

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Azithromycin Sandoz 200 mg/5 ml prášok na perorálnu suspenziu

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každých 5 ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 209,6 mg dihydrátu azitromycínu, čo zodpovedá 200 mg azitromycínu.

Každý 1 ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 41,92 mg dihydrátu azitromycínu, čo zodpovedá 40 mg azitromycínu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každých 5 ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 3,71 g sacharózy, 0,030 g aspartámu (E 951), do 410 nanogramov benzylalkoholu a do 85 nanogramov siričitanov.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálnu suspenziu.

Biely až sivobiely kryštalický prášok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Azithromycin Sandoz prášok na perorálnu suspenziu je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií (pozri časti 4.4 a 5.1):

#### Pediatrickí pacienti vo veku 6 mesiacov a starší, s telesnou hmotnosťou menej ako 45 kg

- akútna streptokoková tonzilitída a faryngitída
- akútna bakteriálna sinusitída
- akútne bakteriálny zápal stredného ucha
- pneumónia získaná v komunite (CAP, *Community-acquired pneumonia*)
- akútne bakteriálne infekcie kože a kožných tkanív (ABSSSI, *Acute bacterial skin and skin structure infections*)

#### Dospelí a dospievajúci s telesnou hmotnosťou najmenej 45 kg, ktorí nie sú schopní prehltnúť pevné liekové formy:

Okrem indikácií uvedených vyššie je tento liek indikovaný aj na liečbu:

- uretritídy a cervicitídy spôsobených *Chlamydia trachomatis*
- dospelých pacientov s akútnou exacerbáciou chronickej bronchitídy

Je potrebné zohľadniť oficiálne usmernenie o vhodnom používaní antibakteriálnych látok.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Pediatrickí pacienti vo veku 6 mesiacov a starší, s telesnou hmotnosťou menej ako 45 kg*

Azitromycín sa má podávať ako jedna denná dávka (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1: Odporúčania na dávkovanie pre pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov a starších, s telesnou hmotnosťou menej ako 45 kg

Indikácia	Dávkovací režim azitromycínu
Akútna bakteriálna sinusitída	10 mg/kg/deň počas 3 dní
Pneumónia získaná v komunite	10 mg/kg v 1. deň, potom nasleduje 5 mg/kg/deň v 2.-5. deň
Akútne bakteriálne infekcie kože a kožných tkanív	
Akútny bakteriálny zápal stredného ucha	jednorazová dávka 30 mg/kg alebo 10 mg/kg/deň počas 3 dní alebo 10 mg/kg v 1. deň, potom nasleduje 5 mg/kg/deň v 2.-5. deň
Akútna streptokoková tonzilitída a faryngitída	20 mg/kg/deň počas 3 dní alebo 12 mg/kg/deň počas 5 dní
Je potrebné zohľadniť liečebné režimy, dávky a trvanie liečby podľa odporúčaní v aktualizovaných liečebných usmerneniach pre každú indikáciu.	

Denná dávka azitromycínu nemá prekročiť dennú dávku pre dospelých 500 mg, s výnimkou 1-dňového liečebného režimu (jednorazová dávka) pri akútnom bakteriálnom *otitis media*, pri ktorom nemá maximálna celková dávka prekročiť 1 500 mg. Maximálna odporúčaná celková dávka pre akúkoľvek liečbu u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 45 kg je 1 500 mg, s výnimkou 5-dňového režimu pri akútnej streptokokovej tonzilitíde a faryngitíde. Pozri tabuľku 2.

Tabuľka 2: Maximálne odporúčané denné dávky azitromycínu podľa dávkovacieho režimu

Telesná hmotnosť (kg)	Maximálna denná dávka azitromycínu				
	5 mg/kg (5-dňový režim, 2. až 5. deň)	10 mg/kg (3- dňový režim alebo 5-dňový režim, 1. deň)	12 mg/kg (5- dňový režim streptokoková faryngotonzilitída)	20 mg/kg (3- dňový režim streptokoková faryngotonzilitída)	30 mg/kg (režim jednorazovej dávky akútny <i>otitis media</i> )
7	35 mg	70 mg	84 mg	140 mg	210 mg
8	40 mg	80 mg	96 mg	160 mg	240 mg
9	45 mg	90 mg	108 mg	180 mg	270 mg
10	50 mg	100 mg	120 mg	200 mg	300 mg
11	55 mg	110 mg	132 mg	220 mg	330 mg
12	60 mg	120 mg	144 mg	240 mg	360 mg
13	65 mg	130 mg	156 mg	260 mg	390 mg
14	70 mg	140 mg	168 mg	280 mg	420 mg
15	75 mg	150 mg	180 mg	300 mg	450 mg
16 - 25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26 - 35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36 - <45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1200 mg

# nemá sa prekročiť denná dávka pre dospelých 500 mg

Objem, ktorý sa má podať na dosiahnutie vyššie uvedených dávok je uvedený v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Odporúčania na maximálne denné dávkovanie a súvisiace objemy perorálnej suspenzie (40 mg/ml) pre pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov a starších s telesnou hmotnosťou menej ako 45 kg

Telesná hmotnosť (kg)	Maximálna dávka azitromycínu				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 ml (40 mg)+*	1,75 ml (70 mg)*	2,25 ml (90 mg)++	3,50 ml (140 mg)	5,25 ml (210 mg)
8	1,00 ml (40 mg)*	2,00 ml (80 mg)*	2,50 ml (100 mg)++	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)
9	1,25 ml (50 mg)+*	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg)++	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg)*	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg)+*	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg)++	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg)*	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg)++	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg)+*	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg)++	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg)*	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg)++	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg)+*	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16-25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)
26-35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg)#	22,50 ml (900 mg)
36- < 45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg)#	30,00 ml (1200 mg)

+ 5 mg/kg dávka: odporúčané dávky sú 0,875 ml (35 mg), 1,125 ml (45 mg), 1,375 ml (55 mg), 1,625 ml (65 mg) a 1,875 ml (75 mg). Tieto hodnoty boli zaokrúhlené na získanie príslušnej dávky, ktorá má byť podaná.

