

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Azibiot NEO 20 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu  
Azibiot NEO 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Azibiot NEO 20 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu

1 ml perorálnej suspenzie obsahuje 20 mg azitromycínu (vo forme dihydrátu azitromycínu).

Azibiot NEO 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu

1 ml perorálnej suspenzie obsahuje 40 mg azitromycínu (vo forme dihydrátu azitromycínu).

Pomocné látky so známym účinkom

1 ml perorálnej suspenzie obsahuje 773,24 mg sacharózy a 1,47 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálnu suspenziu

Biely až takmer biely prášok.

### 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)
- akútna bakteriálna otitis media (adekvátne diagnostikovaná)
- faryngitída, tonzilitída
- akútna exacerbácia chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikovaná)
- mierna až stredne závažná komunitne získaná pneumónia
- mierne až stredne závažné infekcie kože a mäkkých tkanív, napr. folikulitída, celulitída, erysipel
- nekomplikované uretritída a cervicitída, ktorých pôvodcom je *Chlamydia trachomatis*

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Azibiot NEO sa podáva ako jednorazová denná dávka. Trvanie liečby pre rôzne ochorenia je uvedené nižšie.

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

Celková dávka je 1 500 mg, podaná po 500 mg jedenkrát denne po dobu 3 dní. Alternatívou je podanie rovnakej celkovej dávky (1500 mg) počas piatich dní, s dávkou 500 mg prvý deň a potom 250 mg druhý až piaty deň.

V prípade nekomplikovanej uretritídy a cervicitídy, ktorých pôvodcom je *Chlamydia trachomatis* sa podáva jednorazová denná dávka 1000 mg perorálne.

Deti a dospievajúci s telesnou hmotnosťou nižšou ako 45 kg:

Celková dávka u detí je 30 mg/kg podávaných ako 10 mg/kg jedenkrát denne počas troch dní alebo počas piatich dní, kde prvý deň sa podáva jednorazová dávka 10 mg/kg, potom počas nasledujúcich 4 dní sa pokračuje dávkou 5 mg/kg denne podľa tabuľky uvedenej nižšie.

Azibiot NEO 20 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu

| Hmotnosť (kg) | 3-dňová liečba |              | 5-dňová liečba |             | Objem fľaše |
|---------------|----------------|--------------|----------------|-------------|-------------|
|               | 1.-3. deň      | 10 mg/kg/deň | 1. deň         | 2.-5. deň   |             |
| 5 kg          | 2,5 ml         | 10 mg/kg/deň | 2,5 ml         | 5 mg/kg/deň | 20 ml       |
| 6 kg          | 3 ml           |              | 3 ml           | 1,5 ml      | 20 ml       |
| 7 kg          | 3,5 ml         |              | 3,5 ml         | 1,75 ml     | 20 ml       |
| 8 kg          | 4 ml           |              | 4 ml           | 2 ml        | 20 ml       |
| 9 kg          | 4,5 ml         |              | 4,5 ml         | 2,25 ml     | 20 ml       |
| 10 kg         | 5 ml           |              | 5 ml           | 2,5 ml      | 20 ml       |
| 12 kg         | 6 ml           |              | 6 ml           | 3 ml        | 20 ml       |

Azibiot NEO 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu

| Hmotnosť (kg) | 3-dňová liečba |              | 5-dňová liečba |             | Objem fľaše |
|---------------|----------------|--------------|----------------|-------------|-------------|
|               | 1.-3. deň      | 10 mg/kg/deň | 1. deň         | 2.-5. deň   |             |
| 10 kg         | 2,5 ml         | 10 mg/kg/deň | 2,5 ml         | 5 mg/kg/deň | 15 ml       |
| 12 kg         | 3 ml           |              | 3 ml           | 1,5 ml      | 15 ml       |
| 14 kg         | 3,5 ml         |              | 3,5 ml         | 1,75 ml     | 15 ml       |
| 16 kg         | 4 ml           |              | 4 ml           | 2 ml        | 15 ml       |
| 17 – 25 kg    | 5 ml           |              | 5 ml           | 2,5 ml      | 15 ml       |
| 26 – 35 kg    | 7,5 ml         |              | 7,5 ml         | 3,75 ml     | 22,5 ml     |
| 36 – 45 kg    | 10 ml          |              | 10 ml          | 5 ml        | 30 ml       |
| > 45 kg       | 12,5 ml        |              | 12,5 ml        | 6,25 ml     | 37,5 ml     |

Výnimkou je dávkovanie pri liečbe faryngitídy spôsobenej *Streptococcus pyogenes*: účinnosť azitromycínu v liečbe faryngitídy spôsobenej *Streptococcus pyogenes* sa preukázala pri podávaní jednorazovej dávky 10 mg/kg alebo 20 mg/kg počas 3 dní deťom s maximálnou dennou dávkou 500 mg. Pri podávaní oboch týchto dávok sa pozoroval porovnateľný klinický účinok, hoci eradikácia baktérií bola v prípade dennej dávky 20 mg/kg signifikantnejšia.

