové koncentrácie azitromycínu merané v plazme klesli o 30%. U pacientov, ktorí súbežne užívajú azitromycín a antacidá, sa lieky nemajú užívať súbežne. Azitromycín sa má užiť najmenej 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po podaní antacida.

Cetirizín: U zdravých dobrovoľníkov nevedlo súbežné podávanie 5-dňového režimu azitromycínu s 20 mg cetirizínu pri ustálenej hladine ku farmakokinetickej interakcii, ani k významným zmenám QT intervalu.

Didanozín: Súbežné podávanie 1200 mg azitromycínu/deň so 400 mg didanozínu/deň u 6 HIV-pozitívnych jedincov neovplyvnilo farmakokinetiku ustálenej hladiny didanozínu v porovnaní s placebom.

Digoxín a kolchicín (substráty P-gp): Pri súbežnom podaní makrolidových antibiotík, vrátane azitromycínu, so substrátmi P-glykoproteínu ako digoxín a kolchicín sa hlásilo zvýšenie sérových hladín substrátu P-glykoproteínu. Preto ak sa azitromycín a substráty P-gp ako digoxín podávajú súbežne, má sa zväziť možnosť zvýšených sérových koncentrácií substrátu.

Zidovudín: Jednorazové dávky 1000 mg azitromycínu a viacnásobné dávky 1 200 mg alebo 600 mg azitromycínu mali malý vplyv na plazmatickú farmakokinetiku alebo vylučovanie zidovudínu alebo jeho glukuronidových metabolitov močom. Podávanie azitromycínu ale zvyšovalo koncentrácie fosforylovaného zidovudínu, klinicky aktívneho metabolitu, v mononukleárných bunkách v periférnej cirkulácii. Klinická významnosť týchto nálezov nie je jasná, ale môže byť prínosom pre pacientov.

Azitromycín výrazne neinteraguje so systémom cytochrómu P450 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.

Ergotamín: Kombinované podávanie ergotamínu a azitromycínu môže teoreticky viesť k ergotizmu, a preto sa ich súbežné užívanie neodporúča (pozri časť 4.4).

Vykonal sa farmakokinetické štúdie medzi azitromycínom a nasledujúcimi liekmi, o ktorých je známe, že sú vo významnej miere metabolizované prostredníctvom cytochrómu P450.

Atorvastatín: Súbežné užívanie atorvastatínu (10 mg denne) a azitromycínu (500 mg denne) nezmenilo plazmatické koncentrácie atorvastatínu (na základe skúšky na inhibíciu HMG-CoA reductázy). Po uvedení lieku na trh boli však hlásené prípady rabdomyolýzy u pacientov dostávajúcich azitromycín so statínmi.

Karbamazepín: Vo farmakokinetickej interakčnej štúdiu u zdravých dobrovoľníkov sa nepozoroval žiadny významný účinok na plazmatické koncentrácie karbamazepínu alebo jeho aktívnych metabolitov u pacientov užívajúcich súbežne azitromycín.

Cimetidín: Vo farmakokinetickej štúdiu skúmajúcej účinky jednotlivej dávky cimetidínu, podanej 2 hodiny pred azitromycínom, na farmakokinetiku azitromycínu sa nepozorovala žiadna zmena vo farmakokinetike azitromycínu.

Perorálne antikoagulanciá kumarínového typu: Vo farmakokinetickej interakčnej štúdiu azitromycín nenechal antikoagulačný účinok jednorazovej dávky 15 mg warfarínu podávanej zdravým dobrovoľníkom. Po uvedení lieku na trh sa po súbežnom užívaní azitromycínu a perorálnych antikoagulancií kumarínového typu hlásilo zosilnenie antikoagulačného účinku. Hoci sa kauzálny vzťah nepreukázal, má sa zväziť zvýšená frekvencia sledovania protrombínového času (PT-INR-

medzinárodný normalizovaný pomer) v prípade, že sa azitromycín používa u pacientov, ktorí užívajú perorálne antikoagulanciá kumarínového typu.

