

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Azithromycin Sandoz 250 mg filmom obalené tablety

Azithromycin Sandoz 500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg azitromycínu (ako dihydrát).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 3,08 mg laktózy (ako monohydrát).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg azitromycínu (ako dihydrát).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 6,16 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

250 mg filmom obalené tablety:

Biela až sivobiela, podlhovastá, filmom obalená tableta s dĺžkou približne 14,0 mm, šírkou 7,0 mm a hrúbkou 4,55 mm, hladká na oboch stranách.

500 mg filmom obalené tablety:

Biela až sivobiela, podlhovastá, filmom obalená tableta s dĺžkou približne 18,7 mm, šírkou 8,7 mm a hrúbkou 6,45 mm, hlbokou deliacou ryhou na jednej strane a s deliacou ryhou na druhej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Azithromycin Sandoz sa môže použiť na liečbu nasledujúcich infekcií spôsobených mikroorganizmami citlivými na azitromycín (pozri časti 4.4 a 5.1):

- akútna bakteriálna sinusitída (adekvátne diagnostikovaná)
- akútny bakteriálny zápal stredného ucha (adekvátne diagnostikovaný)
- faryngitída, tonzilitída
- akútna exacerbácia chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikovaná)
- mierna až stredne závažná pneumónia získaná v komunite
- infekcie kože a mäkkých tkanív
- nekomplikovaná uretritída a cervicitída, ktorých pôvodcom je *Chlamydia trachomatis*.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálny pokyn o správnom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Pri liečbe nekomplikovanej uretritídy a cervicitídy, ktorých pôvodcom je *Chlamydia trachomatis*, sa podáva jednorazová denná dávka 1 000 mg perorálne.

Pre všetky ostatné indikácie sa dávka 1 500 mg podáva po 500 mg denne počas troch za sebou nasledujúcich dní. Alternatívou je podanie rovnakej celkovej dávky (1 500 mg) počas piatich dní, a to 500 mg prvý deň a 250 mg druhý až piaty deň.

Starší ľudia

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 opatrnosť kvôli riziku rozvoja srdcovej arytmie a *torsades de pointes* (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Tablety Azithromycínu Sandoz sa majú podávať len deťom, ktoré vážia viac ako 45 kg, kedy možno použiť rovnaké dávky ako u dospelých. U detí, ktoré vážia menej ako 45 kg, sa môžu použiť iné liekové formy azitromycínu, napr. suspenzie.

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).

Pacienti s poruchou funkcie pečene: U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Azithromycin Sandoz sa má podávať v jednorazovej dennej dávke. Tablety sa môžu užívať s jedlom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, erytromycín, ktorékoľvek makrolidové alebo ketolidové antibiotiká, laktózu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť

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), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) (zriedkavo smrteľnej) a liekovej reakcie s eozinofiliou a so systémovými príznakmi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). Niektoré z týchto reakcií na azitromycín viedli k opakujúcim sa príznakom a vyžadovali si 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 symptómy.

Hepatotoxicita

Keďže azitromycín sa eliminuje hlavne v pečeni, azitromycín sa má užívať s opatnosťou u pacientov so závažným ochorením pečene. Pri azitromycíne boli hlásené prípady fulminantnej hepatitídy potenciálne vedúcej k život ohrozujúcemu zlyhávaniu pečene (pozri časť 4.8). Niektorí pacienti mohli mať ochorenie pečene alebo mohli užívať iné hepatotoxické lieky.

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.

Boli zaznamenané poruchy funkcie pečene, hepatitída, cholestatická žltáčka, nekróza pečene a zlyhanie pečene, z ktorých niektoré boli fatálne. Ak sa objavia prejavy a príznaky hepatitídy, liečbu azitromycínom je potrebné okamžite ukončiť.

Infantilná hypertrofická pylorická stenóza (IHPS)

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

Pseudomembranózna kolitída

Po použití makrolidových antibiotík bola hlásená pseudomembranózna kolitída. Preto je potrebné túto diagnózu zvážiť u pacientov, u ktorých sa objaví hnačka po začatí liečby azitromycínom.

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 (pozri časť 4.5).

