

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Azitrox 250
Azitrox 500
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Azitrox 250:

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 262 mg dihydrátu azitromycínu, čo zodpovedá 250 mg azitromycínu.

Azitrox 500:

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 524 mg dihydrátu azitromycínu čo zodpovedá 500 mg azitromycínu .

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta lieku Azitrox 250 obsahuje 0,9747 mg sodíka.

Jedna filmom obalená tableta lieku Azitrox 500 obsahuje 1,9494 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

filmom obalená tableta

Azitrox 250: biele až takmer biele filmom obalené tablety šošovkovitého tvaru.

Azitrox 500: biele až takmer biele filmom obalené tablety oválneho tvaru.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Azitrox je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií, ktoré sú vyvolané jedným alebo viacerými citlivými mikroorganizmami (pozri časť 5.1):

- Infekcie horných dýchacích ciest: streptokoková faryngitída, tonzilitída, sinusitída, zápal stredného ucha.
- Infekcie dolných dýchacích ciest: bakteriálna bronchitída, intersticiálna a alveolárna pneumónia, získaná v komunite.
- Infekcie kože a mäkkých tkanív: erythema chronicum migrans (prvé štádium Lymykej boreliózy), eryzipel, impetigo a sekundárne prejavy pyodermálnej dermatózy, stredne ťažká forma *acne vulgaris*.
- Pohlavne prenosné ochorenia: nekomplikované genitálne infekcie vyvolané *Chlamydia trachomatis*.
- Infekcie žalúdka a dvanástnika, ktorých pôvodcom je *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 telesnou hmotnosťou vyššou ako 45 kg

Pri infekciách horných a dolných dýchacích ciest, kože a mäkkých tkanív (s výnimkou *erythema chronicum migrans*) sa podáva 500 mg jedenkrát denne počas troch dní (celková dávka azitromycínu je 1 500 mg).

Erythema chronicum migrans: prvý deň 1 000 mg (dve 500 mg tablety naraz), druhý až piaty deň po 500 mg (jedna 500 mg tableta) (celková dávka azitromycínu je 3 000 mg).

Na liečbu stredne ťažkých foriem *acne vulgaris* sa celková dávka 6 000 mg podáva takto: jedna 500 mg tableta jedenkrát denne počas doby troch dní, nasledujúcich deväť týždňov sa podáva 500 mg tableta jedenkrát týždenne. Dávka v druhom týždni sa má podať sedem dní od podania prvej tablety a nasledujúcich osem dávok sa má podať v 7-dňových intervaloch.

Pohlavne prenosné choroby, vyvolané *Chlamydia trachomatis*: jednorazová dávka 1 000 mg (dve 500 mg tablety).

Infekcia žalúdka a dvanástnika, ktorých pôvodcom je *Helicobacter pylori*:

1 000 mg (dve 500 mg tablety) denne počas troch dní v kombinácii s antisekrečnými a inými liekmi, podľa rozhodnutia lekára.

Pediatrická populácia

Tablety lieku Azitrox sú vhodné len pre deti s telesnou hmotnosťou najmenej 45 kg, u ktorých sa môžu použiť dávky ako pre dospelých.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov sa používa rovnaké dávkovanie ako u dospelých. Keďže starší pacienti môžu mať trvalý sklon k arytmiám, odporúča sa zvýšená opatrnosť kvôli riziku rozvoja srdcovej arytmie a *torsades de pointes* (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkciou obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie 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.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Pretože azitromycín sa metabolizuje 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 podania

Azitromycín sa užíva jedenkrát denne. Tablety sa majú prehltnúť vcelku. Tablety Azitroxu sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Azitrox je kontraindikovaný u pacientov s precitlivosťou na azitromycín, erytromycín alebo iné makrolidové alebo ketolidové antibiotiká alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivosť

Podobne ako v prípade erytromycínu a ostatných 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) a liekovej reakcie s eozinofiliou a so systémovými príznakmi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). Niektoré z týchto reakcií na Azitrox 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.

