

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Zigilex 500 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje dihydrát azitromycínu zodpovedajúci 500 mg azitromycínu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10,80 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele až takmer biele podlhovasté filmom obalené tablety s dĺžkou približne 17,7 mm, šírkou 9,2 mm a hrúbkou 7,1 mm s vyrazeným 'AZ' a '500' na každej strane deliacej ryhy na jednej strane, a hladké na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké polovice.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba nasledovných bakteriálnych infekcií vyvolaných mikroorganizmami citlivými na azitromycín (pozri časti 4.4 a 5.1):

- Infekcie dolných dýchacích ciest: akútna exacerbácia chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikovaná) a mierna až stredne závažná pneumónia získaná v komunite
- Infekcie horných dýchacích ciest: sínusitída a faryngitída/tonzilitída
- Akútny otitis media (akútny zápal stredného ucha)
- Mierne až stredne závažné infekcie kože a mäkkých tkanív, napr. folikulitída, celulitída, eryzipel
- Nekomplikovaná uretritída a cervicitída vyvolaná mikroorganizmom *Chlamydia trachomatis*.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenia o vhodnom používaní antibakteriálnych látok.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Deti a dospievajúci s telesnou hmotnosťou vyššou ako 45 kg, dospelí a starší pacienti:*

Celková dávka azitromycínu je 1 500 mg a je rozložená na tri dni (500 mg jedenkrát denne).

Alternatívne môže byť dávka rozložená na päť dní (500 mg ako jednorazová dávka prvý deň a následne 250 mg raz denne).

V prípade nekomplikovanej uretritídy a cervicitídy vyvolanej mikroorganizmom *Chlamydia trachomatis* sa podáva jednorazová perorálna dávka 1 000 mg.

*Deti a dospelávajúci s telesnou hmotnosťou nižšou ako 45 kg*

Podávanie tabliet nie je indikované u týchto pacientov. Môžu sa použiť iné liekové formy azitromycínu, napr. suspenzia.

*Starší pacienti*

Rovnaké dávkovanie ako u dospelých pacientov sa používa u starších pacientov. Keďže starší pacienti môžu mať trvajúci sklon k arytmiám, vzhľadom na riziko vzniku srdcovej arytmie a torsades de pointes (pozri časť 4.4) sa odporúča osobitná obozretnosť.

*Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR 10 - 80 ml/min) nie je potrebná úprava dávky (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

Tento liek sa má podávať v jednorazovej dennej dávke. Tablety sa prehltávajú celé a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla. Dĺžka trvania liečby jednotlivých infekčných ochorení sa uvádza nižšie.

### **4.3 Kontraindikácie**

Použitie azitromycínu je kontraindikované u pacientov s precitlivosťou na azitromycín, erytromycín, ktorékoľvek makrolidové alebo ketolidové antibiotikum alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pri výbere azitromycínu na liečbu jednotlivých pacientov je potrebné vziať do úvahy vhodnosť použitia makrolidových antibiotík, na základe vhodnej diagnostiky zistiť bakteriálnu etiológiu infekcie v schválených indikáciách a prevalenciu rezistencie na azitromycín alebo iné makrolidy. V oblastiach s vysokým výskytom rezistencie na erytromycín A je zvlášť dôležité vziať do úvahy vývoj charakteru citlivosti na azitromycín a iné antibiotiká.

Tak ako u iných makrolidov, v niektorých európskych krajinách bol hlásený vysoký stupeň rezistencie *Streptococcus pneumoniae* voči azitromycínu (pozri časť 5.1). Toto je potrebné vziať do úvahy pri liečbe infekcií spôsobených *Streptococcus pneumoniae*.

Pri bakteriálnom zápale hltana sa použitie azitromycínu odporúča len v prípadoch, ak nie je možná liečba prvej voľby s betalaktámovými antibiotikami.

*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) (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 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.