Skrížená rezistencia

Medzi azitromycínom a inými makrolidmi (erytromycín, klaritromycín, roxitromycín), linkozamidmi a streptogramínom B (MLSB fenotyp) existuje skrížená rezistencia. Súbežné používanie viacerých liekov z rovnakej alebo príbuznej skupiny antibakteriálnych látok sa neodporúča.

Kardiovaskulárne udalosti

Počas liečby makrolidmi, vrátane azitromycínu, bola pozorovaná predĺžená repolarizácia srdca a interval QT, čo znamená riziko vzniku srdcovej arytmie 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 je potrebné používať s opatnosťou u pacientov so súčasnými proarytmickými stavmi (najmä ženy a starší ľudia), ako sú napr. pacienti:

- s vrodeným alebo zdokumentovaným predĺžením intervalu QT.
- 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 moxifloxacín a levofloxacín.
- s poruchou elektrolytovej rovnováhy, zvlášť v prípadoch hypokaliémie a hypomagneziémie
- s klinicky relevantnou bradykardiou, srdcovou arytmiou a závažnou srdcovou insuficienciou.

Epidemiologické štúdie skúmajúce riziko nežiaducich kardiovaskulárnych účinkov v spojitosti s užívaním makrolidov priniesli rôzne výsledky. Niektoré pozorovacie štúdie však zistili zriedkavé krátkodobé riziko arytmie, infarktu myokardu a kardiovaskulárnej mortality spojené s užívaním makrolidov vrátane azitromycínu. Pri predpisovaní azitromycínu je potrebné zohľadnenie týchto zistení vyvážiť prínosmi liečby.

Hnačka súvisiaca s *Clostridoides difficile*

Hnačka súvisiaca s *Clostridoides difficile* (*Clostridoides 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 hypertextoxín, 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. V prípade CDAD sú kontraindikované lieky na potlačenie peristaltiky.

Myasténia gravis

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

Pediatrická populácia

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

Pred predpísaním azitromycínu je potrebné zvážiť nasledujúce informácie:

Závažné infekcie

Filmom obalené tablety azitromycínu nie sú vhodné na liečbu závažných infekcií, kde je urýchlene potrebná vysoká koncentrácia antibiotika v krvi.

Azitromycín nie je liekom prvej voľby pri empirickej liečbe infekcií v oblastiach, kde prevalencia rezistentných izolátov je 10 % alebo viac (pozri časť 5.1).

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* (> 30 %) voči azitromycínu (pozri časť 5.1). Toto sa má vziať do úvahy pri liečbe infekcií, ktoré spôsobuje *Streptococcus pneumoniae*.

Faryngitída/tonzilitída

Azitromycín nie je liekom prvej voľby v liečbe faryngitídy a tonzilitídy, ktorú spôsobuje *Streptococcus pyogenes*. Pre tieto prípady a na profylaxiu akútnej reumatickej horúčky je liečbou prvej voľby penicilín.

Sinusitída

Azitromycín často nie je liekom prvej voľby v liečbe sinusitídy.

Akútny zápal stredného ucha

Azitromycín často nie je liekom prvej voľby v liečbe akútneho zápalu stredného ucha.

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 opatnosťou pacientom s neurologickými a psychickými poruchami.

Superinfekcia

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

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 10 ml/min) sa pozorovalo 33 % zvýšenie systémovej expozície azitromycínu (pozri časť 5.2).

Azithromycin Sandoz obsahuje laktózu a sodík

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na azitromycín

Antacidá

Vo farmakokinetickej štúdii sledujúcej účinky súbežného podávania antacid a azitromycínu sa nepozoroval žiadny vplyv na celkovú biologickú dostupnosť, aj keď sa maximálne sérové koncentrácie znížili o 24 %. U pacientov užívajúcich azitromycín aj antacidá sa lieky nesmú užívať súčasne, ale v intervale približne 2 hodín.

Súbežné podávanie azitromycínu granulátu na perorálnu suspenziu s predĺženým uvoľňovaním a jednorazovej dávky 20 ml lieku obsahujúceho kombináciu hydroxidu hlinitého a hydroxidu horečnatého neovplyvnilo rýchlosť a rozsah absorpcie azitromycínu.

