

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 vyvolaných mikroorganizmami citlivými na azitromycín (pozri časti 4.4 a 5.1):

- akútna bakteriálna sinusitída (adekvátne diagnostikovaná)
- akútny bakteriálny zápal stredného ucha (otitis media) (adekvátne diagnostikovaný)
- faryngitída, tonzilitída
- akútna exacerbácia chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikovaná)
- mierna až stredne závažná pneumónia získaná v komunite
- infekcie kože a mäkkých tkanív
- nekomplikovaná uretritída a cervicitída, ktorých pôvodcom je *Chlamydia trachomatis*

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelí

Pri liečbe nekomplikovanej uretritídy a cervicitídy, ktorých pôvodcom je *Chlamydia trachomatis* sa podáva jednorazová denná dávka 1000 mg perorálne.

Pre všetky ostatné indikácie je dávka 1500 mg, ktorá sa podáva po 500 mg denne v troch za sebou nasledujúcich dňoch. Alternatívou je podanie rovnakej celkovej dávky (1500 mg) počas piatich dní, s dávkou 500 mg prvý deň a potom 250 mg druhý až piaty deň.

Na liečbu týchto pacientov sú dostupné aj iné liekové formy.

Starší ľudia

Rovnaká dávka ako u dospelých sa používa aj u starších ľudí. Keďže starší pacienti môžu mať trvalé proarytmogénne sklony, odporúča sa osobitná opatnosť vzhľadom na riziko vzniku srdcovej arytmie a torsades de pointes (pozri časť 4.4).

Deti a dospievajúci (< 18 rokov)

Celková dávka u detí vo veku 1 rok a starších je 30 mg/kg podávaných ako 10 mg/kg jedenkrát denne počas troch dní alebo počas piatich dní, kde prvý deň sa podáva jednorazová dávka 10 mg/kg, potom počas nasledujúcich 4 dní sa pokračuje dávkou 5 mg/kg denne podľa tabuľky uvedenej nižšie. O použití u detí mladších ako 1 rok sú len obmedzené údaje.

Hmotnosť (kg)	3-dňová liečba	5-dňová liečba		Objem fľaše
	1.-3. deň 10 mg/kg/deň	1. deň 10 mg/kg/deň	2.-5. deň 5 mg/kg/deň	
10 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml
12 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	15 ml
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17 – 25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml
26 – 35 kg	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	22,5 ml
36 – 45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	22,5 ml + 15 ml

Výnimkou je dávka pri liečbe faryngitídy spôsobenej *Streptococcus pyogenes*: účinnosť azitromycínu v liečbe faryngitídy spôsobenej *Streptococcus pyogenes* sa preukázala pri podávaní jednorazovej dávky 10 mg/kg alebo 20 mg/kg počas 3 dní deťom s maximálnou dennou dávkou 500 mg. Pri podávaní oboch týchto dávok sa pozoroval porovnateľný klinický účinok, hoci eradikácia baktérií bola v prípade dennej dávky 20 mg/kg signifikantnejšia.

Liekom prvej voľby pri liečbe faryngitídy spôsobenej *Streptococcus pyogenes* a prevencii následnej reumatickej horúčky je však penicilín.

Porucha funkcie obličiek:

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (glomerulárna filtrácia 10-80 ml/min) (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene:

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Pred použitím je potrebné prášok rekonštituovať vodou tak, aby vznikla biela až sivobiela homogénna suspenzia, pozri časť 6.6. Po rekonštitúcii sa môže liek podávať pomocou PE/PP dávkovacej striekačky na perorálne použitie.

Horkej chuti v ústach, ktorá vznikne po užití suspenzie, sa dá zabrániť vypitím ovocného džúsu priamo po prehĺtnutí lieku. Azithromycin Sandoz sa má podať ako jednorazová denná dávka. Suspenzia sa môže užiť spolu s jedlom.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a špeciálne opatrenia pri používaní

Precitlivenosť

Podobne ako v prípade erytromycínu a iných makrolidov, boli hlásené zriedkavé závažné alergické reakcie vrátane angioneurotického edému a anafylaxie (zriedkavo smrteľné), dermatologických reakcií vrátane akútnej generalizovanej exantémovej pustulózy (AGEP), Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) (zriedkavo smrteľnej) a liekovej reakcie s eozinofiliou a so systémovými príznakmi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). Niektoré z týchto reakcií na azitromycín viedli k opakujúcim sa príznakom a vyžadovali si dlhšie pozorovanie a liečbu.

Ak sa vyskytne alergická reakcia, liek sa má vysadiť a má sa začať s náležitou liečbou. Lekári si majú byť vedomí, že pri prerušení symptomatickej liečby sa môžu opätovne vyskytnúť alergické symptómy.

Hepatotoxicita

Keďže hlavnou cestou eliminácie azitromycínu je pečeň, azitromycín sa má užívať s opatnosťou u pacientov so závažným ochorením pečene. Pri užívaní azitromycínu boli hlásené prípady fulminantnej hepatitídy potenciálne vedúcej k život ohrozujúcemu zlyhávaniu pečene (pozri časť 4.8). Niektorí pacienti mohli mať už existujúce ochorenie pečene alebo mohli užívať iné hepatotoxické lieky.

V prípadoch, kedy sa objavia prejavy a príznaky poruchy funkcie pečene ako je náhla telesná slabosť spojená so žltáčkou, tmavo sfarbený moč, náchylnosť na krvácanie alebo hepatálna encefalopatia, sa majú okamžite vykonať testy/vyšetrenia na zistenie funkcie pečene. Užívanie azitromycínu sa má ukončiť, ak dôjde k poruche funkcie pečene.