++12 mg/kg dávka: odporúčané dávky sú 2,10 ml (84 mg), 2,40 ml (96 mg), 2,70 ml (108 mg), 3,30 ml (132 mg), 3,60 ml (144 mg), 3,9 ml (156 mg) a 4,2 ml (168 mg). Tieto hodnoty boli zaokrúhlené na získanie príslušnej dávky, ktorá má byť podaná.

\* na liečbu týchto pacientov je najvhodnejší azitromycín 20 mg/ml (100 mg/5 ml) prášok na perorálnu suspenziu.

# nemá sa prekročiť denná dávka pre dospelých 500 mg

*Dospelí a dospievajúci s telesnou hmotnosťou najmenej 45 kg, ktorí nie sú schopní prehltnúť pevné liekové formy*

Azitromycín sa má podávať ako jedna denná dávka (pozri tabuľku 4).

Tabuľka 4: Odporúčania na dávkovanie pre dospelých a dospievajúcich s telesnou hmotnosťou najmenej 45 kg, ktorí nie sú schopní prehltnúť pevné liekové formy

Indikácia	Dávkovací režim azitromycínu
Akútna streptokoková tonzilitída a faryngitída	500 mg/deň počas 3 dní alebo 500 mg v 1. deň, potom nasleduje 250 mg/deň v 2.-5. deň
Akútna bakteriálna sinusitída	
Akútny bakteriálny zápal stredného ucha	

<p>Akútne exacerbácie chronickej bronchitídy*</p> <p>Pneumónia získaná v komunitě#</p> <p>Akútne bakteriálne infekcie kože a kožných tkanív</p>	
<p>Uretritída a cervicitída spôsobené <i>Chlamydia trachomatis</i></p>	<p>1000 mg ako jednorazová dávka</p>
<p>* len na liečbu dospelých</p> <p># u dospelých môže po intravenóznnej liečbe nasledovať aj perorálna liečba, ak je to klinicky indikované na dokončenie 7- až 10-dňového liečebného režimu (informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre i.v. liekové formy azitromycínu).</p> <p>Je potrebné zohľadniť liečebné režimy, dávky a trvanie liečby podľa odporúčaní v aktualizovaných liečebných usmerneniach pre každú indikáciu.</p>	

#### *Vynechaná dávka*

Ak od vynechanej dávky uplynulo 12 hodín alebo menej, pacienta je potrebné poučiť, aby ju užil čo najskôr a potom užil ďalšiu dávku v pravidelnom čase. Ak uplynulo viac ako 12 hodín od času, kedy sa dávka zvyčajne užíva, pacienta je potrebné poučiť, aby počkal do ďalšej naplánovanej dávky.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s GFR  $\geq$  10 ml/min nie je potrebná úprava dávky. U pacientov s GFR < 10 ml/min sa má azitromycín podávať s opatrnosťou (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha) alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) nie sú k dispozícii žiadne údaje. Preto sa má u týchto pacientov azitromycín podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

##### *Starší pacienti*

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2). Keďže u starších pacientov je pravdepodobnejší výskyt proarytmických stavov, z dôvodu rizika srdcovej arytmie a torsade de pointes sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť azitromycínu neboli stanovené u detí vo veku do 6 mesiacov pre žiadnu z indikácií uvedených v časti 4.1.

Použitie Azithromycinu Sandoz sa netýka liečby akútnych exacerbácií chronickej bronchitídy u pediatrických pacientov.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie po rekonštitúcii.

Prášok na perorálnu suspenziu sa má užívať ako jedna denná dávka s jedlom alebo bez jedla. Podanie bezprostredne pred jedlom môže zvýšiť gastrointestinálnu znášanlivosť.

Pacientov treba poučiť, aby pred každou novou dávkou potriasli fľašu rekonštituovanej perorálnej suspenzie.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### 4.3 Kontraindikácie

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

### 4.4 Osobitné upozornenia a špeciálne opatrenia pri používaní

#### Možnosť rezistencie

Azitromycín môže podporovať rozvoj rezistencie v dôsledku súvisiacich dlhodobo pretrvávajúcich a klesajúcich hladín v plazme a tkanivách po ukončení liečby (pozri časť 5.2). Liečba azitromycínom sa má začať len po dôkladnom zhodnotení prínosu a rizík, so zohľadnením miestnej prevalencie rezistencie, a ak nie sú indikované preferované liečebné režimy.

#### Závažné kožné reakcie a reakcie z precitlivosti

V súvislosti s liečbou azitromycínom boli hlásené zriedkavé závažné alergické reakcie vrátane angioedému a anafylaxie (zriedkavo smrteľné), závažných kožných nežiaducich reakcií (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxikkej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) a akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8). Pri predpisovaní je potrebné pacientov poučiť o ich prejavoch a príznakoch a pacienti majú byť starostlivo sledovaní kvôli kožným reakciám. Niektoré z týchto reakcií na azitromycín viedli k opakujúcim sa príznakom a vyžadovali dlhšie obdobie sledovania a liečby. Ak sa vyskytne alergická reakcia, liečba azitromycínom sa má ukončiť a má sa podať vhodná liečba. Lekári by si mali byť vedomí toho, že po ukončení symptomatickej liečby môže dôjsť k opätovnému výskytu alergických príznakov.

#### Predĺženie QT intervalu

Pri liečbe inými makrolidmi vrátane azitromycínu sa pozorovala predĺžená srdcová repolarizácia a QT interval, ktoré zvyšujú riziko rozvoja srdcovej arytmie a torsades de pointes (pozri časť 4.8). Keďže nasledujúce situácie môžu viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnych arytmií (vrátane torsades de pointes), čo môže viesť k zastaveniu srdca, azitromycín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s existujúcimi proarytmickými stavmi (najmä u žien a starších pacientov), ako sú pacienti:

- s vrodeným alebo dokumentovaným predĺžením QT intervalu,
- aktuálne liečení inými liečivami, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval (pozri časť 4.5),
- s poruchou rovnováhy elektrolytov, najmä v prípadoch hypokaliémie a hypomagneziémie,
- s klinicky významnou bradykardiou, srdcovou arytmiou alebo závažnou srdcovou insuficienciou,
- starší pacienti: starší pacienti môžu byť náchylnejší na účinky lieku na QT interval.