### *Zlyhanie obličiek*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR 10 - 80 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 10 ml/min) sa pozorovalo 33% zvýšenie systémovej expozície azitromycínu (pozri časť 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

### *Zlyhanie pečene*

Keďže pečeň je hlavnou cestou eliminácie azitromycínu, pri použití azitromycínu u pacientov s významným poškodením pečene je potrebná opatrnosť. Pri azitromycíne boli hlásené prípady fulminantnej hepatitídy potenciálne vedúce k život ohrozujúcemu zlyhaniu pečene (pozri časť 4.8). Niektorí pacienti mohli mať už existujúce ochorenie pečene alebo mohli užívať iné hepatotoxické lieky.

Keď sa objavia prejavy a príznaky poruchy funkcie pečene, ako je rýchlo rozvíjajúca sa asténia spojená so žltackou, tmavý moč, sklon ku krvácaniu alebo pečenná encefalopatia, je potrebné ihneď vykonať testy/vyšetrenia funkcie pečene. Keď sa vyskytne porucha funkcie pečene, liečba azitromycínom sa má ukončiť.

### *Námel'ové alkaloidy a azitromycín*

Súbežné podávanie niektorých makrolidov u pacientov užívajúcich deriváty ergotamínu urýchľuje rozvoj ergotizmu. Údaje týkajúce sa novej interakcie medzi námel'ovými alkaloidmi a azitromycínom nie sú k dispozícii. Avšak z dôvodu teoretickej možnosti vzniku ergotizmu sa azitromycín a deriváty ergotamínu nemajú súbežne podávať (pozri časť 4.5).

### *Predĺženie QT intervalu*

Pri liečbe inými makrolidmi vrátane azitromycínu sa pozorovalo predĺženie repolarizácie srdca a QT intervalu, vedúce k riziku vzniku srdcovej arytmie a torsades de pointes (pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky). Keďže nasledujúce situácie môžu viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnych arytmií (vrátane torsades de pointes), čo môže spôsobiť zástavenie srdca, azitromycín sa má používať opatrne u pacientov s trvajúcim sklonom k arytmiám (najmä u žien a starších pacientov), t. j. u pacientov:

- s kongenitálnym alebo zdokumentovaným predĺžením QT intervalu,
- súbežne liečených inými liečivami, ktoré predlžujú QT interval, ako sú antiarytmiká triedy IA (chinidín a prokainamid) a III (dofetilid, amiodarón a sotalol), cisaprid a terfenadín, antipsychotiká ako pimozid, antidepresíva ako citalopram, a fluórchinolóny, ako sú moxifloxacín a levofloxacín,
- s poruchami rovnováhy elektrolytov, hlavne v prípadoch hypokaliémie a hypomagneziémie,
- s klinicky významnou bradykardiou, srdcovou arytmiou alebo závažnou srdcovou nedostatočnosťou.

### *Pneumokokové infekcie*

Podobne ako pri iných makrolidoch, v niektorých európskych krajinách bol hlásený vysoký výskyt rezistencie *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) voči azitromycínu (pozri časť 5.1). Toto je potrebné vziať do úvahy pri liečbe infekcií spôsobených *Streptococcus pneumoniae*.

Vzhľadom na skríženú rezistenciu medzi makrolidmi, je zvlášť dôležité vziať do úvahy vývoj charakteru citlivosti na azitromycín a iné antibiotiká v oblastiach s vysokým výskytom rezistencie voči erytromycínu (pozri časť 5.1).

### *Superinfekcie*

Je potrebné venovať pozornosť možným príznakom superinfekcie spôsobenej necitlivými pôvodcami ochorenia, ako sú huby. V prípade superinfekcie môže byť potrebné prerušiť liečbu azitromycínom a začať príslušnú liečbu.

### *Neurologické alebo psychické ochorenia*

Azitromycín sa má podávať s opatrnosťou pacientom trpiacim neurologickými alebo psychickými ochoreniami.

### *Pseudomembránová kolitída*

Po skončení užívania makrolidových antibiotík bola hlásená pseudomembránová kolitída. Túto diagnózu je potrebné zvážiť u pacientov, u ktorých sa po začatí liečby azitromycínom vyskytne hnačka. Ak dôjde k pseudomembránovej kolitíde vyvolanej azitromycínom, užívanie antiperistaltík je kontraindikované.