Boli zaznamenané poruchy funkcie pečene, hepatitída, cholestatická žltáčka, nekróza pečene a zlyhanie pečene, z ktorých niektoré boli fatálne. Ak sa objavia prejavy a príznaky hepatitídy, liečbu azitromycínom je potrebné okamžite ukončiť.

Infantilná hypertrofická pylorická stenóza (IHPS)

U novorodencov po použití azitromycínu (liečba až do 42 dní života) bola hlásená infantilná hypertrofická pylorická stenóza (IHPS). Rodičia a opatrovatelia majú byť informovaní, aby kontaktovali detského lekára, ak pri kŕmení dôjde k vracaniu alebo podráždenosti.

Pseudomembranózna kolitída

Po použití makrolidových antibiotík bola hlásená pseudomembranózna kolitída. Preto je potrebné túto diagnózu zvážiť u pacientov, u ktorých sa objaví hnačka po začatí liečby azitromycínom.

Deriváty námeľových alkaloidov

U pacientov užívajúcich deriváty námeľových alkaloidov vyvolalo súbežné užívanie niektorých makrolidových antibiotík ergotizmus. Neexistujú údaje týkajúce sa možných interakcií medzi derivátmi námeľových alkaloidov a azitromycínom. Avšak vzhľadom na teoretickú možnosť ergotizmu sa azitromycín a deriváty námeľových alkaloidov nemajú podávať súbežne (pozri časť 4.5).

Superinfekcia

Tak ako pri iných antibiotikách, sa odporúča sledovať prejavy superinfekcie vyvolanej necitlivými mikroorganizmami, vrátane húb.

Skrížená rezistencia

Medzi azitromycínom a inými makrolidmi (erytromycín, klaritromycín, roxitromycín), linkozamidmi a streptogramínom B (MLSB fenotyp) existuje skrížená rezistencia. Súbežné používanie viacerých liekov z rovnakej alebo príbuznej skupiny antibakteriálnych látok sa neodporúča.

Hnačka súvisiaca s *Clostridoides difficile*

Hnačka súvisiaca s *Clostridoides difficile* (*Clostridoides difficile* associated diarrhoea, CDAD) bola hlásená pri užívaní takmer všetkých antibakteriálnych liečiv, vrátane azitromycínu, s rôznym stupňom závažnosti od miernej hnačky až po smrteľnú kolitídu. Liečba antibakteriálnymi liečivami mení fyziologickú flóru v hrubom čreve, čo vedie k premnoženiu *C. difficile*.

C. difficile produkuje toxíny A a B, ktoré prispievajú k rozvoju CDAD. Kmene *C. difficile*, ktoré produkujú hypertoxín, spôsobujú zvýšenú morbiditu a mortalitu, pretože takéto infekcie nemusia reagovať na antimikrobiálnu liečbu a môžu si vyžadovať kolektómiu. U všetkých pacientov, u ktorých sa vyskytuje hnačka po užití antibiotika, sa musí vziať do úvahy CDAD. Keďže podľa hlásení sa CDAD objavuje počas dvoch mesiacov po podaní antibakteriálnych liečiv, je potrebná dôkladná lekárska anamnéza.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia < 10 ml/min) sa pozorovalo 33 % zvýšenie systémovej expozície azitromycínom (pozri časť 5.2).

Kardiovaskulárne udalosti

Počas liečby makrolidmi, vrátane azitromycínu, bola pozorovaná predĺžená repolarizácia srdca a intervalu QT, čo znamená riziko vzniku srdcovej arytmie a torsades de pointes (pozri časť 4.8). Keďže nasledujúce situácie môžu viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnych arytmií (vrátane torsades de pointes), ktoré môže spôsobiť zástavu srdca, azitromycín je potrebné používať s opatrnosťou u pacientov s trvalými proarytmogénnymi stavmi (najmä ženy a starší ľudia), ako sú napr. pacienti:

- s vrodeným alebo zdokumentovaným predĺžením intervalu QT.
- súbežne užívajúcich iné liečivá, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, ako sú antiarytmiká triedy IA (chinidín a prokaínamid) a triedy III (dofetilid, amiodarón a sotalol), hydroxylchlorochín, cisaprid a terfenadín (pozri časť 4.5); antipsychotiká ako pimozid; antidepresíva ako citalopram; a fluórchinolóny ako moxifloxacín a levofloxacín.
- s poruchami elektrolytovej rovnováhy, zvlášť v prípadoch hypokaliémie a hypomagneziémie.
- s klinicky relevantnou bradykardiou, srdcovou arytmiou a závažnou srdcovou insuficienciou.

Epidemiologické štúdie skúmajúce riziko nežiaducich kardiovaskulárnych účinkov v spojitosti s užívaním makrolidov priniesli rôzne výsledky. Niektoré pozorovacie štúdie však zistili zriedkavé krátkodobé riziko arytmie, infarktu myokardu a kardiovaskulárnej mortality spojené s užívaním makrolidov vrátane azitromycínu. Pri predpisovaní azitromycínu je potrebné zohľadnenie týchto zistení vyvážiť prínosmi liečby.

Myasténia gravis

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť pri prevencii alebo liečbe infekcií vyvolaných *Mycobacterium avium complex* u detí nebola stanovená.

Pred predpísaním azitromycínu je potrebné zvážiť nasledujúce informácie:

Závažné infekcie

Azithromycin Sandoz prášok na perorálnu suspenziu nie je vhodný na liečbu závažných infekcií, kde je urýchlene potrebná vysoká koncentrácia antibiotika v krvi.