Poruchy pečene

Pečeň je hlavná cesta vylučovania azitromycínu, preto je potrebné starostlivo zvážiť jeho podávanie pacientom so závažným ochorením pečene. Pri podávaní azitromycínu boli hlásené prípady fulminantnej hepatitídy potenciálne vedúcej k život ohrozujúcemu zlyhaniu pečene (pozri časť 4.8). Niektorí pacienti mohli mať už existujúcu poruchu funkcie pečene alebo mohli užívať iné hepatotoxické lieky.

V prípade prejavov a príznakov poruchy funkcie pečene, ako napríklad rýchlo sa vyvíjajúca asténia spojená so žltáčkou, tmavý moč, krvácavé stavy alebo pečeňová encefalopatia, je potrebné pacientovi okamžite urobiť pečeňové testy. Ak sa preukáže porucha funkcie pečene, podávanie azitromycínu sa musí ukončiť.

Námel'ové alkaloidy

U pacientov, ktorým boli podávané námel'ové alkaloidy, dochádzalo k vzniku ergotizmu spôsobeného súbežným podávaním niektorých makrolidových antibiotík. Nie sú zaznamenané žiadne údaje o možnosti vzájomného pôsobenia námel'ových alkaloidov a azitromycínu. Vzhľadom k teoretickej možnosti ergotizmu sa však azitromycín a námel'ové alkaloidy nemajú podávať súbežne.

Streptokokové infekcie

Liekom prvej voľby na liečbu faryngitídy/tonzilitídy vyvolanej *Streptococcus pyogenes* a tiež v profylaxii akútnej reumatickej horúčky je obvykle penicilín. Azitromycín je všeobecne účinný voči streptokokom v orofarynxe, ale nie sú k dispozícii údaje, ktoré by dokazovali účinnosť azitromycínu v prevencii akútnej reumatickej horúčky.

Skrížená rezistencia

Pri grampozitívnych bakteriálnych kmeňoch rezistentných na erytromycín a pri väčšine kmeňov metilín-rezistentných stafylokokov sa nedá vylúčiť možnosť skríženej rezistencie.

Superinfekcie

Rovnako ako pri iných antibiotikách odporúča sa sledovať, či sa neobjavia prejavy superinfekcie necitlivými mikroorganizmami vrátane mykotických infekcií.

Pri užívaní takmer všetkých antibiotík, vrátane azitromycínu, bola hlásená hnačka súvisiaca s baktériou *Clostridium difficile* (CDAD), ktorá môže mať rôzne silné prejavy od miernej hnačky až po smrteľnú kolitídu. Liečba antibiotikami mení bežnú flóru hrubého čreva, čo vedie k premnoženiu *C. difficile*.

C. difficile produkuje toxíny A a B, ktoré prispievajú k rozvoju CDAD. Kmene *C. difficile* produkujúce hypertoxín zvyšujú morbiditu a mortalitu pacientov, pretože tieto infekcie môžu byť odolné voči antimikrobiálnej liečbe a môžu si vyžadovať až kolektómiu. CDAD sa musí uvažovať u všetkých pacientov, ktorí sa k lekárovi dostavia s hnačkou po užití antibiotík. Je nutné starostlivo viesť lekárske záznamy o antimikrobiálnej liečbe, pretože komplikácie spojené s CDAD sa môžu prejaviť aj viac ako dva mesiace po terapii.

Porucha funkcie obličiek

Azitrox sa má podávať s opatnosťou u pacientov s klírensom kreatinínu < 40 ml/min (pozri časť 4.2). U pacientov so závažným poškodením obličiek (GFR < 10 ml/min) bolo pozorované zvýšenie systémovej expozície azitromycínu až o 33 % (pozri časť 5.2).