Liekom prvej voľby pri liečbe faryngitídy spôsobenej *Streptococcus pyogenes* a prevencii následnej reumatickej horúčky je však penicilín.

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).

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).

Odporúča sa opatrnosť, keď sa azitromycín podáva pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (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 žlčou, u pacientov so závažným ochorením pečene sa má azitromycín užívať s opatrnosťou. Neboli vykonané štúdie týkajúce sa liečby týchto pacientov azitromycínom (pozri časť 4.4).

#### Spôsob podávania

Pred použitím je potrebné prášok na perorálnu suspenziu rekonštituovať vodou tak, aby vznikla homogénna suspenzia, pozri časť 6.6. Po rekonštitúcii sa môže liek podávať pomocou dávkovacej striekačky na perorálne použitie. Azitromycín prášok na perorálnu suspenziu sa má podať ako jednorazová denná dávka. Suspenzia sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

### **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**

#### **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 smrteľné) 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 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 zlyhávaniu 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, nekróza 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)**

Po použití azitromycínu u novorodencov (liečba až do 42 dní života) bola hlásená infantilná hypertrofická pylorická stenóza (IHPS). Rodičia a opatrovatelia majú byť informovaní aby kontaktovali detského lekára, ak sa objaví vracanie alebo podráždenosť pri kŕmení.

#### **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 vyskytla viac ako dva mesiace 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 s 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 fatálne), 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 moxifloxacín a levofloxacín; a chlórachín a 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 voči azitromycínu alebo iným makrolidom.

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 beta-laktámovými 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 opatnosťou pacientom s neurologickými alebo psychickými poruchami.

### **Sacharóza**

6,5 ml suspenzie obsahuje 5 g sacharózy. Musí sa vziať do úvahy u pacientov s diabetes mellitus. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

### **Sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka na 12,5 ml suspenzie (čo je maximálna dávka), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo.

## **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 rýchlosť a rozsah absorpcie azitromycínu. Azitromycín preto treba užívať najmenej 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 osôb ovplyvňovalo farmakokinetiku didanozínu v rovnovážnom stave v porovnaní s placebom.

*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. Klinické monitorovanie a prípadné zisťovanie sérových hladín digoxínu je nevyhnutné počas liečby azitromycínom 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 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 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*.

*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 nenechal 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 zväziť frekvencia sledovania protrombínového času v prípade, keď 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 opatnosťou 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 efavirenu 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 polčas 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 štúdii 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.

*Rifabutín:* 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 interakcií 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, ktoré predlžujú QT interval:* Azitromycín sa nemá užívať súbežne s inými liečivami, ktoré predlžujú QT interval napr. hydroxychlorochín a chlóróchín (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/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 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. 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:

|  | <b>Veľmi časté</b> | <b>Časté</b> | <b>Menej časté</b>  | <b>Zriedkavé</b> |  | <b>Neznáme</b>  |
|--|--------------------|--------------|---|------------------|--|---|
| <b>Infekcie a nákazy</b>                   |                    |              | Kandidóza, vaginálne infekcie, pneumónia, plesňová infekcia, bakteriálna infekcia, faryngitída, gastroenteritída, ochorenie dýchacích ciest, rinitída, orálna kandidóza |                  |  | Pseudo-membranózna kolitída (pozri časť 4.4)  |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b> |                    |              | Leukopénia, neutropénia, eozinofília  |                  |  | Trombocytopenia, hemolytická anémia   |
| <b>Poruchy imunitného systému</b>          |                    |              | Angioedém, hypersenzitivita   |                  |  | Anafylaktická reakcia (pozri časť 4.4)  |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>        |                    |              | Anorexia  |                  |  |   |
| <b>Psychické poruchy</b>                   |                    |              | Nervozita, insomnia   | Agitovanosť      |  | Agresivita, úzkosť, delírium, halucinácie   |
| <b>Poruchy nervového systému</b>           |                    | Bolesť hlavy | Závraty, ospalosť, dysgeúzia, parestézia  |                  |  | Synkopa, kŕče, hypestézia, psychomotorická hyperaktivita, anosmia, ageúzia, parosmia, myasténia gravis (pozri časť 4.4) |
| <b>Poruchy oka</b>                         |                    |              | Poruchy zraku   |                  |  |   |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>            |                    |              | Poruchy ucha, vertigo   |                  |  | Porucha sluchu vrátane hluchoty   |