#### Hepatotoxicita

Keďže pečeň predstavuje hlavnú cestu eliminácie azitromycínu, azitromycín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s významným ochorením pečene. V súvislosti s azitromycínom sa hlásili prípady fulminantnej hepatitídy, ktorá môže viesť k život ohrozujúcemu zlyhaniu pečene. V súvislosti s azitromycínom sa hlásila aj hepatitída, cholestatická žltacka, nekróza pečene a zlyhanie pečene, z ktorých niektoré boli smrteľné (pozri časť 4.8). Niektorí pacienti mohli mať už existujúce ochorenie pečene alebo mohli užívať iné hepatotoxické lieky. Pacientov je potrebné poučiť, aby prestali užívať azitromycín a kontaktovali svojho lekára, ak sa u nich vyvinú prejavy a príznaky dysfunkcie pečene ako je rýchlo sa rozvíjajúca asténia spojená so žltackou, tmavý moč, sklon ku krvácaniu alebo pečenevová encefalopatia. V takých prípadoch sa musia ihneď vykonať pečenevé testy/vyšetrovania.

#### Hnačka súvisiaca s *Clostridioides difficile* (*Clostridioides Difficile Associated Diarrhoea*, CDAD), pseudomembranózna kolitída

V súvislosti s azitromycínom boli hlásené CDAD a pseudomembranózna kolitída, ktoré sa môžu pohybovať v rozsahu závažnosti od miernej hnačky až po smrteľnú kolitídu (pozri časť 4.8). U

pacientov s hnačkou počas alebo po podávaní azitromycínu sa musí vziať do úvahy výskyt CDAD a pseudomembranóznej kolitídy. Treba zvážiť ukončenie liečby azitromycínom a zavedenie podporných opatrení spolu s podaním špecifickej liečby na *C. difficile*. Nemajú sa podávať lieky inhibujúce peristaltiku.

#### Pohlavne prenosné choroby

Pre *Neisseria gonorrhoeae* je veľmi pravdepodobná rezistencia voči makrolidom vrátane azalidu azitromycínu (pozri časť 5.1). Preto sa azitromycín neodporúča na liečbu nekomplikovanej gonorey a zápalového ochorenia panvy, pokiaľ sa laboratórnymi výsledkami nepotvrdí citlivosť mikroorganizmu na azitromycín. Neliečené alebo neprimerane liečené ochorenie môže viesť k neskorším komplikáciám ako je neplodnosť a mimomaternicová gravidita.

Okrem toho, pri zvažovaní použitia jednorazovej dávky azitromycínu na liečbu uretritídy a cervicitídy spôsobenými *N. gonorrhoeae* alebo *C. trachomatis* (pozri časť 4.2) sa má vylúčiť súbežná urogenitálna infekcia spôsobená *Mycoplasma genitalium* vzhľadom na vysoké riziko vzniku rezistencie pri tomto mikroorganizme.

Okrem toho sa má vylúčiť aj súbežná infekcia spôsobená *Treponema pallidum*, pretože sa môžu zamaskovať príznaky syfilisu v inkubačnej dobe, čo oneskorí diagnózu.

U všetkých pacientov s pohlavne prenosnými urogenitálnymi infekciami sa má začať vhodná antimikrobiálna liečba a kontrolné mikrobiologické vyšetrenia.

#### Myasténia gravis

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

#### Necitlivé mikroorganizmy

Používanie azitromycínu môže mať za následok nadmerný rast necitlivých mikroorganizmov. Ak sa vyskytne superinfekcia, môže byť potrebné prerušenie liečby alebo iné vhodné opatrenia.

#### Deriváty námeľových alkaloidov

U pacientov liečených derivátmi námeľových alkaloidov vyvolalo súbežné používanie niektorých makrolidových antibiotík ergotizmus. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o možnej interakcii medzi námeľovými alkaloidmi a azitromycínom. Vzhľadom na teoretickú možnosť ergotizmu sa však azitromycín a deriváty námeľových alkaloidov nesmú podávať súbežne.

#### Pediatrická populácia

##### *Infantilná hypertrofická pylorickej stenózy (IHPS)*

Po podaní azitromycínu počas prvých 42 dní po narodení sa hlásili prípady infantilnej hypertrofickej pylorickej stenózy. Rodičov a opatrovateľov treba požiadať, aby sa obrátili na lekára, ak sa vyskytne silné vracanie alebo podráždenosť pri kŕmení.

#### Pomocné látky so známym účinkom

##### **Azithromycin Sandoz obsahuje sacharózu, sodík, aspartám, benzylalkohol a siričitany**

Upozornenie pre pacientov s cukrovkou: 5 ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 3,71 g sacharózy.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózagalaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Azithromycin Sandoz 200 mg/5 ml obsahuje 0,030 g aspartámu v 5 ml suspenzie

Aspartám je zdrojom fenylalanínu. Nie sú k dispozícii predklinické ani klinické údaje na zhodnotenie použitia aspartámu u detí mladších ako 12 týždňov.

Azithromycin Sandoz 200 mg/5 ml obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Azithromycin Sandoz 200 mg/5 ml obsahuje do 410 nanogramov benzylalkoholu v 5 ml suspenzie. Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Benzylalkohol bol spojený s rizikom závažných nežiaducich účinkov vrátane problémov s dýchaním (nazývanými “syndróm respiračnej tiesne (gasping syndrome)”) u novorodencov, preto sa nemá používať u novorodencov (vo veku 4 týždne alebo menej).

Z dôvodu zvýšeného rizika akumulácie sa nemá používať viac ako týždeň u malých detí (vo veku menej ako 3 roky).

Vysoké množstvá sa majú používať s opatnosťou a len ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou funkcie pečene alebo obličiek alebo počas gravidity a dojčenia kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

Azithromycin Sandoz 200 mg/5 ml obsahuje do 85 nanogramov siričitanov v 5 ml suspenzie. Zriedkavo môžu vyvolať závažné reakcie z precitlivenosti a bronchospazmus.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Aj keď je azitromycín slabý inhibítor CYP450 a významne vzájomne nepôsobí so substrátmi CYP450, inhibíciu CYP3A4 nie je možné úplne vylúčiť. Preto sa v prípade súbežného podávania so substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom odporúča opatnosť.