Cyklosporín: Vo farmakokintetickej interakčnej štúdií so zdravými dobrovoľníkmi, ktorí užívali perorálne denne 500 mg azitromycínu počas 3 dní a následne perorálnu jednorazovú dávku 10 mg/kg cyklosporínu, boli zaznamenané výrazne zvýšené hodnoty C_{\max} a AUC_{0-5} pre cyklosporín. Z tohto dôvodu je potrebné dôkladne zvážiť súbežné podanie týchto liečiv. Ak je kombinovaná liečba odôvodnená, koncentrácie cyklosporínu majú byť starostlivo monitorované a podľa toho sa má upraviť dávka.

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 1200 mg azitromycínu nezmenilo farmakokinetiku jednorazovej dávky 800 mg flukonazolu. Celková expozícia a polčas azitromycínu sa nezmenili súbežným podaním flukonazolu, avšak pozorovalo sa klinicky nevýznamné zníženie C_{\max} (18 %) azitromycínu.

Indinavir: Súbežné podanie jednorazovej dávky 1200 mg azitromycínu nemalo žiadny štatisticky významný účinok na farmakokinetiku indinaviru podaného v dávke 800 mg trikrát denne počas 5 dní.

Metylprednizolón: Vo farmakokinetickej interakčnej štúdií vykonanej u zdravých dobrovoľníkov nemal azitromycín žiadny významný účinok na farmakokinetiku metylprednizolónu.

Midazolam: U zdravých dobrovoľníkov nespôsobilo súbežné podávanie 500 mg azitromycínu/deň počas 3 dní klinicky významné zmeny vo farmakokinetike a farmakodynamike midazolamu podaného v jednorazovej dávke 15 mg.

Nelfinavir: Súbežné užívanie azitromycínu (1200 mg) a nelfinaviru v rovnovážnom stave (750 mg trikrát denne) viedlo k zvýšeným koncentráciám azitromycínu. Neboli pozorované žiadne klinicky významné nežiaduce účinky a nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Rifabutín: Súbežné podávanie azitromycínu s rifabutínom neovplyvnilo sérové koncentrácie niektorého z liekov. U pacientov užívajúcich súbežne azitromycín a rifabutín bola pozorovaná neutropénia. Aj keď bola neutropénia spájaná s užívaním rifabutínu, priama súvislosť so súbežným podávaním s azitromycínom sa nepreukázala (pozri časť 4.8).

Sildenafil: U zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia neexistuje žiadny dôkaz o účinku azitromycínu (500 mg denne počas 3 dní) na AUC a C_{\max} sildenafilu alebo jeho hlavného cirkulujúceho metabolitu.

Terfenadín: Vo farmakokinetických štúdiách neboli hlásené žiadne interakcie medzi azitromycínom a terfenadínom. V zriedkavých prípadoch nebolo možné úplne vylúčiť možnosť takejto interakcie. Avšak nebol žiadny špecifický dôkaz o výskyte takejto interakcie.

Teofylín: U zdravých dobrovoľníkov, ktorí užívali azitromycín súbežne s teofylínom, azitromycín neovplyvňoval farmakokinetiku teofylínu.

Triazolam: U 14 zdravých dobrovoľníkov nemalo súbežné podávanie 500 mg azitromycínu v prvý deň a 250 mg na druhý deň s 0,125 mg triazolamu na druhý deň žiadny výrazný účinok na akúkoľvek farmakokinetickú premennú triazolamu v porovnaní s triazolamom a placebom.

Trimetoprim/sulfametoxazol: Súbežné podávanie trimetoprimu/sulfametoxazolu DS (160 mg/800 mg) počas 7 dní s 1200 mg azitromycínu v siedmy deň nemalo žiadny významný vplyv na maximálne koncentrácie, celkovú expozíciu alebo vylučovanie trimetoprimu alebo sulfametoxazolu močom. Sérové koncentrácie azitromycínu boli podobné tým, ktoré sa zaznamenali v iných štúdiách.