Predĺženie trvania repolarizácie a QT intervalu

Pri liečbe makrolidmi vrátane azitromycínu boli pozorované predĺžená srdcová repolarizácia a predĺžený QT interval, zvyšujúce sa 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 sa má užívať s opatnosťou u pacientov s trvalými proarytmogénnymi sklonmi (najmä ženy a starší pacienti), ako sú napr. pacienti:

- s kongenitálnou alebo zaznamenanou prolongáciou QT intervalu;
- ktorí v súčasnosti podstupujú liečbu inými liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, napr. antiarytmiká triedy IA (chinidín a prokaínamid) a triedy III (dofetilid, amiodarón a sotalol), cisaprid a terfenadín, antipsychotiká (napr. pimozid), antidepresíva (napr. citalopram) a fluórchinolóny (napr. moxifloxacín a levofloxacín) a hydroxychlorochín alebo chlórachín;
- s narušenou rovnováhou elektrolytov, najmä v prípade hypokaliémie a hypomagneziémie
- s klinicky relevantnou bradykardiou, srdcovou arytmiou alebo závažnou srdcovou nedostatočnosťou.

Myasthenia gravis

U pacientov podstupujúcich liečbu azitromycínom boli hlásené exacerbácie symptómov myasthenia gravis a nový výskyt myasthenického syndrómu (pozri časť 4.8).

Bezpečnosť a účinnosť pri prevencii alebo liečbe infekcií spôsobených *Mycobacterium avium complex* (MAC) u detí nebola stanovená.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Je potrebná opatnosť pri podávaní azitromycínu pacientom liečeným inými liekmi, ktoré môžu predlžovať QT interval (pozri časť 4.4).

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 približne o 25 %. Pacienti liečení zároveň azitromycínom aj antacidom nemajú užívať tieto lieky v rovnakom čase. Azitromycín sa má užiť najmenej 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po podaní antacida.

Cetirizín

U zdravých dobrovoľníkov nespôsobila súčasná päťdňová liečba azitromycínom a dávkou 20 mg cetirizínu v rovnovážnom stave žiadnu farmakokinetickú interakciu a nedošlo k výrazným zmenám QT intervalu.

Didanozín (dideoxyinozín)

Súbežné podávanie dennej dávky 1 200 mg azitromycínu s 400 mg didanozínu šiestim HIV pozitívnym jedincom sa v porovnaní s placebom neprejavilo účinkom na farmakokinetiku didanozínu v rovnovážnom stave.

Digoxín a kolchicín (Substráty P-glykoproteínu)

Súbežné podávanie makrolidových antibiotík vrátane azitromycínu so substrátmi P-glykoproteínu ako napr. digoxín a kolchicín môže mať za následok zvýšenie sérovej hladiny substrátu P-glykoproteínu.

Preto pokiaľ sa azitromycín a substrát P-glykoproteínu, napr. digoxín, podávajú súbežne, musí sa vziať do úvahy možnosť zvýšených sérových koncentrácií substrátu P-glykoproteínu. Počas liečby azitromycínom a po jej ukončení je nutné klinické monitorovanie a prípadne aj monitorovanie hladiny digoxínu v sére.

Zidovudín

Jednorazové dávky 1 000 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 nevykazuje výrazné pôsobenie na pečňový systém cytochrómu P450. Predpokladá sa, že pri azitromycíne neprebiehajú farmakokinetické liekové interakcie, ktoré sa pozorovali pri erytromycíne a iných makrolidoch. Indukcia alebo inaktivácia pečňového cytochrómu P450 prostredníctvom komplexu cytochróm-metabolit sa pri azitromycíne nevyskytuje.

Ergotamín

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

Uskutočnili sa farmakokinetické štúdie u azitromycínu a nižšie uvedených liečiv, o ktorých je známe, že sú vo významnej miere metabolizované prostredníctvom cytochrómu P450.