Azitromycín je inhibítor transportéru P-glykoproteínu (P-gp). Súbežné podávanie azitromycínu so substrátmi P-gp, ako je digoxín a kolchicín, môže zvýšiť ich expozíciu. Pre lieky s úzkym terapeutickým indexom sa odporúča opatnosť a klinické sledovanie a/alebo terapeutické monitorovanie hladiny lieku a podľa potreby úprava dávky. V tomto kontexte je potrebné zohľadniť relatívne dlhý polčas azitromycínu (pozri časť 5.2).

#### Lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval

Azitromycín sa má používať opatrne u pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval (pozri časť 4.4) ako sú antiarytmiká tried IA (napr. chinidín a prokainamid) a III (napr. dofetilid, amiodarón a sotalol), antipsychotické látky (napr. pimozid), antidepresíva (napr. citalopram), fluórchinolóny (napr. moxifloxacín a levofloxacín), cisaprid, chlóróchín a hydroxychlóróchín.

Informácie o liekových interakciách pre azitromycín s možnými súbežne podávanými liekmi sú zhrnuté v tabuľke a v texte nižšie. Opísané liekové interakcie sa zakladajú na klinických liekových interakčných štúdiách vykonaných s azitromycínom, alebo kde to je uvedené, ide o potenciálne liekové interakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť s azitromycínom.

Tabuľka 5: Klinicky významné liekové interakcie medzi azitromycínom a inými liekmi

Liek (terapeutická oblasť)	Interakcia Účinok na expozíciu	Mechanizmus	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Atorvastatín (inhibítor HMG CoA reductázy)  Azitromycín 500 mg perorálne, jedenkrát denne počas 3 dní.  Atorvastatín 10 mg perorálne, jedenkrát denne.	Azitromycín: ND  Atorvastatín: ↔ AUC ↔ C <sub>max</sub>	Atorvastatín je substrátom CYP3A4 a P-gp.	Je potrebná opatnosť, pretože u pacientov, ktorí dostávali azitromycín súbežne so statínmi, sa po uvedení lieku na trh hlásili prípady rabdomyolýzy.

<p>Cyklosporín (imunosupresívum)</p> <p>Azitromycín 500 mg perorálne, jedenkrát denne počas 3 dní.</p> <p>Cyklosporín 10 mg/kg perorálne, jednorazová dávka.</p>	<p>Azitromycín: ND</p> <p>Cyklosporín: ↔ AUC ↑<math>C_{max}</math> 24 %</p>	<p>Cyklosporín je substrátom CYP3A4 a P-gp s úzkym terapeutickým indexom a/alebo kompetíciou pre vylučovanie žľou.</p>	<p>Podľa potreby sa má počas a po liečbe azitromycínom vykonávať klinické sledovanie a terapeutické monitorovanie hladiny lieku. Ak je to potrebné, má sa upraviť dávka cyklosporínu.</p>
<p>Kolchicín (dna)</p>	<p>Azitromycín: ND</p> <p>Kolchicín: ↑ 57 % AUC<sub>0-t</sub> ↑ 22 % C<sub>max</sub></p>	<p>Kolchicín je substrátom P-gp s úzkym terapeutickým indexom.</p>	<p>Počas a po liečbe azitromycínom je potrebné klinické sledovanie.</p>
<p>Dabigatran (perorálne antikoagulancium)</p>	<p>ND</p> <p>Očakáva sa: ↑ Dabigatran</p>	<p>Dabigatran je substrátom P-gp s úzkym terapeutickým indexom.</p>	<p>Je potrebná opatrnosť, pretože údaje po uvedení lieku na trh naznačujú zvýšené riziko hemorágií u pacientov, ktorí dostávajú azitromycín súbežne s dabigatranom.</p>
<p>Digoxín (srdcové glykozidy)</p>	<p>ND</p> <p>Očakáva sa: ↑ Digoxín</p>	<p>Digoxín je substrátom P-gp s úzkym terapeutickým indexom.</p>	<p>Počas a po liečbe azitromycínom je potrebné klinické sledovanie a prípadne sledovanie hladiny digoxínu.</p>
<p>Warfarín (perorálne antikoagulancium)</p> <p>Azitromycín 500 mg perorálne, jedenkrát denne počas 1 dňa a potom nasleduje 250 mg perorálne, jedenkrát denne počas 4 dní.</p> <p>Warfarín 15 mg perorálne, jednorazová dávka.</p>	<p>Azitromycín: ND</p> <p>Warfarín: ND</p> <p>Žiadna zmena protrombínového času v klinickej liekovej interakčnej štúdii, avšak po uvedení lieku na trh hlásenia o zosilnení antikoagulačného účinku antikoagulancií kumarínového typu po súbežnom podaní s azitromycínom.</p>	<p>Neznámy.</p>	<p>Počas a po liečbe azitromycínom sa má zväžiť zvýšená frekvencia sledovania protrombínového času.</p>
<p>Poznámka: štatisticky významné zmeny o viac ako 10 % sú označené ako „↑“ alebo „↓“, žiadna zmena ako „↔“, nestanovené ako „ND“ (<i>Not Determined</i>).</p>			

V klinických štúdiách hodnotiacich potenciál liekových interakcií azitromycínu s perorálnymi antacidami (hydroxid hlinitý/hydroxid horečnatý), karbamazepínom, cetirizínom, cimetidínom, efavirenzom, flukonazolom, metylprednizolónom, midazolamom, rifabutínom, sildenafilom, teofylínom, triazolamom, trimetoprimom/sulfametoxazolom a zidovudínom sa nepozorovala žiadna klinicky významná zmena expozície azitromycínu ani súbežne podávaných liekov.

### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

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

### Gravidita

Reprodukčné štúdie na zvieratách sa uskutočnili v dávkach vedúcich k až stredne toxickým koncentráciám pre matku. V týchto štúdiách neboli dokázané žiadne teratogénne účinky. Nie sú však k dispozícii žiadne dobre kontrolované štúdie u gravidných žien.