Efavirenz

Súbežné podávanie jednorazovej dávky 600 mg azitromycínu a 400 mg efavirenzú denne počas 7 dní nevedlo ku klinicky významným farmakokinetickým interakciám.

Flukonazol

Súbežné podávanie jednorazovej dávky 1 200 mg azitromycínu nezmenilo farmakokinetiku jednorazovej dávky 800 mg flukonazolu. Celková expozícia a polčas azitromycínu sa pri súbežnom podaní flukonazolu nezmenili, pozorovalo sa však klinicky nevýznamné zníženie C_{max} (18 %) azitromycínu.

Nelfinavir

Súbežné podávanie azitromycínu (1 200 mg) a nelfinaviru v rovnovážnom stave (750 mg trikrát denne) spôsobilo zvýšenie koncentrácií azitromycínu. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné nežiaduce účinky a nebola potrebná úprava dávky.

Rifabutín

Súbežné podávanie azitromycínu a rifabutínu neovplyvnilo sérové koncentrácie žiadneho z liečiv. Neutropénia sa pozorovala u jedincov súbežne liečených azitromycínom a rifabutínom. Aj keď sa

neutropénia spájala s užívaním rifabutínu, nebola potvrdená kauzálna súvislosť s užívaním kombinácie s azitromycínom (pozri časť 4.8).

Terfenadín

Farmakokinetické štúdie nehlásili žiadne dôkazy interakcie medzi azitromycínom a terfenadínom. Hlásili sa zriedkavé prípady, kedy sa možnosť takejto interakcie nemohla úplne vylúčiť, avšak k dispozícii nebol presný dôkaz, že sa takáto interakcia objavila.

Cimetidín

Vo farmakokinetickej štúdiu sledujúcej účinky jednorazovej dávky cimetidínu, ktorá sa podávala 2 hodiny pred azitromycínom, na farmakokinetiku azitromycínu, sa nepozorovali zmeny vo farmakokinetike azitromycínu.

Účinok azitromycínu na iné lieky

Deriváty námelových alkaloidov

Z dôvodu teoretickej možnosti ergotizmu sa neodporúča súbežné užívanie azitromycínu s derivátmi námelových alkaloidov (pozri časť 4.4).

Digoxín a kolchicín (substráty P-gp)

Bolo hlásené, že súbežné podávanie makrolidových antibiotík vrátane azitromycínu so substrátmi P-glykoproteínu, akými sú digoxín a kolchicín, viedlo k zvýšeným hladinám substrátu P-glykoproteínu v sére. Preto, ak sa azitromycín a substráty P-glykoproteínu, ako digoxín, podávajú súbežne, má sa brať do úvahy možnosť zvýšených koncentrácií substrátu v sére.

Perorálne antikoagulačné 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 podávaní azitromycínu a antikoagulačiami kumarínového typu hlásilo zosilnenie antikoagulácie. Hoci sa kauzálny vzťah nepreukázal, má sa zvážiť frekvencia sledovania protrombínového času v prípade, kedy sa azitromycín používa u pacientov, ktorí užívajú antikoagulačné kumarínového typu.

Cyklosporín

Vo farmakokinetickej štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi, ktorým sa perorálne podávala dávka 500 mg azitromycínu/deň počas 3 dní a potom jednorazová perorálna dávka 10 mg/kg cyklosporínu, 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.

Teofylín

Nie je k dispozícii dôkaz o klinicky významnej farmakokinetickej interakcii v prípade, kedy sa zdravým dobrovoľníkom súbežne podáva azitromycín a teofylín. Keďže boli hlásené interakcie iných makrolidov s teofylínom, odporúča sa venovať pozornosť prejavom, ktoré poukazujú na zvýšenie hladín teofylínu.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Súbežné podávanie trimetoprimu/sulfametoxazolu DS (160 mg/800 mg) počas 7 dní s 1 200 mg azitromycínu v 7. 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.