Liečivá ktoré predlžujú QT interval

Azitromycín sa nemá užívať súbežne s inými liečivami, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval s potenciálom vyvolať srdcovú arytmiu, napr. hydroxychlorochín a chlórachín (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití azitromycínu u gravidných žien. V reprodukčných štúdiách toxicity na zvieratách sa preukázalo, že azitromycín prechádza placentou, ale nepozorovali sa žiadne teratogénne účinky. Bezpečnosť azitromycínu nebola potvrdená, pokiaľ ide o použitie liečiva počas gravidity. Azitromycín sa má preto používať počas gravidity len v prípade, že prínos liečby preváži jej riziká.

Dojčenie

Bolo hlásené, že azitromycín sa vylučuje do ľudského mlieka, ale neexistujú žiadne adekvátne a dobre kontrolované klinické štúdie u dojčiacich žien, ktoré by charakterizovali farmakokinetiku vylučovania azitromycínu do ľudského mlieka.

Fertilita

V štúdiách fertility vykonaných na potkanoch sa zaznamenala po podaní azitromycínu znížená miera gravidity. Význam tohto zistenia pre ľudí nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie 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. Počas užívania azitromycínu sa zaznamenali závraty a poruchy zraku, ktoré môžu zhoršiť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. (pozri časť 4.8)

4.8 Nežiaduce účinky

Nižšie sú uvedené nežiaduce účinky identifikované počas klinického skúšania a po uvedení lieku na trh podľa tried orgánových systémov a frekvencie. Nežiaduce účinky identifikované po uvedení lieku na trh sú uvedené kurzívou.

Frekvencie v rámci skupín sú definované použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy

Menej časté: kandidóza, vaginálna infekcia, pneumónia, plesňové infekcie, bakteriálne infekcie, faryngitída, gastroenteritída, respiračné poruchy, rinitída, kandidóza v ústach

Neznáme: *pseudomembranózna kolitída* (pozri časť 4.4)

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: leukopénia, neutropénia, eozinofília

Neznáme: *trombocytopénia, hemolytická anémia*

Poruchy imunitného systému

Menej časté: angioedém, precitlivosť

Neznáme: *anafylaktická reakcia* (pozri časť 4.4)

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: anorexia

Psychické poruchy

Menej časté: nervozita, insomniá
Zriedkavé: agitácia
Neznáme: *agresivita, úzkosť, delírium, halucinácie*

Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy
Menej časté: závrat, somnolencia, dysgeúzia, parestézia
Neznáme: *synkopa, konvulzie, hypestézia, psychomotorická hyperaktivita, anosmia, ageúzia, parosmia, myasténia gravis* (pozri časť 4.4)

Poruchy oka

Menej časté: poruchy videnia

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: poruchy ucha, vertigo
Neznáme: poruchy sluchu vrátane hluchoty a/alebo tinnitu

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: palpitácie
Neznáme: *torsades de pointes a arytmia* (pozri časť 4.4) vrátane ventrikulárnej tachykardie, predĺženie QT na elektrokardiograme (pozri časť 4.4)

Poruchy ciev

Menej časté: návaly horúčavy
Neznáme: *hypotenzia*

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: dyspnoe, epistaxa

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: hnačka
Časté: vracanie, bolesť brucha, nauzea
Menej časté: zápcha, flatulencia, dyspepsia, gastritída, dysfágia, abdominálna distenzia, suchosť v ústach, eruktácia, vredy v ústach, hypersekrecia slín
Neznáme: *pankreatitída, zmena farby jazyka*

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: abnormálne hodnoty testov pečeňových funkcií, cholestatická žltacka
Neznáme: *zlyhanie pečene (ktoré v zriedkavých prípadoch viedlo k smrti)* (pozri časť 4.4), *fulminantná hepatitída, nekróza pečene*