K dispozícii je veľké množstvo údajov z pozorovacích štúdií týkajúcich sa expozície azitromycínu počas gravidity (viac ako 7 000 gravidít vystavených azitromycínu). Väčšina týchto štúdií nenaznačuje zvýšené riziko nežiaducich účinkov na plod ako sú významné vrodené malformácie alebo kardiovaskulárne malformácie.

Epidemiologický dôkaz súvisiaci s rizikom potratu po expozícii azitromycínu v skorom štádiu gravidity je nepresvedčivý. Štúdie na zvieratách nepokazujú na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Azitromycín sa má počas gravidity používať, len ak si to klinický stav vyžaduje.

### Dojčenie

Azitromycín sa v značnej miere vylučuje do ľudského mlieka. Nepozorovali sa žiadne závažné nežiaduce účinky azitromycínu na dojčené deti, avšak u dojčených novorodencov/detí sa môžu vyskytnúť účinky ako hnačka, hubová infekcia sliznice ako aj precitlivenosť, a to aj pri subterapeutických dávkach. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu azitromycínom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

### Fertilita

V štúdiách fertility vykonaných na potkanoch sa po podaní azitromycínu zaznamenali znížené miery gravidity. Význam tohto zistenia pre ľudí nie je známy.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Azithromycin Sandoz má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov užívajúcich azitromycín sa hlásil závrat, ospalosť a kŕče, a u niektorých pacientov sa vyskytlo zhoršenie zraku a/alebo poruchy sluchu. Treba to zvážiť pri hodnotení schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby zahŕňajú hnačku, bolesť hlavy, vracanie, bolesť brucha, nauzeu a abnormálne výsledky laboratórných testov. Ďalšie dôležité nežiaduce reakcie zahŕňajú anafylaktické reakcie, *torsade de pointes*, arytmiu vrátane ventrikulárnej tachykardie, pseudomembranóznu kolitídu a zlyhanie pečene (pozri časť 4.4). V súvislosti s liečbou azitromycínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) a akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.4).

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie identifikované zo skúseností v klinických skúšaní a počas sledovania po uvedení lieku na trh sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie.

Frekvencie výskytu nežiaducich reakcií sú definované ako 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 ( $< 1/10\,000$ ); a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 6: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>			Infekcia spôsobená kvasinkami <i>Candida</i> Pneumónia Hubová infekcia Bakteriálna infekcia Vaginálna infekcia Faryngitída Gastroenteritída Rinitída Orálna kandidóza		
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>		Znížený počet lymfocytov Zvýšený počet eozinofilov Zvýšený počet bazofilov Zvýšený počet monocytov Zvýšený počet neutrofilov	Leukopénia Neutropénia Eozinofília Zvýšený počet trombocytov Znížený hematokrit		Trombocytopénia Hemolytická anémia
<b>Poruchy imunitného systému</b>			Angioedém Precitlivosť (pozri časť 4.4)		Anafylaktická reakcia
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>			Znížená chuť do jedla		
<b>Psychické poruchy</b>			Nervozita Nespavosť	Agitácia	Úzkosť Delírium Halucinácie Agresivita

	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
<b>Poruchy nervového systému</b>		Bolesť hlavy	Závrat Dysgeúzia Parestézia Somnolencia		Myasténia gravis (pozri časť 4.4) Záchvat Anosmia Ageúzia Hypestézia Psychomotorická hyperaktivita Parosmia Synkopa
<b>Poruchy oka</b>			Zhoršenie zraku		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			Porucha ucha Vertigo		Hluchota Hypoakúzia Tinitus
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>			Palpitácie		Torsades de pointes (pozri časť 4.4) Arytmia vrátane ventrikulárnej tachykardie (pozri časť 4.4) Predĺžený QT interval na elektrokardiograme (pozri časť 4.4)
<b>Poruchy ciev</b>			Návaly horúčavy		Hypotenzia
<b>Poruchy dýchacích ciest, hrudníka a mediastína</b>			Dyspnoe Porucha dýchania Epistaxa		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Hnačka	Vracanie Bolesť brucha Nauzea	Gastritída Zápcha Dyspepsia Dysfágia Abdominálna distenzia Sucho v ústach Vredy v ústach Hypersekrecia slín Eruktácia Flatulencia		Pankreatitída Pseudomembranózna kolitída (pozri časť 4.4) Zafarbenie jazyka

	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			Hepatitída Zvýšená hladina aspartátamino-transferázy Zvýšená hladina alanínamino-transferázy Zvýšená hladina bilirubínu v krvi Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi	Abnormálna funkcia pečene Cholestatická žltacka	Zlyhanie pečene (pozri časť 4.4) Fulminantná hepatitída Nekróza pečene
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>			Vyrážka Pruritus Urtikária Dermatitída Suchá koža Hyperhidróza	Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) Lieková reakcia s eozinofiáliou a systémovými príznakmi (DRESS) Fotosenzitívna reakcia	Toxická epidermálna nekrolýza Stevensov-Johnsonov syndróm Multiformný erytém
<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 Bolesť obličiek Zvýšená hladina močoviny v krvi Zvýšená hladina kreatinínu v krvi		Akútne poškodenie obličiek Tubulointersticiálna nefritída
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>			Intermenštruačné krvácanie Porucha semenníkov		

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>			Edém Asténia Celkový pocit choroby Únava Edém tváre Bolesť hrudníka Pyrexia Bolesť Periférny edém		
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		Znížená hladina hydrogenuhličitanov v krvi	Abnormálna hladina draslíka v krvi Zvýšená hladina chloridov v krvi Zvýšená hladina glukózy v krvi Zvýšená hladina hydrogenuhličitanu v krvi Abnormálna hladina sodíka v krvi		
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>			Komplikácie liečebného postupu		

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 reakcie vyskytujúce sa s vyššími ako sú odporúčané dávky, boli podobné ako nežiaduce reakcie pozorované pri normálnych dávkach (pozri časť 4.8). Typické príznaky predávkovania azitromycínom zahŕňajú gastrointestinálne príznaky, t.j. vracanie, hnačku, bolesť brucha a nauzeu.