Atorvastatín

Súbežné podávanie atorvastatínu (10 mg denne) a azitromycínu (500 mg denne) nespôsobilo zmenu koncentrácií atorvastatínu v plazme (na základe analýzy inhibície HMG-CoA reduktázy). Po uvedení lieku na trh boli však hlásené prípady rabdomyolýzy u pacientov užívajúcich azitromycín so statínmi.

Karbamazepín

Vo farmakokinetickej interakčnej štúdií vykonanej na zdravých dobrovoľníkoch nemal azitromycín významný účinok na plazmatické koncentrácie karbamazepínu alebo jeho aktívneho metabolitu.

Cimetidín

Vo farmakokinetickej štúdií skúmajúcej účinky jednej dávky cimetidínu podanej 2 hodiny pred azitromycínom na farmakokinetiku azitromycínu neboli pozorované žiadne zmeny farmakokinetiky azitromycínu.

Kumarínové perorálne antikoagulanciá

Vo farmakokinetickej interakčnej štúdií nezmenil azitromycín antikoagulačný účinok jednorazovej dávky 15 mg warfarínu podanej zdravým dobrovoľníkom. V období po uvedení lieku na trh sa objavili správy o zosilnenom antikoagulačnom účinku po súbežnom podaní azitromycínu a kumarínových perorálnych antikoagulancií. Aj napriek tomu, že kauzalita sa nepreukázala, má sa zväžiť zvýšená frekvencia sledovania protrombínového času (PT-INR-medzinárodný normalizovaný pomer) v prípade, že užívajú azitromycín pacienti, ktorým sú podávané kumarínové perorálne antikoagulanciá.

Cyklosporín

Vo farmakokinetickej štúdií na zdravých dobrovoľníkoch, ktorým bola podávaná perorálna dávka azitromycínu 500 mg denne po dobu 3 dní a následne bola podaná jedna perorálna dávka cyklosporínu 10 mg/kg, sa zistilo, že výsledná hladina cyklosporínu C_{max} a AUC_{0-5} bola výrazne zvýšená. Z tohto dôvodu je potrebné dôkladne zväžiť súbežné podanie týchto liečiv. Ak je súbežné užívanie týchto liekov nevyhnutné, musí sa sledovať hladina cyklosporínu a dávku primerane upraviť.

Efavirenz

Súbežné podávanie jednej dávky 600 mg azitromycínu a 400 mg efavirenzu denne po dobu 7 dní nemalo za následok žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

Flukonazol

Súbežné podanie jednorazovej dávky 1 200 mg azitromycínu nezmenilo farmakokinetiku jednorazovej dávky 800 mg flukonazolu. Celková expozícia a polčas azitromycínu sa pri súbežnom podaní flukonazolu nezmenili, bol však pozorovaný klinicky nevýznamný pokles C_{max} azitromycínu (18 %).

Indinavir

Súbežné podávanie jednorazovej dávky 1 200 mg azitromycínu nemalo štatisticky významný účinok na farmakokinetiku indinaviru podávaného v dávke 800 mg trikrát denne po dobu 5 dní.

Metyprednizolón

Vo farmakokinetickej interakčnej štúdií vykonanej na zdravých dobrovoľníkoch nemal azitromycín významný účinok na farmakokinetiku metyprednizolónu.

Midazolam

U zdravých dobrovoľníkov nemalo súbežné podávanie dávky 500 mg azitromycínu denne po dobu 3 dní za následok klinicky významné zmeny farmakokinetiky a farmakodynamiky jednorazovej dávky 15 mg midazolamu.

Nelfinavir

Súbežné podávanie azitromycínu (1 200 mg) a nelfinaviru v rovnovážnom stave (750 mg 3x denne) malo za následok zvýšenie koncentrácií azitromycínu. Neboli pozorované žiadne klinicky významné nežiaduce účinky a nie je potrebné upravovať dávku.