Zidovudín

Jednorazové dávky 1 000 mg azitromycínu a viacnásobné dávky 1 200 mg alebo 600 mg 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 cytochrómu P450 v pečeni alebo inaktivácia prostredníctvom komplexu cytochróm-metabolit sa pri azitromycíne nevyskytuje.

Astemizol, alfentanil

Nie sú známe žiadne údaje týkajúce sa interakcií s astemizolom alebo alfentanilom. Opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní týchto liekov s azitromycínom z dôvodu známeho zosilnenia účinku týchto liekov, keď sa podávajú súbežne s makrolidovým antibiotikom erytromycínom.

Atorvastatín

Súbežné podávanie atorvastatínu (10 mg denne) a azitromycínu (500 mg denne) nemenilo koncentrácie atorvastatínu v plazme (na základe stanovenia inhibície HMG CoA-reduktázy). Avšak po uvedení lieku na trh sa u pacientov užívajúcich azitromycín so statínmi hlásili prípady rabdomyolýzy.

Karbamazepín

Vo farmakokinetickej interakčnej štúdií 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*.

Cetirizín

U zdravých dobrovoľníkov nevedlo súbežné podávanie 5-dňovej liečby azitromycínom s 20 mg cetirizínu v rovnovážnom stave k žiadnej 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-positívnych jedincov v porovnaní s placebom ovplyvňovalo farmakokinetiku didanozínu v rovnovážnom stave.

Efavirenz

Súbežné podanie jednorazovej dávky 600 mg azitromycínu a dávky 400 mg efavirenz podávanej denne počas 7 dní nevedlo ku klinicky významným farmakokinetickým interakciám.

Indinavir

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

Metylprednizolón

V farmakokinetickej interakčnej štúdií u zdravých dobrovoľníkov nemal azitromycín významný vplyv 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.

Sildenafil

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

Triazolam

U 14 zdravých dobrovoľníkov nemalo súbežné podávanie 500 mg azitromycínu v 1. deň a 250 mg na 2. deň s 0,125 mg triazolamu na 2. deň výrazný účinok na akúkoľvek farmakokinetickú premennú triazolamu v porovnaní s triazolamom a placebom.

Hydroxychlórochín

Azitromycín sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí užívajú lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a môžu indukovať srdcovú arytmiu, napr. hydroxychlórochín.

Lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval

Azitromycín sa nemá užívať súbežne s inými liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú dostupné adekvátne a dobre kontrolované štúdie o používaní azitromycínu u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách preukázali prechod azitromycínu cez placentu, teratogénne účinky sa však nepozorovali (pozri časť 5.3). Nebola stanovená bezpečnosť azitromycínu s ohľadom na užívanie liečiva počas gravidity. Z tohto dôvodu sa má azitromycín používať počas gravidity len v prípade, ak prínos preváži riziko.

Dojčenie

Azitromycín sa vylučuje do materského mlieka. Z dôvodu dlhého polčasu eliminácie je možná jeho akumulácia v materskom mlieku. Dostupné informácie z publikovanej literatúry naznačujú, že krátkodobé užívanie nevedie ku klinicky významným množstvám azitromycínu v mlieku. U dojčených detí sa nepozorovali žiadne závažné vedľajšie účinky azitromycínu.

Pri rozhodnutí, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/začať liečbu azitromycínom sa má vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

V štúdiách fertility vykonaných na potkanoch sa zaznamenal znížený počet gravidít po podávaní azitromycínu. Význam tohto zistenia pre ľudí nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neexistuje dôkaz, ktorý by naznačoval, že azitromycín môže mať vplyv na pacientovu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Zhoršenie zraku a rozmazané videnie môžu mať vplyv na pacientovu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľka nižšie uvádza nežiaduce účinky identifikované počas klinickej skúsenosti 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 ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (častota sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce reakcie možno alebo pravdepodobne spojené s azitromycínom na základe skúsenosti z klinickej štúdie a po uvedení lieku na trh:

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Menej časté	Kandidóza Vaginálna infekcia Pneumónia Plesňová infekcia Bakteriálna infekcia Faryngytída Gastroenteritída Respiračné ochorenie Rinitída Kandidóza v ústach
	Neznáme	Pseudomembranózna kolitída (pozri časť 4.4)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté	Leukopénia Neutropenia Eozinofília
	Neznáme	Trombocytopénia Hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Angioedém Precitlivenosť
	Neznáme	Závažná (v niektorých prípadoch fatálna) anafylaktická reakcia, napr. anafylaktický šok (pozri časť 4.4)
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	Anorexia
Psychické poruchy	Menej časté	Nervozita Insomnia
	Zriedkavé	Agitovanosť Depersonalizácia
	Neznáme	Agresivita Úzkosť Delírium Halucinácia
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	Zhoršenie zraku
	Neznáme	Rozmazané videnie

Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Porucha ucha Vertigo
	Neznáme	Poškodenie sluchu vrátane hluchoty a/alebo tinnitu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Palpitácie
	Neznáme	<i>Torsades de pointes</i> (pozri časť 4.4) Arytmia (pozri časť 4.4) vrátane ventrikulárnej tachykardie Predĺžený QT interval na elektrokardiograme (pozri časť 4.4)
Poruchy ciev	Menej časté	Návaly tepla
	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 Sucho v ústach Grganie Vredy v ústach Nadmerná sekrécia slín
	Neznáme	<i>Pankreatitída</i> <i>Zmena farby jazyka</i>
Poruchy pečene a žľových ciest	Menej časté	Hepatitída
	Zriedkavé	Abnormálna činnosť pečene Cholestatická žltáčka
	Neznáme	Zlyhávanie pečene (ktoré zriedkavo viedlo k úmrtiu) (pozri časť 4.4) Fulminantná hepatitída Nekróza pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Vyrážka Pruritus Žihľavka Dermatitída Suchá koža Hyperhidróza
	Zriedkavé	Fotosenzitívna reakcia Akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP, acute generalised exanthematous pustulosis) DRESS (lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi)
	Neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm Toxická epidermálna nekrolýza Multiformný erytém

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	Dysúria Renálna bolesť
	Neznáme	Akútne zlyhávanie obličiek Intersticiálna nefritída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Metrorágia Porucha semenníkov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	Edém Asténia Malátnosť Únava Edém tváre Bolesť hrudníka Pyrexia Bolesť Periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Znížený počet lymfocytov Zvýšený počet eozinofilov Znížená hladina bikarbonátu v krvi Zvýšený počet bazofilov Zvýšený počet monocytov Zvýšený počet 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 Zvýšená hladina chloridov Zvýšená hladina glukózy Zvýšený počet krvných doštičiek Znížený hematokrit Zvýšená hladina bikarbonátu Abnormálna hladina sodíka
Úrazy a otravy	Menej časté	Následné komplikácie liečebného postupu

Nežiaduce reakcie možno alebo pravdepodobne spojené s profylaxiou a liečbou *Mycobacterium avium complex* na základe skúsenosti z klinickej štúdie a po uvedení lieku na trh. Tieto nežiaduce reakcie sa líšia od tých, ktoré boli hlásené pri liekových formách s okamžitým uvoľňovaním alebo s predĺženým uvoľňovaním, čo sa týka typu alebo častosti výskytu:

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Anorexia
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat Bolest' hlavy Parestézia Dysgeúzia
	Zriedkavé	Hypestézia
Poruchy oka	Časté	Porucha zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Hluchota
	Zriedkavé	Poškodenie sluchu Tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Palpitácie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka Bolest' brucha Nauzea Flatulencia Tráviace ťažkosti Riedka stolica
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé	Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka Pruritus
	Zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm Fotosenzitívna reakcia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava
	Zriedkavé	Asténia Malátnosť

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 reakcie zaznamenané pri vyšších dávkach ako sú odporúčané boli podobné ako pri normálnych dávkach.

Príznaky

Charakteristické príznaky predávkovania makrolidovými antibiotikami zahŕňajú: reverzibilnú stratu sluchu, silnú nauzeu, vracanie a hnačku.