|  |        |                                 |   |   |  |  |
|--|--------|---------------------------------|---|---|--|--|
|  |        |                                 |   |   |  | a/alebo tinnitu  |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>               |        |                                 | Palpitácie  |   |  | <i>Torsades de pointes</i> (pozri časť 4.4), arytmia (pozri časť 4.4) vrátane ventrikulárnej tachykardie, predĺžený QT interval na zázname elektrokardiogramu (pozri časť 4.4) |
| <b>Poruchy ciev</b>                                    |        |                                 | Návaly horúčavy   |   |  | Hypotenzia   |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> |        |                                 | Dyspnoe, epistaxa   |   |  |  |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>             | Hnačka | Vracanie, bolesť brucha, nauzea | Zápcha, nadúvanie, dyspepsia, gastritída, dysfágia, distenzia brucha, sucho v ústach, grganie, vredy v ústach, hypersekrécia slín |   |  | Pankreatitída, zmena zafarbenia jazyka   |
| <b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>                 |        |                                 |   | Abnormálne hodnoty testov pečňových funkcií, cholestatická žltáčka  |  | Zlyhanie pečene (ktoré zriedkavo viedlo k smrti) (pozri časť 4.4), fulminantná hepatitída, nekróza pečene  |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>               |        |                                 | Vyrážka, pruritus, žihľavka, dermatitída, suchá koža, hyperhidróza  | Fotosenzitívna reakcia, akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP, acute generalised exanthematosus pustulosis), |  | Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém   |

|   |  |  |  |   |  |
|---|--|--|--|---|--|
|   |  |  |  | Syndróm DRESS (lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi) (pozri časť 4.4) |  |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> |  |  | Osteoartritída, myalgia, bolesť chrbta, bolesť krku  |   | Artralgia  |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>                          |  |  | Dyzúria, obličková bolesť  |   | Akútne zlyhanie obličiek, intersticiálna nefritída |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>                   |  |  | Metrorágia, porucha semenníkov   |   |  |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>                 |  |  | Edém, asténia, malátnosť, únava, opuch tváre, bolesť na hrudi, pyrexia, bolesť, periférny opuch  |   |  |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>                           |  | 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 alkalického fosfatázy v krvi, zvýšená hladina chloridu, zvýšená hladina glukózy, zvýšená hladina krvných doštičiek, znížený hematokrit, zvýšená hladina |   |  |

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  | bikarbonátu,<br>abnormálna<br>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<br>(≥1/10)   | Časté<br>(≥1/100 až <1/10)                   | Menej časté<br>(≥1/1000 až < 1/100)                    |
|---|--|--|--|
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>               |  | Anorexia                                     |  |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                  |  | Závraty, bolesť hlavy, parestézia, dysgeúzia | Hypestézia   |
| <b>Poruchy oka</b>                                |  | Poruchy zraku                                |  |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>                   |  | Hluchota                                     | Porucha sluchu, tinnitus                               |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>          |  |  | Palpitácie   |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>        | Hnačka, bolesť brucha, nauzea, flatulencia, abdominálny diskomfort, riedka stolica |  |  |
| <b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>             |  |  | Hepatitída   |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>          |  | Vyrážka<br>Pruritus                          | Stevensov-Johnsonov syndróm,<br>fotosenzitívna reakcia |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy</b>       |  | Artralgia                                    |  |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b> |  | Únava  | Asténia,<br>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**

##### Príznaky

Nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli pri vyšších než odporúčaných dávkach, boli podobné ako nežiaduce účinky pozorované pri normálnych dávkach. Typické príznaky predávkovania makrolidovými antibiotikami zahŕňajú prechodnú stratu sluchu, silnú nauzeu, 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.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah (FK/FD):

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

#### Mechanizmus rezistencie

Rezistencia grampozitívnych mikroorganizmov voči makrolidom zvyčajne spočíva v zmene väzobného miesta. Rezistencia MLS<sub>B</sub> (pozri nižšie), ktorá môže byť konštitutívna u stafylokokov alebo indukovaná u stafylokokov a streptokokov expozíciou nejakému makrolidu, je sprostredkovaná množstvom získaných génov (*erm* rodina), ktoré kódujú metylázy zamerané na peptidyl transferázy centra 23S ribozomálnej RNA.

