

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Azithromycin Sandoz 250 mg filmom obalené tablety

Azithromycin Sandoz 500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg azitromycínu (ako dihydrát).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 3,08 mg laktózy (ako monohydrát).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg azitromycínu (ako dihydrát).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 6,16 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

250 mg filmom obalené tablety:

Biela až sivobiela, podlhovastá, filmom obalená tableta s dĺžkou približne 14,0 mm, šírkou 7,0 mm a hrúbkou 4,55 mm, hladká na oboch stranách.

500 mg filmom obalené tablety:

Biela až sivobiela, podlhovastá, filmom obalená tableta s dĺžkou približne 18,7 mm, šírkou 8,7 mm a hrúbkou 6,45 mm, hlbokou deliacou ryhou na jednej strane a s deliacou ryhou na druhej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Azithromycin Sandoz sa môže použiť na liečbu nasledujúcich infekcií spôsobených mikroorganizmami citlivými na azitromycín (pozri časti 4.4 a 5.1):

- akútna bakteriálna sinusitída (adekvátne diagnostikovaná)
- akútny bakteriálny zápal stredného ucha (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 oficiálny pokyn o správnom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Pri liečbe nekomplikovanej uretritídy a cervicitídy, ktorých pôvodcom je *Chlamydia trachomatis*, sa podáva jednorazová denná dávka 1 000 mg perorálne.

Pre všetky ostatné indikácie sa dávka 1 500 mg podáva po 500 mg denne počas troch za sebou nasledujúcich dní. Alternatívou je podanie rovnakej celkovej dávky (1 500 mg) počas piatich dní, a to 500 mg prvý deň a 250 mg druhý až piaty deň.

Starší ľudia

Rovnaké dávkovanie ako u dospelých pacientov sa používa aj u starších ľudí. Pretože starší ľudia môžu byť pacienti so súčasnými proarytmickými stavmi, odporúča sa zvláštna opatrnosť kvôli riziku rozvoja srdcovej arytmie a *torsades de pointes* (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Tablety Azithromycínu Sandoz sa majú podávať len deťom, ktoré vážia viac ako 45 kg, kedy možno použiť rovnaké dávky ako u dospelých. U detí, ktoré vážia menej ako 45 kg, sa môžu použiť iné liekové formy azitromycínu, napr. suspenzie.

Porucha funkcie obličiek: U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (GFR 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

Azithromycin Sandoz sa má podávať v jednorazovej dennej dávke. Tablety sa môžu užívať s jedlom.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a 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), toxikkej 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 azitromycín sa eliminuje hlavne v pečeni, azitromycín sa má užívať s opatrnosťou u pacientov so závažným ochorením pečene. Pri azitromycíne boli hlásené prípady fulminantnej hepatitídy

potenciálne vedúcej k život ohrozujúcemu zlyhávaniu pečene (pozri časť 4.8). Niektorí pacienti mohli mať ochorenie pečene alebo mohli užívať iné hepatotoxické lieky.

Ak sa objavia prejavy a príznaky poruchy funkcie pečene, ako napr. rýchlo sa rozvíjajúca asténia spojená so žltáčkou, tmavo sfarbený moč, náchylnosť na krvácanie alebo hepatálna encefalopatia, majú sa ihneď vykonať testy/vyšetrenia činnosti pečene. Ak sa objaví porucha funkcie pečene, podávanie azitromycínu sa má ukončiť.

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 podávanie niektorých makrolidových antibiotík ergotizmus. Neexistujú údaje týkajúce sa možnosti vzniku interakcie 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).

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.

Kardiovaskulárne udalosti

Počas liečby makrolidmi, vrátane azitromycínu, bola pozorovaná predĺžená repolarizácia srdca a interval 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 môžu spôsobiť zastavenie srdca, azitromycín je potrebné používať s opatrnosťou u pacientov so súčasnými proarytmickými stavmi (najmä ženy a starší ľudia), ako sú napr. pacienti:

- s vrodeným alebo zdokumentovaným predĺžením intervalu QT.
- súbežne liečení inými liečivami, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval ako sú antiarytmiká triedy IA (chinidín a prokaínamid) a triedy III (dofetilid, amiodarón a sotalol), hydroxychlorochín, cisaprid a terfenadín; antipsychotiká ako pimozyd; antidepresíva ako citalopram; a fluórchinolóny ako moxifloxacín a levofloxacín.
- s poruchou 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.