Liečba

V prípade predávkovania sú indikované podávanie živočíšneho uhlia a všeobecné symptomatické liečebné a podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Všeobecné vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriálne liečivá na systémové použitie, makrolidy, azitromycín
ATC kód: J01FA10

Mechanizmus účinku

Azitromycín je makrolidové antibiotikum patriace do skupiny azalidov. Väzbou na ribozomálnu podjednotku 50S bráni translokácii peptidových reťazcov z jedného miesta ribozómu na druhé, čím v citlivých organizmoch dochádza k zabráneniu syntéze bielkovín závislej od RNA.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah (FK/FD)

Hlavným FK/FD parametrom najlepšie charakterizujúcim účinnosť azitromycínu je pomer AUC/MIC.

Po vyhodnotení štúdií, ktoré sa uskutočnili u detí, sa neodporúča použitie azitromycínu na liečbu malárie, či už v monoterapii alebo v kombinácii s chlorochínom alebo liekmi obsahujúcimi artemisinín, pretože neinferiorita k antimalarickým liekom odporúčaným pri liečbe nekomplikovanej malárie sa nepreukázala.

Mechanizmus rezistencie

Rezistencia voči azitromycínu môže byť inherentná alebo získaná. Existujú tri základné mechanizmy vzniku bakteriálnej rezistencie: zmena cieľového miesta, zmena transportu antibiotika a modifikácia antibiotika.

Úplná skrížená rezistencia existuje medzi *Streptococcus pneumoniae*, betahemolytickými streptokokmi skupiny A, *Enterococcus faecalis* a *Staphylococcus aureus* vrátane *S. aureus* rezistentného voči metilicínu (MRSA) a to voči erytromycínu, azitromycínu, ostatným makrolidom a linkozamidom.

Hraničné hodnoty citlivosti

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti)

Patogény	citlivý (mg/l)	rezistentný (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (skupiny A, B, C, G) ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	poznámka ²	poznámka ²
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	poznámka ³	poznámka ³

- 1) Erytromycín sa môže použiť na stanovenie citlivosti na azitromycín.
- 2) Klinický dôkaz účinnosti makrolidov pri liečbe respiračných infekcií vyvolaných *H. influenzae* je protikladný z dôvodu vysokej miery spontánneho vyliečenia. Ak je potrebné testovať akékoľvek makrolidy proti tomuto druhu, na detekciu kmeňov so získanou rezistenciou sa majú použiť epidemiologické medzné hodnoty (cut-off, ECOFF). ECOFF pre azitromycín je 4 mg/l.
- 3) Azitromycín sa vždy používa v kombinácii s iným účinným liekom. Pre účely testovania s cieľom detegovať získaný mechanizmus rezistencie je ECOFF 1 mg/l.

Citlivosť

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

Patogény, u ktorých môže byť problémom rezistencia: prevalencia rezistencie je rovná alebo väčšia ako 10 % aspoň v jednej krajine Európskej únie.

Tabuľka citlivosti

Bežne citlivé druhy
Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> *
Ostatné mikroorganizmy <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Druhy, u ktorých môže byť problémom získaná rezistencia
Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> *
Ostatné mikroorganizmy <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Prirodzene rezistentné organizmy
Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy <i>Staphylococcus aureus</i> - kmene rezistentné voči metilínu a erytromycínu <i>Streptococcus pneumoniae</i> - kmene rezistentné voči penicilínu
Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp.
Anaeróbne gramnegatívne mikroorganizmy Skupina <i>Bacteroides fragilis</i>

* Klinická účinnosť sa preukazuje citlivosťou izolovaných organizmov v rámci schválených klinických indikácií.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní je biologická dostupnosť azitromycínu asi 37 %. Maximálne plazmatické hladiny sa dosahujú za 2 – 3 hodiny (C_{max} po perorálnom podaní jednorazovej dávky 500 mg bola približne 0,4 mg/l).

Distribúcia

Farmakokinetické štúdie ukázali zreteľne vyššie hladiny azitromycínu v tkanivách ako v plazme (až do 50-násobku maximálnej koncentrácie pozorovanej v plazme), ktoré poukazujú na to, že liečivo sa silno viaže v tkanivách (distribučný objem v rovnovážnom stave je asi 31 l/kg). Po podaní jednorazovej dávky 500 mg sú koncentrácie v cieľových tkanivách, ako pľúca, mandle a prostata vyššie ako MIC₉₀ pre pravdepodobne sa vyskytujúce patogény.