Rifabutín

Súbežné podávanie azitromycínu s rifabutínom neovplyvnilo sérové koncentrácie žiadneho z liekov. U jednotlivcov 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 normálnych zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia nebol preukázaný účinok azitromycínu (500 mg denne po dobu 3 dní) na AUC a C_{max} sildenafilu a ani jeho hlavného cirkulujúceho metabolitu.

Terfenadín

Vzhľadom na to, že sa u pacientov užívajúcich iné antiinfektíva spolu s terfenadínom objavila závažná dysrhythmia sekundárne vyvolaná predĺžením QT intervalu, boli vykonané interakčné štúdie. Vo farmakokinetických štúdiách neboli hlásené interakcie medzi azitromycínom a terfenadínom.

V niektorých zriedkavých prípadoch nebolo možné úplne vylúčiť možnosť interakcie. Avšak nebol žiadny špecifický dôkaz o výskyte takejto interakcie. Tak ako iné makrolidy, azitromycín sa má v kombinácii s terfenadínom podávať s opatnosťou.

Teofylín
U zdravých dobrovoľníkov, ktorí užívali azitromycín súbežne s teofylínom, azitromycín neovplyvňoval farmakokinetiku teofylínu. Kombinované podávanie teofylínu a iných makrolidových antibiotík niekedy viedlo k zvýšeniu sérovej koncentrácie teofylínu.

Triazolam

U 14 zdravých dobrovoľníkov nemalo súbežné podávanie 500 mg azitromycínu prvý deň a 250 mg na druhý deň a dávky 0,125 mg triazolamu na druhý deň výrazný účinok na žiadne farmakokinetické parametre triazolamu v porovnaní s triazolamom a placebom.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Súbežné podávanie trimetoprimu/sulfametoxazolu DS (160 mg/800 mg) po dobu 7 dní a 1 200 mg azitromycínu na siedmy deň nemalo významný účinok na maximálne koncentrácie, celkovú expozíciu alebo na vylučovanie trimetoprimu, alebo sulfametoxazolu močom. Sérové koncentrácie azitromycínu boli podobné ako v iných štúdiách.

Hydroxychlórochín, Chlórochín

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití azitromycínu u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách preukázali, že azitromycín prechádza placentou, ale teratogénne účinky sa nepozorovali. Bezpečnosť používania azitromycínu počas gravidity nebola potvrdená. Azitromycín sa má preto podávať počas gravidity len vtedy, ak prínos liečby prevažuje nad rizikami.

Dojčenie

Bol hlásený prestup azitromycínu do ľudského mlieka, ale nie sú k dispozícii dostatočné a primerane kontrolované klinické štúdie u dojčiacich žien, ktoré by charakterizovali farmakokinetiku vylučovania azitromycínu do ľudského mlieka.

Fertilita

V štúdiách fertility, ktoré sa uskutočnili na potkanoch, sa zaznamenal znížený počet gravidít po podaní azitromycínu. Relevancia tohoto zistenia pre ľudí nie je známa.

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

V nasledujúcej tabuľke sú zhrnuté nežiaduce účinky azitromycínu rozdelené do skupín podľa terminológie MedDRA s uvedením frekvencie výskytu:

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 (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce účinky možno alebo pravdepodobne súvisiace s užívaním azitromycínu na základe skúseností z klinických štúdií a post-marketingového sledovania. Nežiaduce účinky identifikované po uvedení lieku na trh sú uvedené kurzívou.