Azitromycín nie je liekom prvej voľby pri empirickej liečbe infekcií v oblastiach, kde je prevalencia rezistentných izolátov 10 % alebo vyššia (pozri časť 5.1).

V oblastiach s vysokým výskytom rezistencie voči erytromycínu A je obzvlášť dôležité vziať do úvahy vývoj citlivosti na azitromycín a iné antibiotiká.

Tak ako pri iných makrolidoch, sa v niektorých európskych krajinách zaznamenal vysoký výskyt rezistencie *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) voči azitromycínu (pozri časť 5.1). Toto sa má vziať do úvahy pri liečbe infekcií vyvolaných *Streptococcus pneumoniae*.

Faryngitída/tonzilitída

Azitromycín nie je liekom prvej voľby v liečbe faryngitídy a tonzilitídy vyvolanej *Streptococcus pyogenes*. Pre tieto prípady a na profylaxiu akútnej reumatickej horúčky je liekom prvej voľby penicilín.

Sinusitída

Azitromycín zvyčajne nie je liekom prvej voľby na liečbu sinusitídy.

Akútny zápal stredného ucha

Azitromycín zvyčajne nie je liekom prvej voľby na liečbu akútneho zápalu stredného ucha.

Infekcie kože a mäkkých tkanív

Hlavné kauzálne agens infekcií mäkkých tkanív, *Staphylococcus aureus*, je často rezistentné voči azitromycínu. Preto sa vykonanie testu citlivosti pred liečbou infekcií mäkkých tkanív azitromycínom považuje za podmienku.

Infikované popáleniny

Azitromycín nie je indikovaný na liečbu infikovaných popálenín.

Pohlavne prenosné ochorenia

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

Neurologické a psychické ochorenia

Azitromycín sa má podávať s opatnosťou pacientom s neurologickými alebo psychickými poruchami.

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, glukózogalaktózovej 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 dostupné 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 (gaspingsyndromu)") 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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antacidá

Vo farmakokinetickej štúdii skúmajúcej účinky súbežného podávania antacid s azitromycínom sa nepozoroval žiadny účinok na celkovú biologickú dostupnosť, aj keď sa maximálne sérové

koncentrácie znížili približne o 24 %. U pacientov užívajúcich súbežne azitromycín aj antacidá sa lieky nesmú užívať súčasne, ale s časovým odstupom približne 2 hodín.

Cetirizín

U zdravých dobrovoľníkov nevedlo súbežné podávanie 5-dňového režimu azitromycínu s 20 mg cetirizínu v rovnovážnom stave k žiadnej farmakokinetickej interakcii ani k významným zmenám QT intervalu.

Didanozín (dideoxyinozín)

Súbežné podávanie 1200 mg azitromycínu/deň so 400 mg didanozínu/deň u 6 HIV- pozitívnych osôb neovplyvnilo farmakokinetiku didanozínu v rovnovážnom stave v porovnaní s placebom.

Digoxín a kolchicín (substráty P-gp)

Pri súbežnom podávaní makrolidových antibiotík, vrátane azitromycínu, so substrátmi P-glykoproteínu, akými sú digoxín a kolchicín, bolo hlásené zvýšenie sérových hladín substrátu P-glykoproteínu v sére. Preto, ak sa azitromycín a substráty P-glykoproteínu, ako digoxín, užívajú súbežne, má sa brať do úvahy možnosť zvýšených sérových koncentrácií substrátu.

Deriváty námeľových alkaloidov

Súbežné užívanie azitromycínu s derivátmi námeľových alkaloidov sa neodporúča vzhľadom na teoretickú možnosť ergotizmu (pozri časť 4.4).

Zidovudín

Jednorazové dávky 1000 mg azitromycínu a viacnásobné dávky 1200 mg alebo 600 mg azitromycínu mali len malý vplyv na farmakokinetiku v plazme alebo na vylučovanie zidovudínu alebo jeho glukuronidového metabolitu močom. Podanie azitromycínu však zvýšilo koncentrácie fosforylovaného zidovudínu, klinicky aktívneho metabolitu, v mononukleárnych krvných bunkách v periférnej cirkulácii. Klinický význam tohto nálezu nie je objasnený, ale môže byť prínosom pre pacientov.

Azitromycín výrazne neinteraguje so systémom cytochrómu P450 v pečeni. Nepredpokladá sa, že by dochádzalo k farmakokinetickým liekovým interakciám, ako sa to pozorovalo pri erytromycíne a iných makrolidoch. Indukcia cytochrómu P450 v pečeni alebo inaktívacia prostredníctvom komplexu cytochróm- metabolit sa pri azitromycíne nevyskytuje.

Vykonal sa farmakokinetické štúdie medzi azitromycínom a nasledujúcimi liečivami, o ktorých je známe, že sú vo významnej miere metabolizované cytochrómom P450.

Astemizol, alfentanil

Nie sú známe žiadne údaje týkajúce sa interakcií s astemizolom ani alfentanilom. Pri súbežnom užívaní týchto liečiv s azitromycínom je potrebná opatrnosť vzhľadom na známe zosilnenie ich účinku pri súbežnom užívaní s makrolidovým antibiotikom erytromycínom.

Atorvastatín

Súbežné podávanie atorvastatínu (10 mg denne) a azitromycínu (500 mg denne) nemenilo plazmatické koncentrácie atorvastatínu (na základe stanovenia inhibície HMG CoA-reduktázy). Avšak po uvedení lieku na trh boli u pacientov užívajúcich azitromycín so statínmi hlásené prípady rabdomyolýzy.