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: vyrážka, pruritus, urtikária, dermatitída, suchá koža, hyperhidróza
Zriedkavé: fotosenzitívna reakcia, *akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP, acute generalised exanthematous pustulosis)*
Neznáme: *Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS)*

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: osteoartritída, myalgia, bolesť chrbta, bolesť krku
Neznáme: artralgia

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: dyzúria, bolesť obličiek
Neznáme: *intersticiálna nefritída a akútne renálne zlyhanie*

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: metrorágia, testikulárna porucha

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: edém, asténia, nevoľnosť, únava, edém tváre, bolesť na hrudi, pyrexia, bolesť, periférny edém

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Časté: znížený počet lymfocytov, zvýšený počet eozinofilov, znížená hladina bikarbonátu v krvi, zvýšená hladina bazofilov, zvýšená hladina monocytov, zvýšená hladina neutrofilov
Menej časté: 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 alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšená hladina chloridov v krvi, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšený počet krvných doštičiek, znížená hladina hematokritu, zvýšená hladina bikarbonátu, abnormálna hladina sodíka

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

Menej časté: postprocedurálne komplikácie

Nežiaduce reakcie možno alebo pravdepodobne súvisiace s profylaxiou a liečbou *Mycobacterium avium complex* založenými na skúsenostiach z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh. Tieto nežiaduce reakcie sa líšia od nežiaducich reakcií, ktoré sa hlásili pre liekové formy s okamžitým alebo predĺženým uvoľňovaním, a to buď typom alebo frekvenciou:

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: anorexia

Poruchy nervového systému

Časté: závrat, bolesť hlavy, parestézia, dysgeúzia
Menej časté: hypestézia

Poruchy oka

Časté: poškodenie zraku

Poruchy ucha a labyrintu

Časté: hluchota
Menej časté: poškodenie sluchu, tinnitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: palpácie

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: hnačka, bolesť brucha, nauzea, flatulencia, abdominálny diskomfort, riedka stolica

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: hepatitída

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: vyrážka, pruritus
Menej časté: Stevenson-Johnsonov syndróm, fotosenzitívna reakcia

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: artralgia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: únava

Menej časté: asténia, nevoľnosť

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

Nežiaduce účinky, ktoré je možné pozorovať po podaní dávok presahujúcich odporúčané dávky, boli podobné tým, ktoré sa vyskytujú po podaní bežných dávok. V prípade predávkovania je indikované podávanie aktívneho uhlia a všeobecná symptomatická liečba, ako aj opatrenia na podporu životných funkcií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Všeobecné vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Azitromycín je makrolidové antibiotikum patriace do skupiny azalidov. Molekula je zostavená pridaním atómu dusíka k laktónovému kruhu erytromycínu A. Chemický názov azitromycínu je 9-deoxy-9a-aza-9a-metyl-9a-homoerytromycín A. Molekulová hmotnosť je 749,0.

Mechanizmus účinku azitromycínu je založený na supresii syntézy bakteriálneho proteínu prostredníctvom väzby na ribozomálnu podjednotku 50S a inhibícii translokácie peptidu.

Mechanizmus rezistencie

Rezistencia na azitromycín môže byť základná alebo získaná. Existujú tri hlavné mechanizmy rezistencie baktérií: zmena cieľového miesta, zmena transportu antibiotika a modifikácia antibiotika.

U kmeňa *Streptococcus pneumoniae*, beta-hemolytického streptokoku skupiny A, *Enterococcus faecalis* a *Staphylococcus aureus*, vrátane meticilín rezistentného *S. aureus* (MRSA) existuje úplná skřížená rezistencia na erytromycín, azitromycín, iné makrolidy a linkozamidy.

Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty citlivosti na azitromycín u typických patogénov sú:

podľa Národného výboru pre klinické laboratórne normy (NCCLS):

- citlivé ≤ 2 mg/l, rezistentné ≥ 8 mg/l
- *Haemophilus* spp.: citlivé ≤ 4 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* a *Streptococcus pyogenes*:
citlivé $\leq 0,5$ mg/l; rezistentné ≥ 2 mg/l

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie pre vybrané druhy môže kolísat v závislosti od geografickej polohy a času a lokálna informácia o rezistencii je potrebná predovšetkým pri liečbe závažných infekcií. Ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečby je prinajmenšom u niektorých typov infekcií sporná, je potrebné sa poradiť s odborníkom.

Tab.1 Antibakteriálne spektrum azitromycínu

Druhy zvyčajne citlivé
Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy
<i>Staphylococcus aureus</i>
Citlivý na meticilín
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Citlivý na penicilín
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Anaeróbne mikroorganizmy
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyriomonas spp.</i>
Ďalšie mikroorganizmy
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Druhy, pre ktoré môže byť problémom získaná rezistencia
Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Intermediárna rezistencia na penicilín
Rezistentný na penicilín
Primárne rezistentné organizmy
Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy
<i>Enterococcus faecalis</i>
Staphylococci MRSA, MRSE*
Anaeróbne mikroorganizmy
Skupina <i>Bacteroides fragilis</i>

* Stafylokoky rezistentné na meticilín majú veľmi vysokú prevalenciu získanej rezistencie na makrolidy a sú sem zaradené, pretože sú zriedkavo citlivé na azitromycín.

Tab.2 *In vitro* citlivosť intracelulárnych a iných patogénov na azitromycín

Mikroorganizmus	MIC ₉₀ (mg/l)
<i>Borrelia burgdorferi</i>	0,015
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0,06 – 0,125
<i>Chlamydia psittaci</i>	0,125
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0,125
<i>Legionella pneumophila</i>	2,0
<i>Listeria monocitogenes</i>	2,0
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	≤ 0,01
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	2,0

Pediatrická populácia

Po vyhodnotení štúdií vykonaných u detí, sa použitie azitromycínu neodporúča na liečbu malárie ani v monoterapii, ani v kombinácii s liekmi obsahujúcimi chlóróchín alebo artemisinín, keďže nebola dokázaná jeho non-inferiorita v porovnaní s antimalarikami odporúčanými na liečbu nekomplikovanej malárie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Biologická dostupnosť po perorálnom podaní je približne 37 %. Vrcholové koncentrácie v plazme sa dosiahnu v priebehu 2 - 3 hodín po užití lieku.

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.

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

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.

V štúdiách na zvieratách boli zistené 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.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách na zvieratách, v ktorých sa podávali dávky 40-krát vyššie ako klinická terapeutická dávka, vyvolal azitromycín reverzibilnú fosfolipidózu, ale ako obvykle, v súvislosti s ňou neboli pozorované žiadne toxikologické následky. Nezistilo sa, že by azitromycín pri odporúčanom dávkovaní vyvolával u pacientov toxické reakcie.

Karcinogénny potenciál

Pretože azitromycín je určený len na krátkodobú liečbu, neboli uskutočnené dlhodobé štúdie na zvieratách, ktoré by zhodnotili karcinogénny potenciál. Karcinogénna aktivita nebola zaznamenaná.

Mutagénny potenciál

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

Reprodukčná toxicita

V štúdiách na zvieratách, v ktorých sa sledoval embryotoxický účinok látky, teratogénny účinok nebol pozorovaný u myši a potkanov. 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 plodu. 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

Obsah kapsuly:

mikrokryštalická celulóza

laurylsíran sodný
stearát horečnatý
Telo kapsuly:
želatína
oxid titaničitý (E171)
indigokarmín (E132)
oxid siričitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/ PVDC//Al fólia) v papierovej škatuľke; 6 kapsúl v blistri.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Teslova 26
821 02 Bratislava, Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0226/90-C/S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. október 1990
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. december 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

December 2022