### *Hnačka vyvolaná Clostridium difficile:*

Hnačka vyvolaná *Clostridium difficile* (CDAD, Clostridium difficile associated diarrhea) bola hlásená s užívaním takmer všetkých antibakteriálnych látok vrátane azitromycínu a môže pohybovať v rozsahu od miernej hnačky až po fatálnu kolitídu. Liečba antibiotikami mení normálnu 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 sú príčinou zvýšenej chorobnosti a úmrtnosti, pretože tieto infekcie môžu byť odolné voči antimikrobiálnej liečbe a môžu si vyžadovať kolektómiu. CDAD je potrebné vziať do úvahy u všetkých pacientov, u ktorých sa po užívaní antibiotík vyskytli hnačky. Nevyhnutná je starostlivá anamnéza, pretože výskyt CDAD bol hlásený po viac ako dvoch mesiacoch po podaní antibiotík.

### *Dlhodobé užívanie*

Neexistujú žiadne skúsenosti týkajúce sa bezpečnosti a účinnosti dlhodobého používania azitromycínu v uvedených indikáciách. V prípade rýchlych rekurentných infekcií sa má zvážiť liečba iným antibiotikom.

Azitromycín nie je indikovaný na liečbu infikovaných popálenín.

V prípade pohlavne prenosných chorôb sa má vylúčiť sprievodná infekcia *T. pallidum*.

Zhoršenie príznakov myasthenia gravis a nový nástup syndrómu myasténie boli hlásené u pacientov užívajúcich azitromycín (pozri časť 4.8).

Tento liek nie je vhodný na liečbu závažných infekcií, kedy je potrebné rýchlo dosiahnuť vysokú koncentráciu antibiotika v krvi.

Bezpečnosť a účinnosť azitromycínu na prevenciu alebo liečbu MAC (*Mycobacterium Avium Complex*) u detí nebola stanovená.

Zigilex obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, vrodeným nedostatkom laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

## **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.

### *Cetirizín*

U zdravých dobrovoľníkov pri súbežnom podávaní azitromycínu s 20 mg cetirizínom počas 5 dní neboli zistené žiadne farmakokinetické interakcie a žiadne významné zmeny v intervale QT v rovnovážnom stave.

#### *Didanosín (Dideoxyinosín)*

Pri súbežnom podávaní azitromycínu 1 200 mg/deň a didanosínu 400 mg/deň u 6 HIV-pozitívnych pacientov sa nepreukázal vplyv na farmakokinetiku didanosínu v rovnovážnom stave v porovnaní s placebom.

#### *Digoxín a kolchicín (substráty P-gp)*

Bolo nahlásené, 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 digoxínu v sére. Počas liečby s 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 opakované dávky 1 200 mg alebo 600 mg azitromycínu mali len nepatrný vplyv na farmakokinetiku zidovudínu alebo jeho glukuronidového metabolitu v plazme alebo na ich renálne vylučovanie. Avšak po podaní azitromycínu sa zvýšila koncentrácia fosforylovaného zidovudínu, klinicky aktívneho metabolitu v mononukleárných bunkách v periférnom obehú. Klinický význam tohto zistenia nie je jasný, ale môže byť prínosom pre pacientov.

Azitromycín významne neovplyvňuje pečeňový systém cytochrómu P450. Nepredpokladá sa, že dochádza k farmakokinetickým liekovým interakciám, ako je to u erytromycínu a iných makrolidoch. U azitromycínu nedochádza k indukcii pečeňového cytochrómu P450 alebo k inaktivácii prostredníctvom komplexu cytochróm-metabolit.

#### *Ergotamín*

Súbežné podávanie ergotamínu a azitromycínu môže teoreticky vyvolať ergotizmus, a preto sa ich použitie v kombinácii neodporúča (pozri tiež časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

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

#### *Atorvastatín*

Súbežné užívanie atorvastatínu (10 mg denne) a azitromycínu (500 mg denne) nemalo vplyv na plazmatickú koncentráciu atorvastatínu (na základe testu inhibície HMG CoA-reduktázy). Po uvedení lieku na trh však boli nahlásené prípady rhabdomyolýzy u pacientov, ktorí dostávali azitromycín so statínmi.