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 a jej rozsah

závažnosti sa môže pohybovať od miernej hnačky 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, keďže tieto infekcie nemusia reagovať na antimikrobiálnu liečbu a môžu vyžadovať kolektómiu. U všetkých pacientov, u ktorých sa vyskytuje hnačka po užití antibiotík, sa musí vziať do úvahy CDAD. Je potrebná dôkladná anamnéza zdravotného stavu, pretože sa hlásilo, že CDAD sa objavuje počas dvoch mesiacov po podaní antimikrobiálnych liečiv. V prípade CDAD sú kontraindikované lieky na potlačenie peristaltiky.

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 baktériou *Mycobacterium avium complex* (MAC) u detí nebola preukázaná.

Pred predpísaním azitromycínu je potrebné zvážiť nasledujúce informácie:

Závažné infekcie

Filmom obalené tablety azitromycínu nie sú vhodné 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 prevalencia rezistentných izolátov je 10 % alebo viac (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.

Podobne ako v prípade iných makrolidov 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, ktoré spôsobuje *Streptococcus pneumoniae*.

Faryngitída/tonzilitída

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

Sinusitída

Azitromycín často nie je liekom prvej voľby v liečbe sinusitídy.

Akútny zápal stredného ucha

Azitromycín často nie je liekom prvej voľby v liečbe akútneho zápalu stredného ucha.

Infekcie kože a mäkkých tkanív

Hlavný pôvodca infekcií mäkkých tkanív, *Staphylococcus aureus*, je často rezistentný voči azitromycínu. Preto sa za podmienku pri liečbe infekcií mäkkých tkanív azitromycínom považuje testovanie citlivosti.

Infikované popáleniny

Azitromycín nie je indikovaný na liečbu infikovaných popálenín.

Pohlavne prenosné choroby

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

Neurologické alebo psychické poruchy

Azitromycín sa má podávať s opatrnosťou pacientom s neurologickými a psychickými poruchami.

Superinfekcia

Tak ako pri iných antibiotikách, odporúča sa sledovanie príznakov superinfekcie necitlivými mikroorganizmami, vrátane húb.

Porucha funkcie obličiek

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

Azithromycin Sandoz obsahuje laktózu a sodík

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na azitromycín

Antacidá

Vo farmakokinetickej štúdii sledujúcej účinky súbežného podávania antacid a azitromycínu sa nepozoroval žiadny vplyv na celkovú biologickú dostupnosť, aj keď sa maximálne sérové koncentrácie znížili o 24 %. U pacientov užívajúcich súbežne azitromycín a antacidá sa lieky nesmú užívať súčasne, ale s časovým odstupom približne 2 hodín.

Súbežné podávanie azitromycínu vo forme granulátu na perorálnu suspenziu s predĺženým uvoľňovaním a jednorazovej dávky 20 ml lieku obsahujúceho kombináciu hydroxidu hlinitého a hydroxidu horečnatého neovplyvnilo rýchlosť a rozsah absorpcie azitromycínu.

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. 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 plazmatickú farmakokinetiku alebo na vylučovanie zidovudínu alebo jeho glukuronidového metabolitu močom. Podávanie azitromycínu však zvýšilo koncentrácie fosforylovaného zidovudínu, klinicky aktívneho metabolitu, v mononukleárných 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 inaktivácia 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) nezmenilo 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 štúdiu 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 štúdiu 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 štúdiu 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 štúdiu 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 efavirentu denne počas 7 dní nevedlo ku klinicky významným farmakokinetickým interakciám.

Flukonazol

Súbežné podávanie jednorazovej dávky 1 200 mg azitromycínu nezmenilo farmakokinetiku jednorazovej dávky 800 mg flukonazolu. Celková expozícia a polčas azitromycínu sa pri súbežnom podaní flukonazolu nezmenili, pozorovalo sa však klinicky nevýznamné zníženie $C_{\max}$ (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 štúdiu 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 (1 200 mg) a nelfinaviru v rovnovážnom stave (750 mg trikrát denne) spôsobilo zvýšenie koncentrácií azitromycínu. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné nežiaduce účinky a nebola potrebná úprava dávky.