Liečba

V prípade predávkovania je indikovaná symptomatická liečba a podpora životných funkcií, a v prípade potreby podanie aktívneho uhlia alebo výplach žalúdka.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch dialýzy na elimináciu azitromycínu. Vzhľadom na mechanizmus eliminácie azitromycínu však nie je pravdepodobné, že by dialýza viedla k významnému odstráneniu liečiva.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

#### Všeobecné vlastnosti

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

#### Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku azitromycínu sa zakladá na inhibícii syntézy bakteriálnych proteínov väzbou na ribozomálnu podjednotku 50 S a inhibíciou translokácie peptidov.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Účinnosť závisí hlavne od pomeru medzi AUC (plocha pod krivkou) a MIC (minimálna inhibičná koncentrácia) mikroorganizmu spôsobujúceho ochorenie.

#### Mechanizmus rezistencie

Rezistencia voči azitromycínu sa môže zakladať na nasledujúcich mechanizmoch:

- Eflux: Rezistencia môže byť spôsobená zvýšením počtu efluxných púmp v cytoplazmatickej membráne. Týka sa to len makrolidov so 14- a 15-členným kruhom (takzvaný fenotyp M).
- Zmena cieľovej štruktúry: Afinita k ribozomálnym väzobným miestam sa znižuje metyláciou 23S rRNA, čo spôsobuje rezistenciu voči makrolidom (M), linkozamidom (L) a streptogramínom skupiny B (SB) (takzvaný fenotyp MLSB). Metylázy spôsobujúce rezistenciu sú kódované génmi *erm*. Afinita k ribozomálnym väzobným miestam sa tiež znižuje mutáciami cieľovej štruktúry v 23s rRNA alebo mutáciami proteínov veľkej ribozomálnej podjednotky.
- Enzymatická inaktivácia makrolidov má len menší klinický význam.

S fenotypom M sa pozoruje úplná skrížená rezistencia medzi azitromycínom, klaritromycínom, erytromycínom a roxitromycínom. Fenotyp MLSB preukazuje dodatočnú skríženú rezistenciu s klindamycínom a streptogramínom B. S makrolidom so 16-členným kruhom spiramycínom dochádza k čiastočnej skríženej rezistencii.

Vzhľadom na nízku permeabilitu vonkajšej membrány je väčšina gramnegatívnych druhov prirodzene rezistentných voči makrolidom.

#### Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre azitromycín a sú uvedené tu:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### Prevalencia získanej rezistencie

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pre vybrané druhy líšiť geograficky a v čase a vyžadujú sa miestne informácie o rezistencii, a to najmä pri liečbe závažných infekcií. Odporúča sa podľa potreby vyhľadať radu odborníka, ak je miestna prevalencia rezistencie taká, že je užitočnosť látky prinajmenšom pri niektorých typoch infekcií otázná. Najmä v prípadoch závažných infekcií alebo pri zlyhaní liečby sa má vykonať mikrobiologická diagnóza s identifikáciou patogénu a stanovením jeho citlivosti voči azitromycínu.

Tabuľka 7: Prevalencia získanej rezistencie

<b>Bežne citlivé druhy</b>
<b>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</b> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</b> <i>Haemophilus influenzae</i>

<i>Legionella pneumophila</i> <sup>°</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i> <b>Iné mikroorganizmy</b> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <sup>°</sup> <i>Chlamydia trachomatis</i> <sup>°</sup> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>°</sup>
<b>Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia</b>
<b>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</b> <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>+</sup> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus hominis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>++</sup> <b>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</b> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<b>Prirodzene rezistentné mikroorganizmy</b>
<b>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</b> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp.

<sup>°</sup>Pri vydaní tabuliek neboli dostupné aktualizované údaje. V primárnej literatúre, štandardnej vedeckej literatúre a liečebných odporúčaní sa predpokladá citlivosť.

<sup>+</sup>Aspoň jeden región preukazuje miery rezistencie vyššie ako 50 % pre meticilín rezistentný *Staphylococcus aureus*.

<sup>++</sup>Je pravdepodobnejšie, že kmene *Streptococcus pneumoniae* citlivé na penicilín sú citlivé na azitromycín, v porovnaní s kmeňmi *Streptococcus pneumoniae* rezistentnými voči penicilínu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Maximálne sérové koncentrácie ( $C_{max}$ ) azitromycínu po podaní 500 mg v perorálnej suspenzii (40 mg/ml), 1 000 mg v prášku na perorálnu suspenziu, 500 mg (2 x 250 mg) vo forme tabliet a 1 000 mg (4 x 250 mg) vo forme kapsúl zdravým dobrovoľníkom nalačno boli 0,29; 0,75; 0,34 a 1,07 mg/l, v uvedenom poradí. Čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických ( $T_{max}$ ) koncentrácií azitromycínu po perorálnom podaní je v rozsahu od 2 do 3 hodín. Priemerná absolútna biologická dostupnosť u zdravých dobrovoľníkov po podaní 500 mg v perorálnej suspenzii a 1 000 mg v prášku na perorálnu suspenziu vo vrecku nalačno bola 37 % a 44 %, v uvedenom poradí.

Účinnok jedla na relatívnu biologickú dostupnosť azitromycínu závisí od liekovej formy. Po podaní 500 mg v perorálnej suspenzii (40 mg/ml), 1 000 mg vo forme prášku na perorálnu suspenziu a 500 mg perorálnej dávky azitromycínu vo forme tabliet (2 x 250 mg) sa dosiahla podobná expozícia pri podaní s jedlom s vysokým obsahom tukov ako pri podaní nalačno. Po podaní jednorazovej dávky 500 mg (2 x 250 mg) vo forme kapsúl s jedlom s vysokým obsahom tukov oproti podaniu nalačno bol priemerný pomer hodnôt  $C_{max}$  a  $AUC_{0-24}$  o 52 % a 43 % nižší.