#### *Karbamazepín*

Vo farmakokinetickej interakčnej štúdiu u zdravých dobrovoľníkov nebol pozorovaný žiadny významný vplyv na plazmatické hladiny karbamazepínu alebo jeho aktívneho metabolitu u pacientov užívajúcich súbežne azitromycín.

#### *Cimetidín*

Vo farmakokinetickej štúdiu skúmajúcej vplyv jednorazovej dávky cimetidínu podanej 2 hodiny pred podaním azitromycínu na farmakokinetiku azitromycínu, neboli pozorované žiadne zmeny vo farmakokinetike azitromycínu.

#### *Perorálne antikoagulancia kumarínového typu*

Vo farmakokinetickej interakčnej štúdiu azitromycín neovplyvnil antikoagulačný účinok jednorazovej 15 mg dávky warfarínu podanej zdravým dobrovoľníkom. Údaje získané z obdobia po uvedení lieku na trh poukazujú na zvýšenú krvácanosť po súbežnom podávaní azitromycínu a perorálnych antikoagulancií kumarínového typu. Aj keď príčinná súvislosť nebola preukázaná, je potrebné zvážiť frekvenciu merania protrombínového času, keď sa azitromycín používa u pacientov, ktorí dostávajú perorálne antikoagulancia kumarínového typu.

### *Cyklosporín*

Vo farmakokinetickej štúdií so zdravými dobrovoľníkmi, ktorým bola podávaná perorálna dávka azitromycínu 500 mg denne počas 3 dní a následne jednorazová perorálna dávka cyklosporínu 10 mg/kg, došlo k významnému zvýšeniu  $C_{max}$  a  $AUC_{0-5}$  cyklosporínu. Pri zvažovaní súbežného podávania týchto liekov je potrebná opatrnosť. Ak súbežné podávanie týchto liekov je nevyhnutné, hladiny cyklosporínu sa majú monitorovať a dávka sa má podľa potreby upraviť.

### *Efavirenz*

Súbežné podanie jednorazovej dávky azitromycínu 600 mg a 400 mg efavirenzú 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 piatich dní.

### *Metylprednizolón*

Vo farmakokinetickej interakčnej štúdií 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 v dávke 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 Nežiaduce účinky).

### *Sildenafil*

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

### *Terfenadín*

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

### *Teofylín*

Neexistujú žiadne dôkazy o klinicky významných farmakokinetických interakciách, keď sa azitromycín a teofylín podávajú súbežne zdravým dobrovoľníkom.

### *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 iných štúdiách.

### *Substráty CYP3A4*

Hoci sa zdá, že azitromycín nepôsobí inhibične na enzým CYP3A4, odporúča sa opatrnosť pri kombinovaní lieku s chinidínom, cyklosporínom, cisapridom, astemizolom, terfenadínom, námeľovými alkaloidmi, pimozidom alebo s inými liekmi s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú metabolizované predovšetkým enzýmom CYP3A4.

### *Cisaprid*

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

### *Astemizol a alfentanil*

Nie sú dostupné žiadne údaje týkajúce sa interakcií s astemizolom a alfentanilom. Pri súbežnom podávaní týchto liekov s azitromycínom sa odporúča opatrnosť vzhľadom na popísané zosilnenie jeho účinku počas súbežného užívania s makrolidovým antibiotikom erytromycínom.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Neexistujú žiadne primerané a dobre kontrolované štúdie o použití azitromycínu u gravidných žien. Obmedzené údaje u ľudí nenaznačujú zvýšené riziko vrodených chýb.

V štúdiách reprodukčnej toxicity u zvierat sa dokázalo, že azitromycín prechádza placentou, no 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

Nahlásilo sa, že azitromycín prechádza do ľudského materského mlieka, no neexistujú žiadne primerané a dobre kontrolované klinické štúdie u dojčiacich žien, ktoré by charakterizovali farmakokinetiku vylučovania azitromycínu do ľudského materského mlieka.

Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Zigilex sa nemá používať na liečbu dojčiacich žien, len ak možné prínosy prevážia možné riziká pre dojča.

### Fertilita

V štúdiách fertility vykonávaných u potkanov 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.

#### 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 (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

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

veľmi časté $\geq 1/10$	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 frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov
<b>Infekcie a nákazy</b>					
		Kandidóza Orálna kandidóza Vaginálne infekcie Pneumónia Plesňová infekcia Bakteriálna infekcia Faryngitída Gastroenteritída Ochorenie dýchacích ciest Rinitída			<i>Pseudomembranóz na kolitída (pozri časť 4.4)</i>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>					
		Leukopénia Neutropénia Eozinofília			<i>Trombocytopéni Hemolytická anémia</i>
<b>Poruchy imunitného systému</b>					
		Angioedém Precitlivosť			<i>Anafylaktická reakcia (pozri časť 4.4)</i>
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>					
		Anorexia			
<b>Psychické poruchy</b>					
		Nervozita Nespavosť	Agitácia		<i>Agresivita Úzkosť Delírium Halucinácie</i>
<b>Poruchy nervového systému</b>					
	Bolesť hlavy	Závrat Somnolencia Parestézia Dysgeúzia			<i>Synkopa Kŕče Hypoestézia Psychomotorická hyperaktivita Anosmia Ageúzia Parosmia Exacerbácia alebo zhoršenie myasthenia gravis (pozri časť 4.4)</i>
<b>Poruchy oka</b>					



		Poruchy zraku			
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>					
		Závrat Poruchy ucha			<i>Porucha sluchu vrátane hluchoty alebo/a tinnitu</i>
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>					
		Palpitácie			<i>Torsades de pointes (pozri časť 4.4) Arytmie (pozri časť 4.4) vrátane komorovej tachykardie Predĺžený interval QT na EKG (pozri časť 4.4)</i>
<b>Poruchy ciev</b>					
		Návaly tepla			<i>Hypotenzia</i>
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>					
		Dyspnoe Epistaxis			
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>					
Hnačka	Vracanie Bolesti brucha Nauzea	Zápcha Nadúvanie Dyspepsia Gastritída Dysfágia Distenzia brucha Suchosť v ústach Grganie Vredovitosť úst Hypersekrécia slín			<i>Pankreatitída Zmena sfarbenia jazyka</i>
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>					
		Hepatitída	Abnormálna funkcia pečene Cholestatická žltáčka		<i>Zlyhanie pečene (pozri časť 4.4), ktorá zriedkavo vyústila do úmrtia Fulminantná hepatitída Nekróza pečene</i>
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>					
		Vyrážka Svrbenie Žihľavka Dermatitída Suchosť kože Hyperhidróza	Fotosenzitívne reakcie, akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP, acute generalised exanthematous pustulosis)		<i>Stevensov- Johnsonov syndróm Toxická epidermálna nekrolýza Multiformný erytém</i>
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>					
		Osteoartritída Myalgia Bolesť chrbta Bolesť krku			<i>Artralgia</i>
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>					
		Dyzúria Bolesť obličiek			<i>Akútne zlyhanie obličiek</i>

					<i>Intersticiálna nefritída</i>
<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 hrudníku 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	Zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy Zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy Zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi Zvýšenie hladiny močoviny v krvi Zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi Abnormálna hladina draslíka v krvi Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi Zvýšená hladina chloridu Zvýšená hladina glukózy Zvýšená hladina krvných doštičiek Znížený hematokrit Zvýšená hladina bikarbonátu Abnormálna hladina sodíka			
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>					
		Komplikácie liečebného postupu			

**Nežiaduce reakcie možno alebo pravdepodobne súvisiace s prevenciou alebo liečbou Mycobacterium Avium Complex na základe skúseností z klinických skúšaní a zo sledovania po uvedení lieku na trh. Tieto nežiaduce reakcie sa líšia od reakcií hlásených pri liekových formách**