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia výskytu	Nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Menej časté	Kandidóza, vaginálna infekcia, pneumónia, mykotická infekcia, bakteriálna infekcia, faryngitída, gastroenteritída, respiračné poruchy, rinitída, orálna kandidóza
	Neznáme	<i>Pseudomembranózna kolitída (pozri časť 4.4)</i>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté	Leukopénia, neutropénia, eozinofília
	Neznáme	<i>Trombocytopenia, hemolytická anémia</i>
Poruchy imunitného	Menej časté	Angioedém, hypersenzitivita

systemu	Neznáme	<i>Anafylaktická reakcia (pozri časť 4.4)</i>
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	Anorexia
Psychické poruchy	Menej časté	Nervozita, insomnia
	Zriedkavé	Agitovanosť
	Neznáme	<i>Agresivita, úzkosť, delírium, halucinácie</i>
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesti hlavy
	Menej časté	Závraty, somnolencia, parestézia, dysgeúzia
	Neznáme	<i>Synkopa, konvulzie, hypestézia, psychomotorická hyperaktivita, anosmia, ageúzia, parosmia, myasthenia gravis (pozri časť 4.4)</i>
Poruchy oka	Menej časté	Poškodenie zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Porucha ucha, vertigo
	Neznáme	Poškodenie sluchu zahŕňajúce hluchotu a/alebo tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Palpitácie
	Neznáme	<i>Torsades de pointes (pozri časť 4.4), arytmie zahŕňajúce komorové tachykardie, predĺženie QT na elektrokardiograme (pozri časť 4.4)</i>
Poruchy ciev	Menej časté	Nával tepla
	Neznáme	<i>Hypotenzia</i>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	Respiračná porucha, dyspnoe, epistaxia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka
	Časté	Vracanie, bolesť brucha, nauzea
	Menej časté	Zápcha, flatulencia, dyspepsia, gastritída, dysfágia, brušná distenzia, sucho v ústach, grganie, vredy v ústach, hypersekrecia slín
	Neznáme	<i>Pankreatitída, zmena farby jazyka</i>
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé	Abnormálne hodnoty testov funkcie pečene, cholestatický ikterus
	Neznáme	<i>Zlyhanie pečene (ktoré v zriedkavých prípadoch viedlo k smrti) (pozri časť 4.4), fulminantná hepatitída, nekróza pečene</i>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Vyrážka, pruritus, žihľavka, dermatitída, suchá koža, hyperhidróza
	Zriedkavé	<i>Fotosenzitívna reakcia, akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP, acute generalised exanthematous pustulosis)</i>
	Neznáme	<i>Stevensov – Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, erythema multiforme, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS)</i>
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	<i>Akútne renálne zlyhanie, intersticiálna nefritída</i>

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Metroragia, testikulárna porucha
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	Edém, asténia, malátnosť, únava, edém tváre, bolesť na hrudníku, pyrexia, bolesť, periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Znížený počet lymfocytov, zvýšený počet eozinofilov, znížený obsah bikarbonátov v krvi, zvýšený počet bazofilov, zvýšený počet monocytov, zvýšený počet neutrofilov
	Menej časté	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, alaninaminotransferázy, bilirubínu, močoviny a kreatinínu v krvi, abnormálna hladina draslíka v krvi, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená hladina chloridov, zvýšená glykémia, zvýšený počet trombocytov, znížený hematokrit, zvýšený bikarbonát, abnormálna hladina sodíka v krvi
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	Komplikácie po výkone

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 uvoľňovaním, a to buď v type reakcie alebo vo frekvencii jej výskytu:

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia výskytu	Nežiaduce účinky
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Anorexia
Poruchy nervového systému	Časté	Závraty, bolesti 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	Palpitácie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka, bolesť brucha, nauzea, flatulencia, brušný diskomfort, riedka stolica
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka, pruritus
	Menej časté	Stevensov-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, 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 účinky, ktoré je možné pozorovať po podaní dávok presahujúcich odporúčané dávky, boli podobné tým, ktoré sa vyskytujú po podaní bežných dávok. Typické symptómy predávkovania makrolidovými antibiotikami zahŕňajú prechodnú stratu sluchu, silnú nevoľnosť, vracanie a hnačku. Tam, kde je to potrebné, je v prípadoch predávkovania indikované podávanie aktívneho uhlia a všeobecná symptomatická liečba, ako aj opatrenia na podporu životných funkcií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické 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 inhibíciu 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 skrížená 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 sa môže líšiť geograficky a časom a je potrebná miestna informácia o rezistencii, predovšetkým pri liečbe závažných infekcií. Pokiaľ je potrebné, má sa vyžiadať rada odborníka, či je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečby je najmenej pri niektorých typoch infekcií sporná.