Rifabutin

Súbežné podávanie azitromycínu a rifabutínu neovplyvnilo sérové koncentrácie žiadneho z liečiv. Neutropénia sa pozorovala u jedincov súbežne liečených azitromycínom a rifabutínom. Aj keď sa neutropénia spájala s užívaním rifabutínu, nebola potvrdená 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

Farmakokinetické štúdie nehlásili žiadne dôkazy interakcie medzi azitromycínom a terfenadínom. Hlásili sa zriedkavé prípady, kedy sa možnosť takejto interakcie nemohla úplne vylúčiť, avšak k dispozícii nebol presný dôkaz, že sa takáto interakcia objavila.

Teofylín

Pri súbežnom podávaní azitromycínu s teofylínom zdravým dobrovoľníkom sa nepreukázala klinicky významná farmakokinetická interakcia. Keďže boli hlásené interakcie iných makrolidov s teofylínom, odporúča sa venovať pozornosť prejavom, ktoré naznačujú zvýšené hladiny teofylínu.

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 placebo.

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.

Hydroxychlórachín

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

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 zitromycín prechádza cez placentu, teratogénne účinky sa však nepozorovali (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 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 gravidít po podávaní azitromycínu. Význam tohto zistenia pre ľudí nie je známy.

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. Nežiaduce účinky identifikované po uvedení lieku na trh sú uvedené kurzívou. Frekvencie v rámci skupín sú definované použitím 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 (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce reakcie možno alebo pravdepodobne spojené s azitromycínom na základe skúsenosti z klinického skúšania a dohľadu po uvedení lieku na trh:

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Menej časté	Kandidóza Kandidóza v ústach Vaginálna infekcia Pneumónia Hubová infekcia Bakteriálna infekcia Faryngytída Gastroenteritída Respiračné ochorenie Rinitída
	Neznáme	Pseudomembranózna kolitída (pozri časť 4.4)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté	Leukopénia Neutropenia Eozinofília
	Neznáme	Trombocytopénia Hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Angioedém Precitlivenosť
	Neznáme	Závažná (v niektorých prípadoch fatálna) anafylaktická reakcia, napr. anafylaktický šok (pozri časť 4.4)
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	Anorexia
Psychické poruchy	Menej časté	Nervozita Nespavosť
	Zriedkavé	Agitácia Podráždenosť
	Neznáme	Agresivita Úzkosť Delírium Halucinácia
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat Bolesť hlavy Ospanlivosť Dysgeúzia Parestézia
	Menej časté	Hypestézia
	Neznáme	Synkopa Kŕče Psychomotorická hyperaktivita Anosmia Ageúzia Parosmia Myasténia gravis (pozri časť 4.4)
Poruchy oka	Časté	Porucha zraku
	Neznáme	Rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Hluchota
	Menej časté	Porucha ucha Vertigo Poškodenie sluchu vrátane straty sluchu a/alebo tinitu

Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Palpitácie
	Neznáme	<i>Torsades de pointes</i> (pozri časť 4.4) Arytmia (pozri časť 4.4) vrátane ventrikulárnej tachykardie Predĺžený QT interval na elektrokardiograme (pozri časť 4.4)
Poruchy ciev	Menej časté	Návaly tepla
	Neznáme	Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	Dyspnoe Epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka Bolesť brucha Nauzea Flatulencia
	Časté	Vracanie Dyspepsia
	Menej časté	Zápcha Gastritída Dysfágia Abdominálna distenzia Sucho v ústach Grkanie Vredy v ústach Hypersekrécia slín
	Neznáme	Pankreatitída Zafarbenie jazyka Zafarbenie zubov
Poruchy pečene a žľových ciest	Menej časté	Abnormálna funkcia pečene Hepatitída
	Zriedkavé	Cholestatická žltáčka
	Neznáme	Zlyhanie pečene (ktoré zriedkavo viedlo k úmrtiu) (pozri časť 4.4) Fulminantná hepatitída Nekróza pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Kožná vyrážka Pruritus
	Menej časté	Žihľavka Dermatitída Suchá koža Hyperhidróza Stevensov-Johnsonov syndróm Fotosenzitívna reakcia
	Zriedkavé	Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP, acute generalised exanthematous pustulosis) DRESS syndróm (lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi)
	Neznáme	Toxická epidermálna nekrolýza Multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Artralgia
	Menej časté	Osteoartritída Myalgia Bolesť chrbta

