

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.

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 u dospelých a dospievajúcich s telesnou hmotnosťou najmenej 45 kg (pozri časti 4.4.a 5.1):

- akútna streptokoková tonzilitída a faryngitída,
- akútna bakteriálna sinusitída,
- akútny 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*),
- *erythema migrans* (skoré štádium Lymsej boreliózy),
- uretritída a cervicitída spôsobené *Chlamydia trachomatis*,

Azitrox je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s akútnou exacerbáciou chronickej bronchitídy.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci s telesnou hmotnosťou najmenej 45 kg

Azitromycín sa má podávať ako jedna denná dávka.

Tabuľka 1: Odporúčania na dávkovanie pre dospelých a dospievajúcich s telesnou hmotnosťou najmenej 45 kg

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	
Akútna exacerbácia chronickej bronchitídy*	
Pneumónia získaná v komunite#	
Akútne bakteriálne infekcie kože a kožných tkanív	
<i>Erythema migrans</i> (skoré štádium Lymfkej boreliózy)	1 000 mg v 1. deň, potom nasleduje 500 mg/deň v 2.-10. deň
Uretritída a cervicitída spôsobené <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg ako jednorazová dávka
<p>* len na liečbu dospelých # u dospelých môže po intravenózne 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 opatnosťou (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 opatnosťou (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 opatnosť (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Použitie lieku Azitroxu sa netýka liečby akútnych exacerbácií chronickej bronchitídy u pediatrických pacientov.

Dostupné sú iné liekové formy, ktoré môžu byť vhodnejšie na liečbu pacientov neschopných prehltnúť tablety, ako aj pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 45 kg.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa majú prehltnúť celé ako jedna denná dávka a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

Podanie bezprostredne pred jedlom môže zvýšiť gastrointestinálnu znášanlivosť.

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 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 precitlivenosti

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), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) a akútnej generalizovanej exantematóznej 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 pečenná encefalopatia. V takých prípadoch sa musia ihneď vykonať pečenné testy/vyšetrenia.

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 pseudomembranózneho 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.

Zároveň 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.

Pomocná látka so známym účinkom

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

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 opatrnosť.

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 opatrnosť 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 prokaínamid) 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 2: Klinicky významné liekové interakcie medzi azitromycínom a inými liekmi

Liek (terapeutická oblasť)	Interakcia Účinok na expozíciu	Mechanizmus	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Atorvastatín (inhibitor HMG CoA reduktázy) Azitromycín 500 mg perorálne, jedenkrát denne počas 3 dní. Atorvastatín 10 mg perorálne, jedenkrát denne.	Azitromycín: ND Atorvastatín: ↔ AUC ↔ C _{max}	Atorvastatín je substrátom CYP3A4 a P-gp.	Je potrebná opatrnosť, pretože u pacientov, ktorí dostávali azitromycín súbežne so statínmi, sa po uvedení lieku na trh hlásili prípady rabdomyolýzy.
Cyklosporín (imunosupresívum) Azitromycín 500 mg perorálne, jedenkrát denne počas 3 dní. Cyklosporín 10 mg/kg perorálne, jednorazová dávka.	Azitromycín: ND Cyklosporín: ↔ AUC ↑C _{max} 24 %	Cyklosporín je substrátom CYP3A4 a P-gp s úzkym terapeutickým indexom a/alebo kompetíciou pre vylučovanie žlčou.	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.
Kolchicín (dna)	Azitromycín: ND Kolchicín: ↑ 57 % AUC _{0-t} ↑ 22 % C _{max}	Kolchicín je substrátom P-gp s úzkym terapeutickým indexom.	Počas a po liečbe azitromycínom je potrebné klinické sledovanie.
Dabigatran (perorálne antikoagulancium)	ND Očakáva sa: ↑ Dabigatran	Dabigatran je substrátom P-gp s úzkym terapeutickým indexom.	Je potrebná opatrnosť, pretože údaje po uvedení lieku na trh naznačujú zvýšené riziko hemorágií u pacientov, ktorí dostávajú azitromycín súbežne s dabigatranom.
Digoxín (srdcové glykozidy)	ND Očakáva sa: ↑ Digoxín	Digoxín je substrátom P-gp s úzkym terapeutickým indexom.	Počas a po liečbe azitromycínom je potrebné klinické sledovanie a prípadne

			sledovanie hladiny digoxínu.
Warfarín (perorálne antikoagulancium) Azitromycín 500 mg perorálne, jedenkrát denne počas 1 dňa a potom nasleduje 250 mg perorálne, jedenkrát denne počas 4 dní. Warfarín 15 mg perorálne, jednorazová dávka.	Azitromycín: ND Warfarín: ND Žiadna zmena protrombínového času v klinickej liekovej interakčnej štúdií, avšak po uvedení lieku na trh hlásenia o zosilnení antikoagulačného účinku antikoagulancií kumarínového typu po súbežnom podaní s azitromycínom.	Neznámy.	Počas a po liečbe azitromycínom sa má zväžiť zvýšená frekvencia sledovania protrombínového času.
Poznámka: štatisticky významné zmeny o viac ako 10 % sú označené ako „↑“ alebo „↓“, žiadna zmena ako „↔“, nestanovené ako „ND“ (<i>Not Determined</i>).			