V experimentálnych štúdiách *in vitro* a *in vivo* sa azitromycín hromadí vo fagocytoch, uvoľňovanie je stimulované aktívnou fagocytózou. V štúdiách na zvieratách sa javilo, že tento proces prispieva k hromadeniu azitromycínu v tkanivách.

Väzba azitromycínu na bielkoviny v sére je variabilná a v závislosti od sérovej koncentrácie sa pohybuje od 50 % pri 0,05 mg/l do 12 % pri 0,5 mg/l.

Exkrécia

Terminálny plazmatický polčas eliminácie je približne rovnaký ako polčas tkanivovej deplécie – v rozmedzí od 2 do 4 dní. Približne 12 % intravenózne podanej dávky sa vylúči v nezmenenej forme močom v priebehu 3 dní, väčšina počas prvých 24 hodín. Biliárna exkrécia azitromycínu, prevažne v nezmenenej forme, je hlavnou cestou jeho eliminácie.

Zistené metabolity (vznikli N- a O- demetyláciou, hydroxyláciou dezozamínového a aglykónového kruhu a štiepením konjugátu kladinózy) sú mikrobiologicky inaktívne.

Po 5-dňovej liečbe sa pozorovali mierne vyššie (29 %) hodnoty AUC u starších dobrovoľníkov (> 65 rokov) v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi (< 45 rokov). Avšak tieto rozdiely nie sú považované za klinicky relevantné, preto úprava dávky nie je potrebná.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Nedostatočnosť 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 AUC₀₋₁₂₀ 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 AUC₀₋₁₂₀ o 33 %.

Nedostatočnosť 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.

Dojčatá, batolátá, deti a dospievajúci

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 µg/l u detí vo veku 0,6 – 5 rokov po troch dňoch dávkovania a 383 µg/l u detí vo veku 6 – 15 rokov). Hodnota t_{1/2} (36 hodín) u starších detí bola v rámci rozmedzia očakávaného u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách na zvieratách s vysokými dávkami, pri ktorých sa po podaní dosiahli koncentrácie 40-násobne vyššie ako koncentrácie, ktoré sa očakávajú v klinickej praxi, sa zistilo, že azitromycín spôsobuje reverzibilnú fosfolipidózu, zvyčajne bez zistiteľných toxikologických dôsledkov. Význam tohto zistenia pre ľudí užívajúcich azitromycín v súlade s odporúčaniami nie je známy.

Karcinogénny potenciál:

Neuskutočnili sa dlhodobé štúdie na zvieratách zamerané na hodnotenie karcinogénneho potenciálu.

Mutagénny potenciál:

V štandardných laboratórnych testoch – test na myšacích lymfómoch, test klastogenity na ľudských lymfocitoch a test klastogenity na myšacej kostnej dreni – sa nedokázal žiadny mutagénny potenciál azitromycínu.

Reprodukčná toxicita:

V štúdiách embryotoxicity na myšiach a potkanoch sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky. U potkanov viedli dávky azitromycínu 100 do 200 mg/kg hmotnosti/deň k miernemu spomaleniu fetálnej osifikácie a k prírastku hmotnosti matky. V peri-/postnatálnych štúdiách na potkanoch sa pozorovala po liečbe azitromycínom v dávke 50 mg/kg/deň a viac mierna retardácia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

celulóza, mikrokryštalická
škrob, predželatinovaný
karboxymetylškrob A, sodná soľ
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
laurylsíran sodný
stearát horečnatý

Obal:

hypromelóza
oxid titaničitý (E 171)
laktóza, monohydrát
makrogol 4000

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sú balené v PVC/PVDC/Al blistroch a vložené do škatuľky.

Veľkosti balenia:

250 mg filmom obalené tablety:

4, 6, 12, 24, 50 a 100 filmom obalených tabliet

500 mg filmom obalené tablety:

2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 a 100 filmom obalených tabliet

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 REGISTRÁCI

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

250 mg: 15/0317/06-S

500 mg: 15/0318/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28.7.2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14.1.2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Júl 2022