Metylácia bráni väzbe antibiotík na ribozómy a vedie ku skríženej rezistencii voči makrolidom (všetkým makrolidom v prípade konštitutívnej rezistencie), linkozamidom a streptogramínom typu B, nie však voči streptogramínom typu A. Menej časté mechanizmy rezistencie zahŕňajú degradáciu antibiotika inaktivujúcimi enzýmami ako sú esterázy a aktívneho efluxu antibiotika z baktérie.

Gramnegatívne mikroorganizmy môžu byť voči makrolidom prirodzene rezistentné kvôli neschopnosti makrolidov efektívne prechádzať cez vonkajšiu bunkovú membránu. Makrolidy s lepšou schopnosťou penetrácie môžu byť proti niektorým gramnegatívnym mikroorganizmom účinné.

Gramnegatívne organizmy môžu tiež produkovať ribozomálnu metylázu alebo enzýmy inaktivujúce makrolidy.

#### Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty pre azitromycín, oddeľujúce citlivé od rezistentných mikroorganizmov, sú podľa Európskeho výboru pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) nasledovné:

| 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 pri niektorých druhoch infekcií otázná.

#### **Tabuľka citlivosti**

|  |
|--|
| <b>Bežne citlivé druhy</b>   |
| <b>Aeróbne Grampozitívne baktérie</b>  |
| <i>Mycobacterium avium</i> <sup>°</sup><br><i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>1</sup>  |
| <b>Aeróbne Gramnegatívne baktérie</b>  |
| <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>§</sup><br><i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>°</sup><br><i>Neisseria gonorrhoeae</i>  |
| <b>Iné mikroorganizmy</b>  |
| <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <sup>°</sup><br><i>Chlamydia trachomatis</i> <sup>°</sup><br><i>Legionella</i> spp. <sup>°</sup><br><i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>°</sup>                        |
| <b>Druhy, u ktorých môže byť získaná rezistencia problém</b>   |
| <b>Aeróbne Grampozitívne</b>   |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivé na meticilín)<br><i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentné voči meticilínu) <sup>+</sup><br><i>Streptococcus pneumoniae</i><br><i>Streptococcus agalactiae</i> |
| <b>Prirodzene rezistentné organizmy</b>  |
| <b>Aeróbne Gramnegatívne baktérie</b>  |
| <i>Escherichia coli</i> .<br><i>Klebsiella</i> spp.<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i>   |

<sup>°</sup> V čase zverejnenia nie sú dostupné aktuálne údaje. V základnej literatúre, štandardných prácach o usmerneniach o liečbe sa citlivosť predpokladá.

<sup>1</sup> Miera rezistencie v niektorých štúdiách  $\geq 10\%$ .

<sup>§</sup> Druhy, ktoré vykazujú prirodzene strednú citlivosť (bez prítomnosti získaného mechanizmu rezistencie).

<sup>+</sup> 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 je po perorálnom podaní 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 µg/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 jednorazovej dávke 500 mg v cieľových tkanivách, ako sú pľúca, tonzily a prostata, presahuje MIC<sub>90</sub> 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 µg/ml až do 52 % pri 0,05 µg/ml v sére. Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave ( $V_{ss}$ ) 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 osôb s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR 10–80 ml/min) sa v porovnaní s osobami s fyziologickou funkciou obličiek (GFR > 80 ml/min) po podaní jednorazovej perorálnej dávky 1 000 mg azitromycínu zvýšila priemerná  $C_{max}$  o 5,1 % a  $AUC_{0-120}$  o 4,2 %. U osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek sa v porovnaní s osobami 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 µg/l u dojčiat, batoliat a detí vo veku 0,6–5 rokov po 3 dňoch dávkovania a 383 µg/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, ale spravidla 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 azitromycínu 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 u potkanov sa pri dávke 50 mg/kg/deň a viac pozorovala mierna retardácia.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

sacharóza  
hydroxypropylcelulóza  
fosforečnan sodný bezvodý (E 339)  
xantánová guma  
koloidný oxid kremičitý bezvodý  
banánová aróma (sacharóza, maltodextrín, arabská guma, ochucovadlo)  
čerešňová aróma (sacharóza, maltodextrín, arabská guma, ochucovadlo)  
vanilková aróma (maltodextrín, ochucovadlo, prírodné ochucovadlo)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

*Pred rekonštitúciou:* 2 roky

*Po rekonštitúcii:*

Flašky s 15 ml, 20 ml a 22,5 ml suspenzie:

Po rekonštitúcii sa musí liek spotrebovať do 5 dní. Uchovávajúte pri teplote do 25°C.