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

Azitrox 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 vyskytli zhoršenie zraku a/alebo poruchy sluchu. Treba to zväžiť 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, pseudomembranóznou kolitidu 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 eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) a akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie identifikované zo skúseností v klinických skúšaníach 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 3: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy			infekcia spôsobená kvasinkami <i>Candida</i> , pneumónia, hubová infekcia, bakteriálna infekcia, vaginálna infekcia, faryngitída, gastroenteritída, rinitída, orálna kandidóza		
Poruchy krvi a lymfatického systému		znížený počet lymfocytov, zvýšený počet eozinofilov, zvýšený počet bazofilov, zvýšený počet monocytov,	leukopénia, neutropénia, eozinofília, zvýšený počet trombocytov, znížený hematokrit		trombocytopénia, hemolytická anémia

		zvýšený počet neutrofilov			
Poruchy imunitného systému			angioedém, precitlivenosť (pozri časť 4.4)		anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy			znížená chuť do jedla		
Psychické poruchy			nervozita, nespavosť	agitácia	úzkosť, delírium, halucinácie, agresia
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy	závrat, dysgeúzia, parestézia, somnolencia		myasténia gravis (pozri časť 4.4), záchvat, anosmia, ageúzia, hypestézia, psychomotorická hyperaktivita, parosmia, synkopa
Poruchy oka			zhoršenie zraku		
Poruchy ucha a labyrintu			porucha ucha, vertigo		hluchota, hypoakúzia, tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			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)
Poruchy ciev			návaly horúčavy		hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			dyspnoe, porucha dýchania, epistaxa		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	vracanie, bolesť brucha, nauzea	gastritída, zápcha, dyspepsia, dysfágia, abdominálna distenzia,		pankreatitída pseudomembranózna kolitída (pozri časť 4.4),

			sucho v ústach, vredy v ústach, hypersekrecia slín, erukácia, flatulencia		zafarbenie jazyka
Poruchy pečene a žlčových ciest			zvýšená hladina aspartátamino- transferázy, zvýšená hladina alanínamino- transferázy, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi	abnormálna funkcia pečene, cholestatická žltáčka	zlyhanie pečene (pozri časť 4.4), fulminantná hepatitída, nekróza pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva			vyrážka, pruritus, urtikária, dermatitída, suchá koža, hyperhidróza	akútna generalizova- ná exantema- tózna pustulóza (AGEP), lieková reakcia s eozinofiliou a systémový- mi príznakmi (DRESS), fotosenzitívna reakcia	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov- Johnsonov syndróm, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			osteoartritída, myalgia, bolesť chrbta, bolesť krku		artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest			dyzúria, bolesť obličiek, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi		akútne poškodenie obličiek, tubulointersti- ciálna nefritída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			intermen- štruačné krvácanie, porucha semenníkov		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			edém asténia, celkový pocit choroby, únava, edém tváre, bolesť hrudníka, pyrexia,		

			bolesť, periférny edém		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		znížená hladina hydrogenuhli- čitanu v krvi	abnormálna hladina draslíka v krvi, zvýšená hladina chloridov v krvi, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina hydrogenuhliči- tanu v krvi, abnormálna hladina sodíka v krvi		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			komplikácia 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 PredávkovaniePríznaky

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**

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 skřížená rezistencia medzi azitromycínom, klaritromycínom, erytromycínom a roxitromycínom. Fenotyp MLSB preukazuje dodatočnú skříženú rezistenciu s klindamycínom a streptogramínom B. S makrolidom so 16-členným kruhom spiramycínom dochádza k čiastočnej skřízenej 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

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 4: Prevalencia získanej rezistencie

Bežne citlivé druhy
<i>Aeróbnne grampozitívne mikroorganizmy</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aeróbnne gramnegatívne mikroorganizmy</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Anaeróbnne mikroorganizmy</i>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
<i>Iné mikroorganizmy</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia

<i>Aeróbnne grampozitívne mikroorganizmy</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
Viridujúce streptokoky
<i>Anaeróbnne mikroorganizmy</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Prirodzene rezistentné mikroorganizmy
<i>Aeróbnne gramnegatívne mikroorganizmy</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Anaeróbnne mikroorganizmy</i>
<i>Bacteroides</i> spp.

^oPri vydaní tabuliek neboli dostupné aktualizované údaje. V primárnej literatúre, štandardnej vedeckej literatúre a liečebných odporúčaní sa predpokladá citlivosť.

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

++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.

Účinok 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 5 uvádza priemerné (SD) farmakokinetické parametre u dospelých zdravých dobrovoľníkov po štandardných dávkovacích režimoch tabletami a kapsulami.

Tabuľka 5: 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	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)

(500 mg denne), tableta		
5-dňový režim (500 mg D1, 250 mg D2 až D5), tableta	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
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, hydrolyzu 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-inf} 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

predželatínovaný kukuričný škrob
sodná soľ kroskarmelózy
bezzvodý hydrogenfosforečnan vápenatý
stearát 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

Uchovávajú sa 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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ 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

06/2026