Tabuľka 8 uvádza priemerné (SD) farmakokinetické parametre u dospelých zdravých dobrovoľníkov po štandardných dávkovacích režimoch tabletami a kapsulami.

Tabuľka 8:  $AUC_{0-24}$  a  $C_{max}$  azitromycínu pri 3-dňovom a 5-dňovom režime posledný deň podania dávky

Dávkovací režim, lieková forma	$AUC_{0-24}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )
3-dňový režim (500 mg denne), tableta	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
5-dňový režim (500 mg D1,	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)

250 mg D2 až D5), tableta		
5- dňový režim (500 mg D1, 250 mg D2 až D5), kapsula	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

### *Distribúcia*

Azitromycín sa rozsiahlo a rýchlo distribuuje z plazmy do extravaskulárneho priestoru, vrátane tkanív ako sú mandle, pľúca a gynekologické tkanivá, ako aj do intracelulárneho priestoru, a to najmä polymorfonukleárných leukocytov, makrofágov a monocytov. Farmakokinetické štúdie preukázali významne vyššie koncentrácie azitromycínu v niektorých tkanivách (až 50-násobok maximálnej koncentrácie pozorovanej v plazme). To poukazuje na rozsiahlu väzbu na tieto tkanivá s distribučným objemom v ustálenom stave v rozsahu od 23 do 31 l/kg. Redistribučná fáza z intracelulárneho do extracelulárneho priestoru a plazmy môže viesť k dlhodobejším nízkym koncentráciám po ukončení liečby.

Azitromycín preukazuje nízku väzbu na plazmatické proteíny, hlavne na alfa 1-kyslý glykoproteín, ktorá sa znižuje so zvyšujúcimi sa koncentraciami antibiotika: 50 %, 23 % a 7 % väzba na proteíny pri koncentráciách 0,05, 0,1 a 1 mg/l, v uvedenom poradí.

### *Biotransformácia*

Azitromycín sa v minimálnom rozsahu metabolizuje v pečeni. Primárna cesta biotransformácie je N-demetylácia dezozamínového cukru. Ďalšie cesty zahŕňajú O-demetyláciu, hydrolýzu kladinózy (dekonjugáciu kladinózového cukru) a hydroxyláciu dezozamínového cukru a makrolidového kruhu.

Nebola dokázaná klinicky významná indukcia alebo inhibícia cytochrómu CYP 3A4 v pečeni prostredníctvom tvorby komplexu cytochrómu a metabolitu. Nezaznamenal sa ani autoindukovaný metabolizmus azitromycínu touto cestou.

### *Eliminácia*

Azitromycín sa eliminuje hlavne (aktívnym) vylučovaním žľou, väčšinou ako nezmenené liečivo, avšak tiež ako metabolity bez antibakteriálnej aktivity. Vylučovanie močom predstavuje menej významnú cestu eliminácie s menej ako 6 % perorálnej dávky liečiva a približne 20 % liečiva, ktoré sa dostalo do systémovej cirkulácie, vylúčenými močom. Viac ako 50 % liečiva vylúčeného stolicou a 12 % liečiva vylúčeného močom je v nezmenenej forme.

Po podaní jednorazovej 500 mg dávky azitromycínu bol odhadovaný plazmatický klírens 630 ml/min s terminálnym polčasom približne 68 hodín. Renálny klírens je vo všeobecnosti v rozsahu 100-189 ml/min výrazne menší ako plazmatický klírens, čo sa očakáva vzhľadom na relatívne nízky podiel renálnej cesty na eliminácii.

### Linearita/nelinearita

Po perorálnom podaní liekovej formy s okamžitým uvoľňovaním sa v rozsahu 250 mg až 1 000 mg preukázala úmernosť dávky a hodnôt  $AUC_{0-24}$  a  $C_{max}$ .

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

Farmakokinetické vlastnosti azitromycínu sa skúmali u 43 dospelých (vo veku 21 až 85 rokov) po perorálnom podaní jednorazovej 1,0 g dávky azitromycínu (4 x 250 mg kapsuly) osobám s GFR > 80 ml/min (n = 12), osobám s GFR medzi 10 a 80 ml/min (n = 12) a osobám s GFR < 10 ml/min (n = 19).

Farmakokinetické vlastnosti azitromycínu u osôb s GFR medzi 10 a 80 ml/min neboli ovplyvnené (priemerné hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{0-120}$  sa zvýšili o 5,1 % a 4,2 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s osobami s GFR > 80 ml/min). Priemerné hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{0-120}$  sa u osôb s GFR < 10 ml zvýšili o 61 % a 35 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s osobami s GFR > 80 ml/min.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje u osôb podstupujúcich dialýzu, avšak vzhľadom na mechanizmus eliminácie azitromycínu nie je pravdepodobné, že by viedla k významnému odstráneniu liečiva.

### *Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetické vlastnosti azitromycínu sa skúmali u 22 dospelých po perorálnom podaní jednorazovej 500 mg dávky azitromycínu (2 x 250 mg kapsuly) osobám s normálnou funkciou pečene (n = 6), triedou A podľa Childa-Pugha (n = 10) a triedou B podľa Childa-Pugha B (n = 6).

Farmakokinetické vlastnosti azitromycínu u osôb s triedami A a B podľa Childa-Pugha boli pre hodnotu  $AUC_{0-\infty}$  o 3 % a 19 % nižšie, a pre hodnotu  $C_{max}$ , o 34 % a 72 % vyššie, v uvedenom poradí, v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene.

### *Staršie osoby*

U starších dobrovoľníkov (> 65 rokov), ktorým bol podaný azitromycín 500 mg (2 x 250 mg kapsuly) v 1. deň a potom 250 mg od 2. do 5. dňa nalačno boli hodnoty  $AUC_{0-24}$  v 1. a 5. deň 3,0 a 2,7  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , v uvedenom poradí. V 5. deň sa pozorovala o 29 % vyššia hodnota  $AUC_{0-24}$ , o 8 % vyššia hodnota  $C_{max}$  a o 37,5% vyššia hodnota  $T_{max}$  v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi (< 40 rokov). Keďže tieto rozdiely za nepovažujú sa klinicky významné, u starších osôb s normálnou funkciou obličiek a pečene sa nevyžaduje úprava dávky.