Karbamazepín

Vo farmakokinetickej interakčnej štúdii u zdravých dobrovoľníkov sa pri súbežnom užívaní azitromycínu nepozoroval žiadny významný účinok na plazmatické hladiny karbamazepínu alebo jeho aktívneho metabolitu.

Cisaprid

Cisaprid sa metabolizuje v pečeni enzýmom CYP3A4. Pretože makrolidy inhibujú tento enzým, súbežné užívanie s cisapridom môže spôsobiť predĺženie QT intervalu, ventrikulárnu arytmiu a *torsades de pointes*.

Cimetidín

Vo farmakokinetickej štúdii skúmajúcej účinky jednorazovej dávky cimetidínu, podanej 2 hodiny pred podaním azitromycínu na farmakokinetiku azitromycínu sa nezistila žiadna zmena vo farmakokinetike azitromycínu.

Perorálne antikoagulanciá kumarínového typu

Vo farmakokinetickej interakčnej štúdii azitromycín nemenil antikoagulačný účinok jednorazovej 15 mg dávky warfarínu podávanej zdravým dobrovoľníkom. V období po uvedení lieku na trh sa po súbežnom užívaní azitromycínu a perorálnych antikoagulancií kumarínového typu hlásilo zosilnenie antikoagulačného účinku. Aj keď sa kauzálna súvislosť nepreukázala, má sa zvážiť frekvencia sledovania protrombínového času, ak azitromycín užívajú pacienti, ktorí užívajú perorálne antikoagulanciá kumarínového typu.

Cyklosporín

Vo farmakokinetickej interakčnej štúdii so zdravými dobrovoľníkmi, ktorí užívali perorálne dávku 500 mg azitromycínu/deň počas 3 dní a následne perorálne jednorazovú dávku 10 mg/kg cyklosporínu boli zaznamenané výrazne zvýšené hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{0-5} pre cyklosporín. Preto sa má dôkladne zvážiť súbežné podávanie týchto liečiv. Ak je súbežné podanie týchto liečiv nevyhnutné, hladiny cyklosporínu sa majú starostlivo sledovať a v prípade potreby sa má dávka náležite upraviť.

Efavirenz

Súbežné podávanie jednorazovej dávky 600 mg azitromycínu a 400 mg efavirenu denne počas 7 dní nevedlo ku klinicky významným farmakokinetickým interakciám.

Flukonazol

Súbežné podávanie jednorazovej dávky 1200 mg azitromycínu neovplyvnilo farmakokinetiku jednorazovej dávky 800 mg flukonazolu. Celková expozícia a polčas azitromycínu sa nezmenili po súbežnom podaní s flukonazolom, avšak pozoroval sa klinicky nevýznamný pokles $C_{\max}$ (18 %) azitromycínu.

Indinavir

Súbežné podávanie jednorazovej dávky 1200 mg azitromycínu nemalo štatisticky významný účinok na farmakokinetiku indinaviru podávaného v dávke 800 mg trikrát denne počas 5 dní.

Metylprednizolón

Vo farmakokinetickej interakčnej štúdii u zdravých dobrovoľníkov azitromycín nemal významný účinok na farmakokinetiku metylprednizolónu.

Midazolam

U zdravých dobrovoľníkov súbežné podávanie 500 mg azitromycínu/deň počas 3 dní nespôsobilo klinicky významné zmeny vo farmakokinetike a farmakodynamike midazolamu podaného v jednorazovej dávke 15 mg.

Nelfinavir

Súbežné podávanie azitromycínu (1200 mg) a nelfinaviru v rovnovážnom stave (750 mg trikrát denne) viedlo k zvýšeniu koncentrácií azitromycínu. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné nežiaduce účinky a nevyžaduje sa úprava dávkovania.

Rifabutin

Súbežné podávanie azitromycínu a rifabutínu neovplyvnilo sérové koncentrácie žiadneho z liečiv. U pacientov súbežne liečených azitromycínom a rifabutínom sa pozorovala neutropénia. I keď sa neutropénia spájala s užívaním rifabutínu, nebola zistená kauzálna súvislosť s užívaním kombinácie s azitromycínom (pozri časť 4.8).

Sildenafil

U zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia sa nepreukázal účinok azitromycínu (500 mg denne počas 3 dní) na AUC a $C_{\max}$ sildenafilu alebo jeho hlavného cirkulujúceho metabolitu.

Terfenadín

Vo farmakokinetických štúdiách sa hlásilo, že medzi azitromycínom a terfenadínom nedochádza k interakcii. Boli hlásené zriedkavé prípady, kde sa možnosť takejto interakcie nedala úplne vylúčiť, avšak nepreukázalo sa, že k takejto interakcii došlo.

Teofylín

Pri súbežnom podávaní azitromycínu s teofylínom zdravým dobrovoľníkom sa nepreukázala klinicky významná farmakokinetická interakcia.

Triazolam

U 14 zdravých dobrovoľníkov nemalo súbežné podávanie 500 mg azitromycínu v prvý deň a 250 mg na druhý deň spolu s 0,125 mg triazolamu na druhý deň žiadny významný účinok na akúkoľvek farmakokinetickú premennú triazolamu v porovnaní s triazolamom a placebom.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Súbežné podávanie trimetoprimu/sulfametoxazolu DS (160 mg/800 mg) počas 7 dní a azitromycínu v dávke 1200 mg na 7.deň nemalo klinicky významný účinok na maximálne sérové koncentrácie, celkovú expozíciu alebo vylučovanie trimetoprimu ani sulfametoxazolu močom. Sérové koncentrácie azitromycínu boli podobné koncentráciám zaznamenaným v iných štúdiách.