**s okamžitým uvoľňovaním alebo predĺženým uvoľňovaním buď druhom, alebo frekvenciou:**

<b>veľmi časté</b> ≥ 1/10	<b>časté</b> ≥ 1/100 až < 1/10	<b>menej časté</b> ≥ 1/1 000 až < 1/100
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		
	Anorexia	
<b>Poruchy nervového systému</b>		
	Závrat Bolesť hlavy Parestézia Dysgeúzia	Hypoestézia
<b>Poruchy oka</b>		
	Porucha 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 Bolesti brucha Nauzea Nadúvanie Dyskomfort brucha Riedka stolica		
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>		
		Hepatitída
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		
	Vyrážka Svrbenie	Stevensov-Johnsonov syndróm Fotosenzitívne reakcie
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		
	Artralgia	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		
	Únava	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 sa vyskytli pri vyšších než odporúčaných dávkach, boli podobné ako nežiaduce účinky pri odporúčanom dávkovaní. V prípade predávkovania sú, podľa potreby, indikované všeobecné symptomatické a podporné opatrenia.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Azitromycín je makrolidové antibiotikum, ktoré patrí do skupiny azalidov. Molekula vzniká pridaním atómu dusíka do laktónového kruhu erytromycínu A.

#### Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku azitromycínu spočíva v inhibícii syntézy bakteriálnych proteínov jeho väzbou na 50S ribozómovú podjednotku, čím dochádza k inhibícii translóacie peptidov.

#### Vzťah PK/PD

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

#### Mechanizmus vzniku rezistencie

Celkovo boli zaznamenané tri základné mechanizmy vzniku rezistencie voči makrolidom u rôznych druhov baktérií, ktoré sú spojené so zmenou cieľového miesta, modifikáciou antibiotika a ovplyvnením transportu antibiotika (efluxu). Eflux u streptokokov je vyvolaný *mef* génmi a spôsobuje rezistenciu výlučne voči makrolidom (M-fenotyp). Zmenu cieľového miesta riadia metylázy kódované v *erm* génoch.

Medzi erytromycínom, azitromycínom, inými makrolidmi a linkozamidmi existuje úplná skrížená rezistencia pre *Streptococcus pneumoniae*, betahemolytické streptokoky skupiny A, *Enterococcus spp.* a *Staphylococcus aureus*, vrátane *S. aureus* rezistentného na meticilín (MRSA).

Kmene *S. pneumoniae* citlivé voči penicilínu budú s väčšou pravdepodobnosťou citlivé voči azitromycínu než kmene *S. pneumoniae* rezistentné voči penicilínu. U *S. aureus* rezistentného voči meticilínu (MRSA) je nižšia pravdepodobnosť citlivosti voči azitromycínu než u *S. aureus* citlivého voči meticilínu (MSSA).

Indukcia významnej rezistencie ako *in vitro* aj v *in vivo* modeloch je MIC o < 1 riedenie vyššia u mikroorganizmov *S. pyogenes*, *H. influenzae* a *Enterobacteriaceae* po deviatich subletálnych pasážach účinnej látky a o 3 riedenia vyššia u *S. aureus*. Rozvinutie *in vitro* rezistencie kvôli mutáciám je zriedkavé.

#### Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty citlivosti typických bakteriálnych patogénov voči azitromycínu:

EUCAST:

- *Staphylococcus spp.*: citlivý  $\leq 1$  mg/l, rezistentný  $> 2$  mg/l;
- *Haemophilus spp.*: citlivý  $\leq 0,12$  mg/l, rezistentný  $> 4$  mg/l;
- *Streptococcus pneumoniae* a *Streptococcus* A, B, C, G: citlivý  $\leq 0,25$  mg/l, rezistentný  $\geq 0,5$  mg/l.
- *Moraxella catarrhalis*: citlivý  $\leq 0,5$  mg/l, rezistentný  $> 0,5$  mg/l;
- *Neisseria gonorrhoeae*:  $\leq 0.25$  mg/l; rezistentný  $> 0.5$  mg/l

Prevalencia rezistencie pre vybrané druhy môže kolísať v závislosti od geografickej polohy a času a miestne informácie o rezistencii sú potrebné predovšetkým pri liečbe závažných infekcií. Uvedené informácie sú len približným usmernením o pravdepodobnosti citlivosti mikroorganizmu na azitromycín.