Flašky s 30 ml a 37,5 ml suspenzie:

Po rekonštitúcii sa musí liek spotrebovať do 10 dní. Uchovávajúte pri teplote do 25°C.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne teplotné podmienky na uchovávanie.

Pre podmienky uchovávania rekonštituovaného lieku pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Flaška (hnedé sklo), detský bezpečnostný PP/PE uzáver so závitom, s poistným krúžkom:

20 mg/ml:

- 16,38 g prášku na rekonštitúciu 20 ml perorálnej suspenzie (so 400 mg azitromycínu) v škatuľke.



#### 40 mg/ml:

- 12,6 g prášku na rekonštitúciu 15 ml perorálnej suspenzie (s 600 mg azitromycínu) v škatuľke.
- 18,9 g prášku na rekonštitúciu 22,5 ml perorálnej suspenzie (s 900 mg azitromycínu) v škatuľke.
- 25,2 g prášku na rekonštitúciu 30 ml perorálnej suspenzie (s 1200 mg azitromycínu) v škatuľke.
- 31,5 g prášku na rekonštitúciu 37,5 ml perorálnej suspenzie (s 1500 mg azitromycínu) v škatuľke.

V baleniach je aj 10 ml PE/PP perorálna striekačka delená po 0,25 ml s adaptérom.  
Rekonštituovaná suspenzia obsahuje prebytok 5 ml aby sa zabezpečilo prijatie plnej dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

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

Perorálna suspenzia je homogénna suspenzia slabo žltej až hnedasto žltej farby s charakteristickou banánovo/čerešňovou vôňou.

#### Azibiot NEO 20 mg/ml

Príprava suspenzie:

Dobre pretrepte fľašku s práškom. Použitím odmernej pipety/valca/striekačky (nachádza sa v balení) pridajte 11 ml čistej vody k prášku. Pri pridávaní vody má byť fľaška naklonená tak, aby väčšina prášku nebola na dne fľašky, inak sa môže prilepiť na dno. Po pridaní potrebného množstva vody, fľašku pevne uzavrite, okamžite ju prevráťte, tak aby sa prášok premiešal s vodou a silno pretrepte. To pomôže vytvoriť homogénnu suspenziu. Skontrolujte, či sa prášok úplne rozpustil!  
Vzhľadom k stratám pri podávaní je pripravený väčší objem rekonštituovanej suspenzie.

#### Azibiot NEO 40 mg/ml

Príprava suspenzie:

Pretrepte fľašku s práškom. Použitím odmernej pipety/valca/striekačky (nachádza sa v balení) pridajte nižšie uvedené množstvo čistej vody k prášku.

Vzhľadom k stratám pri podávaní je pripravený väčší objem rekonštituovanej suspenzie.

Pre 15 ml (600 mg) rekonštituovanej suspenzie: pridajte 9 ml vody.

Pre 22,5 ml (900 mg) rekonštituovanej suspenzie: pridajte 12,5 ml vody.

Pre 30 ml (1 200 mg) rekonštituovanej suspenzie: pridajte 16 ml vody.

Pre 37,5 ml (1 500 mg) rekonštituovanej suspenzie: pridajte 19 ml vody.

Pri pridávaní vody má byť fľaška naklonená tak, aby väčšina prášku nebola na dne fľašky, inak sa môže prilepiť na dno. Po pridaní potrebného množstva vody, fľašku pevne uzavrite, okamžite ju prevráťte tak aby sa prášok premiešal s vodou a silno pretrepte. To pomôže vytvoriť homogénnu suspenziu. Skontrolujte, či sa prášok úplne rozpustil!

Pred podaním musí byť fľaška otvorená a adaptér striekačky umiestnený do hrdla fľaše.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Azibiot NEO 20 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu: 15/0001/17-S  
Azibiot NEO 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu: 15/0002/17-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 27. januára 2017  
Dátum predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <http://www.sukl.sk>.