Hydroxychlórochín

Azitromycín sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí užívajú lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval s potenciálom indukovať srdcovú arytmiu, napr. hydroxychlórochín.

Lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval

Azitromycín sa nemá užívať súbežne s inými liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval (pozri časť 4.4).

Inhibítory proteázy

Zatiaľ nie sú k dispozícii žiadne údaje o možnej interakcii s inhibítormi proteáz.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách preukázali, že azitromycín prechádza cez placentu, ale nepozorovali sa žiadne teratogénne účinky (pozri časť 5.3). Existuje veľké množstvo údajov z observačných štúdií vykonaných v niekoľkých krajinách o expozícii azitromycínu počas gravidity v porovnaní s neužívaním žiadneho antibiotika alebo užívaním iného antibiotika počas rovnakého obdobia.

Hoci väčšina štúdií nenaznačuje súvislosť s nežiaducimi účinkami na plod, ako sú závažné vrodené malformácie alebo kardiovaskulárne malformácie, existujú obmedzené epidemiologické dôkazy o zvýšenom riziku spontánneho potratu po expozícii azitromycínu v skorom štádiu gravidity.

Azitromycín sa má používať počas gravidity, len ak je to klinicky nevyhnutné a za predpokladu, že prínos liečby preváži akékoľvek malé zvýšené riziká, ktoré môžu existovať.

Dojčenie

Azitromycín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Z dôvodu dlhého polčasu eliminácie je možná jeho akumulácia v materskom mlieku. Dostupné informácie z publikovanej literatúry naznačujú, že krátkodobé užívanie nevedie ku klinicky významným množstvám azitromycínu v mlieku. U dojčených detí sa nepozorovali žiadne závažné vedľajšie účinky azitromycínu. Pri rozhodnutí, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/začať liečbu azitromycínom sa má vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

V štúdiách fertility vykonaných na potkanoch sa zaznamenal znížený počet tehotenstiev po podávaní azitromycínu. Závažnosť tohto zistenia u človeka nie je známa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neexistuje dôkaz, ktorý by naznačoval, že azitromycín môže mať vplyv na pacientovu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vykonávaní týchto činností sa má vziať do úvahy možnosť výskytu nežiaducej reakcie vo forme závratu, zhoršenia zraku a rozmazaného videnia (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľka nižšie uvádza nežiaduce účinky identifikované počas klinickej skúsenosti a po uvedení lieku na trh podľa tried orgánových systémov a frekvencie.

Frekvencie v rámci skupín sú definované podľa nasledujúcej konvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); Neznáme (častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce reakcie možno alebo pravdepodobne súvisiace s azitromycínom pozorované v klinických skúšaníach a dohľadu po uvedení lieku na trh.

	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 $< 1/1\,000$)	Neznáma častotť
Infekcie a nákazy			Kandidóza Vaginálna infekcia Pneumónia, Hubové infekcie Bakteriálne infekcie Faryngitída Gastroenteritída Respiračné ochorenie Rinitída		Pseudomembranózna kolitída (pozri časť 4.4)
Poruchy krvi a lymfatického systému			Leukopénia Neutropénia Eozinofília		Trombocytopénia Hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému			Angioedém Precitlivenosť		Závažná (v niektorých prípadoch fatálna) anafylaktická reakcia, napr. anafylaktický šok (pozri časť 4.4)
Poruchy metabolizmu a výživy			Anorexia		
Psychické poruchy			Nervozita Nespavosť	Agitácia Podráždenosť	Agresivita Úzkosť Delírium Halucinácie

	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáma častosť
Poruchy nervového systému		Závrat Bolesť hlavy Ospanlivosť Dysgeúzia Parestézia	Hypestézia		Mdloby Kŕče Psychomotorická hyperaktivita Anosmia Ageúzia Parosmia Myasténia gravis (pozri časť 4.4)
Poruchy oka		Porucha zraku			Rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu		Hluchota	Porucha ucha Vertigo Porucha sluchu vrátane hluchoty a/alebo tinitu		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Palpitácie		Torsades de pointes (pozri časť 4.4) Arytmia (pozri časť 4.4) vrátane ventrikulárnej tachykardie Predĺžený QT interval na elektrokardiograme (pozri časť 4.4)
Poruchy ciev			Návaly horúčavy		Hypotenzia
Poruchy dýchacích ciest, hrudníka a mediastína			Dyspnoe Epistaxa		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka Bolesť brucha Nauzea Flatulencia	Vracanie Dyspepsia	Zápcha Gastritída Dysfágia Abdominálna distenzia Sucho v ústach Grganie Ulcerácia v ústach Hypersekrécia slín		Pankreatitída Zafarbenie jazyka Zafarbenie zubov
Poruchy pečene a žlčových ciest			Abnormálna funkcia pečene Hepatitída	Cholestatická žltáčka	Zlyhanie pečene (ktoré zriedkavo viedlo k smrti) (pozri časť 4.4) Fulminantná hepatitída Nekróza pečene

	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáma častosť
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Kožná vyrážka Pruritus	Žihľavka Dermatitída Suchá koža Hyperhidróza Stevensov-Johnsonov syndróm Fotosenzitívna reakcia	Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP, acute generalised exanthematous pustulosis) DRESS syndróm (lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi)	Toxická epidermálna nekrolýza Multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia	Osteoartritída Myalgia Bolesť chrbta Bolesť krku		
Poruchy obličiek a močových ciest			Dyzúria Renálna bolesť		Akútne zlyhanie obličiek Intersticiálna nefritída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Metrorágia Porucha semenníkov		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava	Edém Telesná slabosť, malátnosť Edém tváre Bolesť v hrudníku Pyrexia Bolesť Periférny edém		