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 metilín 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	MIC₉₀ (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 uskutočnených u detí sa používanie azitromycínu neodporúča na liečbu malárie, ani ako monoterapia, ani v kombinácii s liečivami na báze chlóróchínu alebo artemisinínu, pretože nebola preukázaná neinferiorita k antimalarikám odporúčaným na liečbu nekomplikovanej malárie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Azitromycín sa dobre absorbuje po perorálnom podaní, rýchlo prechádza zo séra do tkanív a rôznych orgánov.

Biologická dostupnosť po perorálnom podaní je približne 37 %. Po jednej dávke 500 mg je maximálna hladina v sére (C_{max}) 0,4 mg/l 2 - 3 hodiny po podaní.

Distribúcia

Azitromycín sa významne distribuuje v celom tele.

Farmakokinetické štúdie preukázali až 50-krát vyššiu hladinu azitromycínu v tkanivách ako v plazme. Liek sa v tkanivách výrazne viaže (distribučný objem približne 31 l/kg). Väzba na sérové proteíny je

rôzna a pohybuje sa v závislosti od expozície v koncentračnom rozmedzí od 12 % pri 0,5 µg/ml až do 52 % pri 0,05 µg/ml. Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave (VV_{ss}) je 31,1 l/kg. Azitromycín sa rýchlo distribuuje vo väčšine tkanív a 12 – 72 hodín po dávke 500 mg p.o. tu dosahuje vysoké koncentrácie v rozmedzí 1 – 9 mg/kg v závislosti od typu tkaniva. Terapeutické koncentrácie azitromycínu zostávajú v tkanivách po podaní poslednej perorálnej dávky ešte 5 – 7 dní. Azitromycín dosahuje veľmi vysoké intracelulárne koncentrácie vo fagocytoch a vykazuje veľmi dobrú intracelulárnu aktivitu.

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.

Uvoľňovanie azitromycínu z fagocytov a fibroplastov je pomerne pomalý proces. Pokiaľ však dôjde ku styku fagocytov s baktériami, je uvoľňovanie azitromycínu z bunky ďaleko rýchlejšie. Taká reakcia sa nepozorovala u fibroblastov. Existuje teória, že fibroblasty slúžia ako rezervoár, pomaly uvoľňujúci azitromycín.

Metabolizmus a eliminácia

Polčas vylučovania v plazme úzko odráža polčas eliminácie z tkaniva 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. Približne 50 % liečiva vylúčeného žlčou odchádza ako nemetabolizovaná zlúčenina. Liečivo sa metabolizuje na asi 10 metabolitov, tvorených N- a O-demetyláciou, hydroxyláciou desozamínu a laktónových kruhov a rozštiepením konjugátov.

Porovnaním HPLC a mikrobiologického stanovenia sa usudzuje, že metabolity nehrajú úlohu v mikrobiologickej aktivite azitromycínu. Močom sa vylučuje len menšie množstvo, asi 6 %.

U starších dobrovoľníkov (> 65 rokov) sa po piatich dňoch liečby pozorovali mierne zvýšené hodnoty (30 %) AUC v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi (< 45 rokov). Tento nález však nie je klinicky významný, a preto nie je nutné upravovať dávkovanie.

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 podávaní vyvolával u pacientov toxické reakcie.