Tabuľka č. 1: Antibakteriálne spektrum azitromycínu

<b>Bežne citlivé druhy</b>
<b>Aeróbne gramnegatívne</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<b>Ďalšie mikroorganizmy</b>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>o</sup>
<b>Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia</b>
<b>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilín) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> (stredne citlivý na erytromycín)
<b>Ďalšie mikroorganizmy</b>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<b>Inherentne rezistentné mikroorganizmy</b>
<b>Aeróbne grampozitívne</b>
<i>Staphylococci MRSA, MRSE</i>
<b>Aeróbne gramnegatívne</b>
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Anaeróbne</b>
<i>Bacteroides fragilis</i> skupina

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

Po vyhodnotení štúdií vykonaných u detí sa používanie azitromycínu neodporúča na liečbu malárie, ani v monoterapii, ani v kombinácii s liekmi na báze chlóróchínu alebo artemisinínu, keďže nebola dokázaná non-inferiorita v porovnaní s antimalarikami odporúčanými na liečbu nekomplikovanej malárie.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po perorálnom podaní je biologická dostupnosť azitromycínu približne 37 %. Maximálne plazmatické hladiny sa dosahujú po 2 - 3 hodinách. Priemerná maximálna koncentrácia ( $C_{max}$ ) pozorovaná po jednorazovej dávke 500 mg je približne 0,4 µg/ml.

### Distribúcia

Po perorálnom podaní sa azitromycín distribuuje do celého tela.

Farmakokinetické štúdie preukázali zreteľne vyššie hladiny koncentrácie azitromycínu v tkanivách (až do 50-násobku maximálnej koncentrácie pozorovanej v plazme). To naznačuje, že liečivo je v značnom rozsahu viazané v tkanivách (distribučný objem v rovnovážnom stave predstavuje približne 31 l/kg).

Pri podávaní odporúčaných dávok nedochádza ku kumulácii liečiva v sére/plazme. Ku kumulácii dochádza v tkanivách, kde sú hladiny liečiva omnoho vyššie než hladiny v sére/plazme. Po podaní jednorazovej dávky 500 mg prekračujú koncentrácie v cieľových tkanivách, ako sú pľúca, mandle a prostata, hodnotu MIC<sub>90</sub> pre najčastejšie sa vyskytujúce patogény.

V experimentálnych *in vitro* a *in vivo* štúdiách sa azitromycín kumuluje vo fagocytoch; uvoľňovanie liečiva je podporované aktívnou fagocytózou. Na zvieracích modeloch sa ukázalo, že tento proces zrejme prispieva ku kumulácii azitromycínu v tkanive. Väzba azitromycínu na plazmatické proteíny je variabilná a pohybuje sa v rozmedzí od 52 % pri 0,05 µg/ml do 18 % pri 0,5 µg/ml v závislosti od koncentrácie v sére.

### Metabolizmus a eliminácia

Terminálny plazmatický polčas eliminácie zodpovedá polčasu deplécie z tkanív, ktorý je v rozmedzí od 2 do 4 dní.

Približne 12 % intravenózne podanej dávky azitromycínu sa vylúči v nezmenenej forme močom v priebehu 3 dní; najväčšia časť sa vylúči v priebehu prvých 24 hodín. Koncentrácia až 237 µg/ml azitromycínu sa zaznamenala v ľudskej žlči 2 dni po uplynutí 5-dňovej liečby. Bolo identifikovaných 10 metabolitov (vytvorených N- a O-demetyláciou, hydroxyláciou dezoaminového a aglykónového kruhu a štiepením kladinóзовého konjugátu). Výskumy naznačujú, že metabolity nemajú podiel na mikrobiologickej aktivite azitromycínu.

### Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

#### *Renálna insuficiencia*

U osôb s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie 10 - 80 ml/min) sa po podaní jednorazovej perorálnej dávky azitromycínu 1 g zvýšila priemerná C<sub>max</sub> o 5,1 % a AUC<sub>0-120</sub> o 4,2 % v porovnaní s normálnou funkciou obličiek (GFR > 80 ml/min). U jedincov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa priemerná C<sub>max</sub> zvýšila o 61 % a AUC<sub>0-120</sub> o 35 % v porovnaní s normálnou funkciou obličiek.

#### *Insuficiencia pečene*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene neexistuje dôkaz o výraznej zmene sérovej farmakokinetiky azitromycínu v porovnaní s normálnou funkciou pečene. Zdá sa, že u týchto pacientov sa vylučovanie azitromycínu močom zvyšuje, aby sa kompenzoval znížený hepatálny klírens.

#### *Starší pacienti*

Farmakokinetika azitromycínu u starších mužov bola podobná ako u mladých dospelých. Aj napriek tomu, že u starších žien boli pozorované vyššie maximálne koncentrácie (zvýšené o 30 - 50 %), nevyskytla sa žiadna významná kumulácia.

U starších dobrovoľníkov (> 65 rokov) boli pozorované vždy vyššie hodnoty AUC (29 %) po 5 dňovej liečbe než u mladších dobrovoľníkov (< 45 rokov). Avšak tieto rozdiely nie sú považované za klinicky významné, úprava dávky sa preto neodporúča.

#### *Dojčatá, batolátá, deti a dospievajúci*

Farmakokinetika sa sledovala u detí vo veku od 4 mesiacov do 15 rokov, ktoré užívali kapsuly,

granulát alebo suspenziu. Pri dávkovaní azitromycínu 10 mg/kg prvý deň, následne 5 mg/kg druhý až piaty deň, bola dosiahnutá hodnota  $C_{max}$  mierne nižšia ako u dospelých, a to 224 µg/l u detí vo veku 0,6 - 5 rokov a po 3 dňoch podávania a 383 µg/l u detí vo veku 6 - 15 rokov. Polčas 36 hodín u starších detí bol v rámci rozmedzia predpokladaného u dospelých.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách na zvieratách, pri ktorých boli použité dávky dosahujúce až 40-násobok klinických terapeutických dávok, sa zistilo, že azitromycín spôsoboval reverzibilnú fosfolipidózu, spravidla sa však nepozorovali žiadne súvisiace toxikologické dôsledky. Význam tohto zistenia pre ľudí užívajúcich azitromycín v súlade s odporúčaniami nie je známy.

Elektrofyziológické vyšetrenia preukázali, že azitromycín predlžuje QT interval.

#### Karcinogénny potenciál

Neuskutočnili sa dlhodobé štúdie na zvieratách, ktoré by hodnotili karcinogénny potenciál.

#### Mutagénny potenciál

V *in vivo* a *in vitro* testovacích modeloch sa nedokázali možné genetické ani chromozómové mutácie.

#### Reprodukčná toxicita

Nepozorovali sa žiadne teratogénne účinky v štúdiách reprodukčnej toxicity u potkanov. Pri dávkach mierne toxických pre matku sa pozorovalo oneskorenie osifikácie plodu. V perinatálnych a postnatálnych štúdiách na potkanoch sa pozorovali mierne oneskorenia fyzického vývoja a vývoja reflexného správania.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### *Jadro tablety:*

hydrogenfosforečnan vápenatý, bezvodý

hydroxypropylmetylcelulóza (E464)

sodná soľ kroskarmelózy

stearát horečnatý(E470b)

predželatínovaný škrob (kukuričný)

laurylsíran sodný

#### *Filmový obal tablety:*

hydroxypropylmetylcelulóza (E464)

monohydrát laktózy

oxid titaničitý (E171)

triacetín

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

Biely, nepriehľadný PVC/PVDC/Al blister.

Veľkosť balenia: 2,3,6 alebo 30 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

**Jubilant Pharmaceuticals N.V**  
Guldensporenpark 22  
9820 Merelbeke  
Belgicko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

15/0393/11-S

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

Dátum prvej registrácie: 17. júna 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. decembra 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2021