	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáma častosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Znížený počet lymfocytov Zvýšený počet eozinofilov Znížená hladina hydrogenuhličitanov v krvi Zvýšený počet bazofilov Zvýšený počet monocytov Zvýšený počet neutrofilov	Zvýšené hodnoty aspartátamino-transferázy Zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy Zvýšená hladina bilirubínu v krvi Zvýšená hladina močoviny v krvi Zvýšená hladina kreatinínu v krvi Nezvyčajná hladina draslíka v krvi Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi Zvýšená hladina chloridov Zvýšená hladina glukózy Zvýšený počet krvných doštičiek Znížený hematokrit Zvýšená hladina hydrogenuhličitanov, Abnormálna hladina sodíka		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			Komplikácie liečebného postupu		

Nežiaduce reakcie možno alebo pravdepodobne súvisiace s profylaxiou a liečbou *Mycobacterium avium complex* založenými na skúsenostiach z klinických skúšaní a dohľadu po uvedení lieku na trh. Tieto nežiaduce reakcie sa líšia od tých, ktoré boli hlásené pri liekových formách s okamžitým alebo s predĺženým uvoľňovaním, a to buď typom alebo frekvenciou:

	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až < 1/100)
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia	
Poruchy nervového systému		Závrat, bolesť hlavy, parestézia, dysgeúzia	Hypestézia
Poruchy oka		Porucha zraku	
Poruchy ucha a labyrintu		Hluchota	Porucha sluchu, tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Palpitácie

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, bolesť brucha, nauzea, plynatosť, brušný diskomfort, riedka stolica		
Poruchy pečene a žlčových ciest			Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka, svrbenie	Stevensov-Johnsonov syndróm, fotosenzitívna reakcia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava	Telesná slabosť, malátnosť

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nežiaduce reakcie zaznamenané pri dávkach vyšších ako sú odporúčané boli podobné ako pri normálnych dávkach.

Príznaky

Charakteristické príznaky predávkovania makrolidovými antibiotikami zahŕňajú: reverzibilnú stratu sluchu, silnú nauzeu, vracanie a hnačku.

Liečba

V prípade predávkovania sú indikované podávanie živočíšneho uhlia a všeobecné symptomatické liečebné a podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti****Všeobecné vlastnosti**

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

Mechanizmus účinku

Azitromycín patrí medzi azalidy, podtriedu makrolidových antibiotík. Väzbou na ribozomálnu podjednotku 50S azitromycín inhibuje translokáciu peptidových reťazcov z jedného miesta ribozómu na druhé, čím dochádza v citlivých organizmoch k zabráneniu syntézy bielkovín závislej od RNA.

Elektrofyziológia srdca:

Predĺženie QTc intervalu sa skúmalo v randomizovanom, placebom kontrolovanom paralelnom skúšaní so 116 zdravými osobami, ktorí dostávali chlóróchín (1000 mg) buď samotný alebo v kombinácii s azitromycínom (500 mg, 1000 mg a 1500 mg jedenkrát denne). Súbežné podávanie azitromycínu zvýšilo QTc interval v závislosti od dávky a koncentrácie.

V porovnaní so samotným chlóróchínom sa maximálna priemerná hodnota (95 % horná hranica intervalu spoľahlivosti) QTcF zvýšila o 5 (10) ms, 7 (12) ms a 9 (14) ms pri súbežnom podávaní 500 mg, 1000 mg a 1500 mg azitromycínu, v uvedenom poradí.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah (FK/FD)

Hlavným FK/FD parametrom najlepšie charakterizujúcim účinnosť azitromycínu je pomer AUC/MIC.

Mechanizmus rezistencie

Dva najčastejšie sa vyskytujúce mechanizmy rezistencie voči makrolidom, vrátane azitromycínu, sú modifikácia cieľového miesta (najčastejšie spôsobená metyláciou 23S rRNA) a aktívny eflux. Výskyt týchto mechanizmov rezistencie sa líši podľa druhu a v rámci jedného druhu sa, frekvencia rezistencie líši podľa geografickej polohy.

Hlavnou ribozomálnou modifikáciou, ktorá spôsobuje zníženú väzbu makrolidov je posttranskripčná (N₆)-dimetylácia adenínu na nukleotide A2058 (systém číslovania *E. coli*) 23S rRNA metylázami kódovanými *erm* (erytromycín ribozóm metyláza) génmi.

Ribozomálne modifikácie často spôsobujú skríženú rezistenciu (fenotyp MLSB) voči iným skupinám antibiotík, ktorých ribozomálne väzobné miesta sa prekrývajú s väzobnými miestami makrolidov: linkozamidy (vrátane klindamycínu) a streptogramíny B (vrátane napr. chinupristínovej zložky chinupristínu/dalfopristínu). U rôznych bakteriálnych druhov sa nachádzajú rôzne *erm* gény, predovšetkým u streptokokov a stafylokokov. Citlivosť na makrolidy môže byť tiež ovplyvnená menej často sa vyskytujúcimi mutačnými zmenami v nukleotidoch A2058 a A2059 a v niektorých ďalších miestach 23S rRNA, alebo v proteínoch L4 a L22 veľkej podjednotky ribozómu.