### Pediatrická populácia

Farmakokinetické vlastnosti perorálnej suspenzie azitromycínu boli charakterizované u 14 detí vo veku 6 až 15 rokov s faryngitídou a u 7 detí vo veku 1 rok až 5 rokov s otitis media. V týchto dvoch štúdiách sa perorálna suspenzia azitromycínu dávkovala ako 10 mg/kg v 1. deň a potom 5 mg/kg v 2. až 5. deň. Po 5 dňoch liečby boli priemerné hodnoty  $AUC_{0-24}$  3,1  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  a 1,8  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , v uvedenom poradí. Priemerná hodnota  $C_{max}$  bola 0,38  $\mu\text{g}/\text{ml}$  a príslušná priemerná hodnota  $T_{max}$  bola 2,4 hodiny u detí vo veku 6 až 15 rokov a 0,22  $\mu\text{g}/\text{ml}$  a 1,9 hodiny u detí vo veku 1 až 5 rokov. Priemerné hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{0-24}$  sú 1,7-násobne vyššie u detí vo veku 6 až 15 rokov v porovnaní s deťmi vo veku 1 až 4 rokov.

Farmakokinetické vlastnosti pri 3-dňovom režime perorálnej suspenzie azitromycínu v dávke 10 mg/kg/deň sa hodnotili aj u 16 detí s bakteriálnymi infekciami vo veku 6 mesiacov až 10 rokov. Priemerná hodnota  $AUC_{0-24}$  u 7 detí vo veku 2 až 4 roky bola 2,90  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , zatiaľ čo u 8 detí vo veku 5 až 10 rokov bola táto hodnota 2,08  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . U jedného dieťaťa vo vekovej skupine 6 mesiacov až 2 roky sa zaznamenala nízka hodnota  $AUC_{0-24}$  0,74  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ .

Farmakokinetické vlastnosti jednorazovej dávky azitromycínu u pediatrických pacientov s danými dávkami 30 mg/kg sa neskúmali.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity nepreukázali nežiaduce reakcie s jasným významom pre ľudí, ktoré už nie sú uvedené v iných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku.

V niekoľkých tkanivách myši, potkanov a psov, ktorým sa podávali viaceré dávky azitromycínu, sa však pozorovala fosfolipidóza (intracelulárne nahromadenie fosfolipidov). Fosfolipidóza sa pozorovala v podobnom rozsahu v tkanivách novorodených potkanov a psov. Preukázalo sa, že účinok je reverzibilný po ukončení liečby azitromycínom. Význam tohto zistenia pre ľudí nie je vo všeobecnosti známy.

V štúdiách na zvieratách skúmajúcich embryotoxické účinky vykonaných v dávkach, ktoré boli až stredne toxické pre matku (2- až 3-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky u dospelých (500 mg na základe povrchu tela), sa u myši a potkanov nepozoroval žiadny teratogénny účinok. Pre azitromycín sa preukázalo, že prechádza cez placentu. U potkanov viedli dávky azitromycínu 100 a 200 mg/kg telesnej hmotnosti/deň (2- až 3-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky 500 mg u dospelých na základe povrchu tela) k miernemu oneskoreniu osifikácie u plodu a nárastu telesnej hmotnosti u matky. V peri- a postnatálnych štúdiách na potkanoch sa pozorovala mierna retardácia po liečbe azitromycínom v dávkach 200 mg/kg/deň (3-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky u dospelých 500 mg na základe povrchu tela).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

sacharóza  
xantánová guma (E 415)  
hyprolóza  
bezvodý fosforečnan sodný  
bezvodý koloidný oxid kremičitý (E 551)  
aspartám (E 951)  
banánová príchuť (obsahuje siričitany)  
krémová vanilková príchuť (obsahuje benzylalkohol)  
čerešňová príchuť (obsahuje siričitany)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorená fľaša so suchým práškom: 3 roky.  
Pripravená suspenzia: 10 dní.

Stabilita pripravenej suspenzie: Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

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

Neotvorená fľaša: Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.  
Podmienky na uchovávanie lieku po rekonštitúcii pozri v časti 6.3.

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

HDPE fľaše s PP/PE uzáverom s poistným krúžkom.  
PE/PP dávkovacia striekačka (10 ml), kalibrovaná po 0,25 ml.

Fľaša s práškom zodpovedá 600 mg azitromycínu: Objem fľaše po rekonštitúcii: 15 ml.  
Fľaša s práškom zodpovedá 800 mg azitromycínu: Objem fľaše po rekonštitúcii: 20 ml.  
Fľaša s práškom zodpovedá 900 mg azitromycínu: Objem fľaše po rekonštitúcii: 22,5 ml.  
Fľaša s práškom zodpovedá 1200 mg azitromycínu: Objem fľaše po rekonštitúcii: 30 ml.  
Fľaša s práškom zodpovedá 1500 mg azitromycínu: Objem fľaše po rekonštitúcii: 37,5 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Príprava suspenzie:

Fľašu s práškom potraďte tak, aby bol práškový obsah voľne sypký. K prášku pridajte nasledujúce množstvo vody:

Na prípravu 15 ml (600 mg) rekonštituovanej suspenzie: pridajte 8,0 ml vody.  
Na prípravu 20 ml (800 mg) rekonštituovanej suspenzie: pridajte 10,5 ml vody.  
Na prípravu 22,5 ml (900 mg) rekonštituovanej suspenzie: pridajte 11,0 ml vody.  
Na prípravu 30 ml (1200 mg) rekonštituovanej suspenzie: pridajte 15,0 ml vody.  
Na prípravu 37,5 ml (1500 mg) rekonštituovanej suspenzie: pridajte 18,5 ml vody.

Fľašou traste tak dlho, až vznikne biela až sivobiela homogénna suspenzia. Liek sa podáva tak, že uzáver sa otvorí a striekačkový adaptér sa umiestni do hrdla fľaše.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať podľa národných požiadaviek.

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ľubľana  
Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

15/0182/07-S

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

Dátum prvej registrácie: 17. máj 2007  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. júl 2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Február 2026