Toxikologické skúšky na zvieratách ukázali dobrú znášanlivosť azitromycínu. Akútna toxicita azitromycínu je nízka. Priemerná letálna dávka (LD_{50}) po perorálnom podaní u myši a potkanov prekročila 2000 mg/kg telesnej hmotnosti. Priemerná letálna dávka (LD_{50}) po intraperitoneálnom podaní u myši prekročila 400 mg/kg a u potkanov 500 mg/kg telesnej hmotnosti.

Akútna hepatotoxicita azitromycínu sa porovnávala po jednorazovom podaní azitromycínu 30 – 500 mg/kg s erytromycínom (kontrola podaná v ekvivalentnej dávke). V oboch prípadoch boli pri vysokých koncentráciách hodnoty AST zvýšené. Histopatologické skúšky odhalili periportálnu tukovú infiltráciu. Zmeny v hodnotách boli prechodného charakteru, pretože o 14 dní ustúpili.

Lokálny toxický účinok azitromycínu sa testoval na králikoch a potkanoch po intravenóznom a intramuskulárnom podaní. V mieste aplikácie sa nepozorovali žiadne významné zmeny a zmeny sa nezaznamenali ani vo vzhľade či správaní zvierat.

Skúšky na subakútnu a chronickú toxicitu u potkanov a psov na všetkých orgánoch, okrem pľúc a mozgu, ukázali v závislosti od dávky reverzibilné histopatologické zmeny, ktoré sa manifestujú hromadením azitromycínu v lyzozómoch. Bez ohľadu na fosfolipázu u potkanov sa nepozorovala organotoxicita pri dávkach 20 mg/kg denne (kontinuálne dávkovanie) alebo 40 mg/kg denne (intermitentné dávkovanie – 10 dní azitromycín, 10 dní vehikulum) podávaných dlhšie ako 6 mesiacov. U psov pri dávkach 100 mg/kg denne sa za 2 mesiace pozorovali toxické zmeny na obličkách (glomerulonefritída), pečeni (fokálna nekróza) a na žlčníku (hyperplázia a fokálna nekróza). Po intermitentnom podaní tej istej dávky (ako vyššie, celkom 100 dávok) sa uvedené zmeny nepozorovali. Reverzibilný rast aktivity transamináz sa pozoroval u potkanov a psov pri dávkach > 20 mg/kg denne.

Reprodukčná toxicita

Teratogenita sa skúmala na myšiach a potkanoch. Teratogénne účinky azitromycínu sa nepozorovali. U gravidných samíc potkanov, ktorým sa podávalo > 100 mg azitromycínu denne, sa pozoroval úbytok hmotnosti a slabšia fetálna osifikácia. Pri skúmaní perinatálnej a postnatálnej toxicity u potkanov sa pri dávkach > 50 mg/kg denne pozorovala retardácia fyzického vývoja a reflexného správania. Neonatálne štúdie u potkanov a psov nepreukázali zvýšenú citlivosť v porovnaní s dospelými zvieratami toho istého druhu.

Teratogenita sa skúmala u gravidných samíc myší. Azitromycín sa aplikoval v dávkach 340 až 690 mg/kg od šiesteho až pätnásteho dňa gravidity. U narodených mláďat sa nepozorovali žiadne zmeny.

Karcinogénny potenciál

Pretože azitromycín je určený len pre 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.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Predželatínovaný kukuričný škrob, sodná soľ kroskarmelózy, bezvodý hydrogenufosforečnan vápenatý, stearan horečnatý, laurylsíran sodný, hydroxypropylmetylcelulóza 2910/5, oxid titaničitý, makrogol 6 000, mastenec, simetikónová emulzia SE 4, polysorbát 80.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Obal: PVC/Al blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia:

Azitrox 250: 3 a 6 filmom obalených tabliet.

Azitrox 500: 3 filmom obalené tablety.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k. s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, Praha, Česká republika

8. REGISTRACNÉ ČÍSLA

Azitrox 250: 15/0060/02-S

Azitrox 500: 15/0059/02-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. apríl 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. august 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2022