Efluxné pumpy sa vyskytujú u mnohých druhov, vrátane gramnegatívnych baktérií ako je *Haemophilus influenzae* (kde môžu spôsobovať skutočne vyššie MIC) a stafylokokov. U streptokokov a enterokokov je efluxná pumpa, ktorá rozpoznáva 14- a 15-členné makrolidy (vrátane erytromycínu a azitromycínu) kódovaná *mef* (A) génmi.

Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty 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

Citlivosť:

Výskyt získanej rezistencie u vybraných druhov môže byť rozdielny v závislosti od geografickej polohy a času a najmä pri liečbe závažných infekcií je vhodné sledovať lokálne informácie o rezistencii. Ak je lokálny výskyt rezistencie taký, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom u niektorých typov infekcií sporná, je potrebné sa poradiť s odborníkom.

Patogény, pre ktoré môže byť rezistencia problém: výskyt rezistencie je rovný alebo vyšší ako 10 % aspoň v jednej z krajín Európskej únie.

Tabuľka citlivosti

Zvyčajne citlivé druhy
Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> *
Ďalšie mikroorganizmy <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i> *
Druhy, pre ktoré môže byť problémom získaná rezistencia

Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy <i>Staphylococcus aureus</i>* <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>* <i>Streptococcus pyogenes</i>* Ďalšie mikroorganizmy <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Prirodzene rezistentné organizmy
Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy <i>Staphylococcus aureus</i> – kmene rezistentné na meticilín a erytromycín <i>Streptococcus pneumoniae</i> – kmene rezistentné na penicilín Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp. Anaeróbne gramnegatívne mikroorganizmy Skupina <i>Bacteroides fragilis</i>

* Klinická účinnosť pre schválené klinické indikácie je preukázaná citlivými izolovanými organizmami.

Antibakteriálne spektrum:

Azitromycín vykazuje skríženú rezistenciu s erytromycín-rezistentnými grampozitívnymi izolátmi. Ako bolo uvedené vyššie, niektoré ribozomálne modifikácie spôsobujú skríženú rezistenciu s inými skupinami antibiotík, ktorých ribozomálne väzobné miesta sa prekrývajú s väzobnými miestami makrolidov: linkozamidy (vrátane klindamycínu) a streptogramíny B (vrátane napr. chinupristínu a dalfopristínu). Postupný pokles citlivosti na makrolidy bol zaznamenaný u *Streptococcus pneumoniae* a *Staphylococcus aureus* a bol pozorovaný aj u viridujúcich streptokokov a *Streptococcus agalactiae*.

Citlivosť Mycobacterium avium complex:

Metódy stanovenia citlivosti a diagnostické metódy na stanovenie MRC mikroorganizmov *Mycobacterium avium complex* (MAC) v súčasnosti dostupné *in vitro* neboli všeobecne akceptované a validované.

Hraničné hodnoty citlivosti preukazujúce, že klinicky izolované kmene *M. avium* alebo *M. intracellulare* sú citlivé na azitromycín, neboli zatiaľ stanovené.

Údaje z klinických skúšaní:

8,24 % pacientov dostávajúcich azitromycín v placebom kontrolovanom skúšaní malo počas jedného roka kumulatívny výskyt diseminovaného MAC ochorenia v porovnaní s 20,22 % pacientov dostávajúcich placebo.

V skupine pacientov s počtom CD4 <10/mm³ sa môže zväziť kombinovaná liečba s iným vhodným liekom, pretože prínos kombinovanej liečby prevažuje možné nevýhody.

V komparatívnej štúdii bolo pozorované nižšie riziko rozvinutia MAC bakteriémie u pacientov liečených azitromycínom ako u pacientov liečených rifabutínom. Pacienti liečení kombináciou azitromycínu a rifabutínu mali o tretinu nižšiu pravdepodobnosť rozvinutia MAC bakteriémie v porovnaní s pacientami liečenými jedným z týchto liekov.

Kumulatívny výskyt diseminovaného MAC ochorenia počas jedného roka bol 7,62 % pri azitromycíne, 15,25 % pri rifabutíne a 2,75 % pri kombinovanej liečbe azitromycínom a rifabutínom. Avšak ukončenie liečby u pacientov dostávajúcich kombinovanú liečbu bolo častejšie z dôvodu nižšej tolerancie.

Štúdie profylaxie voči MAC infekciám naznačili, že v dôsledku liečby azitromycínom sa tiež znížil výskyt iných bakteriálnych infekcií.

V klinických skúšaníach porovnávajúcich dve dávky pri *Streptococcal pharyngitis* u detí (jednorazová dávka 10 mg/kg alebo 20 mg/kg počas 3 dní) bola účinnosť podobná, ale bakteriálna eradikácia bola vyššia pri dávke 20 mg/kg/deň.

Pediatrická populácia

Po vyhodnotení štúdií, ktoré sa uskutočnili u detí, sa neodporúča použitie azitromycínu na liečbu malárie, či už v monoterapii alebo v kombinácii s chlóróchínom alebo liekmi obsahujúcimi artemisinín, pretože non-inferiorita k antimalarickým liekom odporúčaným na liečbu nekomplikovanej malárie nebola preukázaná.

5.2 Farmokokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní je biologická dostupnosť azitromycínu asi 37 %. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú 2-3 hodiny po podaní lieku.

