

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Sumamed  
tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 250 mg azitromycínu vo forme dihydrátu azitromycínu.

Pomocná látka so známym účinkom:  
Obsahuje sodík. (Pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

tvrdá kapsula  
Nepriehľadné tvrdé želatínové kapsuly. Telo kapsuly je svetlomodré a vrchnák je modrý. Obsah kapsuly je biely až slabo žltý kryštalický prášok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liek Sumamed 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 Lymskej boreliózy),
- uretritída a cervicitída spôsobené *Chlamydia trachomatis*,

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

Je potrebné zohľadniť 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 dospelievajúcich 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 <sup>#</sup>	
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
* len na liečbu dospelých	
<sup>#</sup> 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).	
Je potrebné zohľadniť liečebné režimy, dávky a trvanie liečby podľa odporúčaní v aktualizovaných liečebných usmerneniach pre každú indikáciu.	

#### *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 Sumamed sa netýka liečby akútnych exacerbácií chronickej bronchitídy u pediatrických pacientov.

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

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Kapsuly sa majú prehltnúť celé, ako jedna denná dávka, buď najmenej hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle.

## **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), toxickej 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/výšetrenia.

#### Hnačka súvisiaca s *Clostridoides difficile* (*Clostridoides 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.

Zároveň, pri zvažovaní 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.

#### Pomocné látky so známym účinkom

##### *Sodík*

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

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 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 prokainamid) a III (napr. dofetilid, amiodarón a sotalol), antipsychotické látky (napr. pimozid), antidepresíva (napr. citalopram), fluorchinolóny (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 (inhibítor HMG CoA reduktázy)  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 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 <sub>max</sub> 24 %	Cyklosporín je substrátom CYP3A4 a P-gp s úzkym terapeutickým indexom a/alebo kompetíciou pre vylučovanie žľou.	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 <sub>0-t</sub> ↑ 22 % C <sub>max</sub>	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 <i>Očakáva sa:</i> ↑ 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 antikoagulum)  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 nepoukazujú 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**

Sumamed 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 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 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
<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 agresia
<b>Poruchy nervového systému</b>		bolesť hlavy	závrat dysgeúzia parestézia somnia		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 dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>			dyspnoe porucha dýchania epistaxa		
<b>Poruchy</b>	hnačka	vracanie	gastritída		pankreatitída

<b>gastrointestinálneho traktu</b>		bolesť brucha nauzea	zápcha dyspepsia dysfágia abdominálna distenzia sucho v ústach vredy v ústach hypersekrecia slín erukácia flatulencia		pseudomembranózna kolitída (pozri časť 4.4) zafarbenie jazyka
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			zvýšená hladina aspartátamino-transferázy zvýšená hladina alanínamino-transferázy zvýšená hladina bilirubínu v krvi zvýšená hladina alkalickej 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 exantematózná pustulóza (AGEP) lieková reakcia s eozinofiliou 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 tubulointerstiциálna nefritída
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>			intermenštruačné krvácanie porucha semenníkov		
<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 hydrogenuhliči- tanu v krvi	abnormálna hladina draslíka v krvi zvýšená hladina chloridov v krvi zvýšená hladina glukózy v krvi zvýšená hladina hydrogenuhlič- tanu v krvi abnormálna hladina sodíka v krvi		
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>			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 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**

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 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](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

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

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

<sup>o</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.

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 <sub>0-24</sub> (µg•h/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)
3-dňový režim (500 mg denne), tableta	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
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, 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<sub>0-24</sub> a C<sub>max</sub>.

### 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 sa nepovažujú za 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 myší, 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 embyrotoxicke 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 myší 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**

*Obsah kapsuly:*

mikrokryštalická celulóza

laurylsíran sodný

stearát horečnatý

*Telo kapsuly:*

želatína

oxid titaničitý (E171)

indigokarmín (E132)

oxid siričitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

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

Uchovávajúte pri teplote do 25°C.

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

Blister (PVC/ PVDC//Al fólia) v papierovej škatuľke; 6 kapsúl v blistri.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Teslova 26

821 02 Bratislava, Slovenská republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

15/0226/90-C/S

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

Dátum prvej registrácie: 1. október 1990

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. december 2007

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2026