Distribúcia

Azitromycín preniká do celého tela. Po perorálnom podaní sa azitromycín distribuuje do celého tela. Farmakokinetické štúdie ukázali zreteľne vyššie hladiny azitromycínu v tkanivách ako v plazme (až do 50 násobku maximálnej koncentrácie pozorovanej v plazme). Tento fakt poukazuje na to, že liečivo sa v značnom množstve viaže v tkanivách. Priemerná maximálna pozorovaná sérová koncentrácia ($C_{\max}$) po jednorazovej dávke 500 mg je približne 0,4 mg/ml, 2 – 3 hodiny po podaní. Pri podávaní odporúčaných dávok nedochádza ku kumulácii liečiva v sére. Ku kumulácii dochádza v tkanivách, kde sú hladiny liečiva omnoho vyššie ako hladiny v sére. Tri dni po podaní jednorazovej dávky 500 mg alebo v rozdelených dávkach boli zistené koncentrácie 1,3 až 4,8 mg/g v pľúcach, 0,6 až 2,3 mg/g v prostate, 2,0 až 2,8 mg/g v mandliach a 0 až 0,3 mg/ml v sére.

Priemerné maximálne koncentrácie namerané v periférnych leukocytoch, pri aktívnej infekcii spôsobenej MAC, boli 140 µg/ml. Koncentrácia ostala nad 32 µg/ml približne počas 60 hodín po podaní jednorazovej dávky 1200 mg.

Tieto koncentrácie sú vyššie ako MIC₉₀ pre najčastejšie sa vyskytujúce patogény.

Väzba azitromycínu na bielkoviny v sére je variabilná a v závislosti od sérovej koncentrácie sa pohybuje od 52 % pri 0,05 mg/l do 18 % pri 0,5 mg/l. Rovnovážny stav distribučného objemu je 31,1 l/kg.

Eliminácia

Terminálny plazmatický polčas eliminácie je približne rovnaký ako polčas tkanivovej deplécie v rozmedzí od 2 do 4 dní.

Približne 12 % intravenózne podanej dávky azitromycínu sa vylúči v nezmenenej forme močom v priebehu 3 dní. Vysoké koncentrácie nezmeneného azitromycínu sa našli v žlči ľudí. Zistilo sa tu tiež desať metabolitov (vznikli N- a O- demetyláciou, hydroxyláciou dezoaminového a aglykónového kruhu a štiepením konjugátu kladinózy). Porovnanie HPLC a mikrobiálnych metód naznačuje, že metabolity sú mikrobiologicky inaktívne.

Vysoké koncentrácie azitromycínu sa našli vo fagocytoch na zvieracích modeloch. Taktiež sa zistilo, že počas aktívnej fagocytózy sa uvoľňujú vyššie koncentrácie azitromycínu ako počas inaktívnej fagocytózy. Na zvieracích modeloch sa ukázalo, že tento proces prispieva ku kumulácii azitromycínu v infikovanom tkanive.

Farmakokinetika u osobitných skupín populácie

Nedostatočnosť obličiek

U osôb s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia 10-80 ml/min) sa po podaní jednorazovej perorálnej dávky 1 g azitromycínu zvýšila priemerná $C_{\max}$ o 5,1 % a AUC₀₋₁₂₀ o 4,2 % v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek (GFR > 80 ml/min). U osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek sa zvýšila priemerná $C_{\max}$ o 61 % a AUC₀₋₁₂₀ o 33 % v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek.

Nedostatočnosť pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nedochádza k výraznej zmene sérovej farmakokinetiky azitromycínu v porovnaní s normálnou funkciou pečene. U týchto pacientov sa zvýšené vylučovanie azitromycínu močom zdá byť kompenzáciou zníženého vylučovania pečťou.

Starší pacienti

Farmakokinetika azitromycínu u starších mužov bola podobná ako u mladších dospelých. U starších žien sa síce pozorovali vyššie maximálne koncentrácie (zvýšené o 30-50 %), nevyskytla sa však žiadna významná akumulácia.

Dojčatá, batolátá, deti a dospievajúci

Farmakokinetika sa zisťovala u detí vo veku od 4 mesiacov do 15 rokov, ktoré užívali kapsuly, granulát alebo suspenziu. Pri dávkovaní azitromycínu 10 mg/kg prvý deň, následne 5 mg/kg druhý až piaty deň, sa pozorovali mierne nižšie hodnoty C_{max} ako u dospelých (224 µg/l u detí vo veku 0,6-5 rokov a po troch dňoch dávkovania a 383 µg/l u detí vo veku 6-15 rokov). Hodnota $t_{1/2}$ (36 hodín) u starších detí bola v rámci rozmedzia očakávaného u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách na zvieratách, pri ktorých sa použili dávky dosahujúce až 40 násobok klinických terapeutických dávok sa zistilo, že azitromycín spôsobuje reverzibilnú fosfolipidózu, ktorá však nebola spojená s toxikologickými dôsledkami. Význam tohto zistenia pre ľudí užívajúcich azitromycín v súlade s odporúčaniami nie je známy.

V elektrofyziológických štúdiách sa zistilo, že azitromycín predlžuje QT interval.

Mutagénny potenciál:

Na *in vivo* a *in vitro* testovacích modeloch sa nedokázal potenciál pre vznik genetických a chromozómových mutácií.

Reprodukčná toxicita:

V štúdiách embryotoxicity na myšiach a potkanoch sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky. U potkanov viedli dávky azitromycínu 100 a 200 mg/kg telesnej hmotnosti/deň k miernemu spomaleniu fetálnej osifikácie a k prírastku hmotnosti matky. V peri-/postnatálnych štúdiách na potkanoch sa pozorovalo mierne oneskorenie fyzického rozvoja a reflexného správania pri podávaní azitromycínu v dávke 50 mg/kg/deň a viac.

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: Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorená fľaša: Uchovávať 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 potraťte 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.

Trepte 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 Ljubljana

Slovensko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0182/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. máj 2007

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2024/03001-ZME

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. júl 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Február 2025