		Bolesť krku
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Dysúria Bolesť obličiek
	Neznáme	Akútne zlyhanie obličiek Nefritída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Metrorágia Porucha semenníkov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava
	Menej časté	Edém Asténia Malátnosť Edém tváre Bolesť hrudníka Pyrexia Bolesť Periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Znížený počet lymfocytov Zvýšený počet eozinofilov Znížená hladina hydrogenuhličitanu v krvi Zvýšený počet bazofilov Zvýšený počet monocytov Zvýšený počet neutrofilov
	Menej časté	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy Zvýšená hladina alanínaminotransferázy Zvýšená hladina bilirubínu v krvi Zvýšená hladina močoviny v krvi Zvýšená hladina kreatinínu v krvi Abnormálna hladina draslíka v krvi Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy Zvýšená hladina chloridov Zvýšená hladina glukózy Zvýšený počet krvných doštičiek Znížený hematokrit Zvýšená hladina hydrogenuhličitanu Abnormálna hladina sodíka
Úrazy a otravy	Menej časté	Následné komplikácie liečebného postupu

Nežiaduce reakcie možno alebo pravdepodobne spojené s profylaxiou a liečbou *Mycobacterium avium complex* na základe skúsenosti z klinického skúšania a dohľadu po uvedení lieku na trh. Tieto nežiaduce reakcie sa líšia od tých, ktoré boli hlásené pri liekových formách s okamžitým uvoľňovaním alebo s predĺženým uvoľňovaním, čo sa týka typu alebo častosti výskytu:

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Anorexia
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat Bolest' hlavy Parestézia Dysgeúzia
	Menej časté	Hypestézia
Poruchy oka	Časté	Porucha zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Hluchota
	Menej časté	Porucha sluchu Tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Palpitácie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka Bolest' brucha Nauzea Flatulencia Brušný diskomfort Riedka stolica
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka Pruritus
	Menej časté	Stevensov-Johnsonov syndróm Fotosenzitívna reakcia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava
	Menej časté	Asténia Malátnosť

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Nežiaduce reakcie zaznamenané pri vyšších dávkach 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: antibakteriálne liečivá na systémové použitie, makrolidy, azitromycín
ATC kód: J01FA10

Mechanizmus účinku

Azitromycín je makrolidové antibiotikum patriace do skupiny azalidov. Väzbou na ribozomálnu podjednotku 50S bráni translokácii peptidových reťazcov z jedného miesta ribozómu na druhé, čím v citlivých organizmoch dochádza k zabráneniu syntéze 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 zníženie 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

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. chinupristínovej zložky chinupristínu/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.

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>
Prírodné 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 mikrorganizmy Skupina <i>Bacteroides fragilis</i>
--

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

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 zvažovať kombinovaná liečba s iným vhodným liekom, pretože prínos kombinovanej liečby prevažuje možné nevýhody.

V komparatívnej štúdii bolo pozorované nižšie riziko rozvinutia MAC bakterémie u pacientov liečených azitromycínom ako u pacientov liečených rifabutínom. Pacienti liečení kombináciou azitromycínu a rifabutínu mali o tretinu nižšiu pravdepodobnosť rozvinutia MAC bakterémie 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 skúšaní 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 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní je biologická dostupnosť azitromycínu asi 37 %. Maximálne plazmatické hladiny sa dosahujú za 2 – 3 hodiny ($C_{\max}$ po perorálnom podaní jednorazovej dávky 500 mg bola približne 0,4 mg/l).

Distribúcia

Azitromycín preniká do celého tela. Farmakokinetické štúdie ukázali zreteľne vyššie hladiny azitromycínu v tkanivách ako v plazme (až do 50-násobku maximálnej koncentrácie pozorovanej v plazme), ktoré poukazujú na to, že liečivo sa silno viaže v tkanivách (distribučný objem v rovnovážnom stave je asi 31 l/kg). 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.

V experimentálnych štúdiách *in vitro* a *in vivo* sa azitromycín hromadí vo fagocytoch, uvoľňovanie je stimulované aktívnou fagocytózou. V štúdiách na zvieratách sa javilo, že tento proces prispieva k hromadeniu azitromycínu v tkanivách.

Väzba azitromycínu na bielkoviny v sére je variabilná a v závislosti od sérovej koncentrácie sa pohybuje od 52 % pri 0,005 mg/l do 18 % pri 0,5 mg/l.

Eliminácia

Terminálny plazmatický polčas eliminácie je približne rovnaký ako polčas tkanivovej deplécie – v rozmedzí od 2 do 4 dní. Približne 12 % intravenózne podanej dávky sa vylúči v nezmenenej forme močom v priebehu 3 dní, väčšina počas prvých 24 hodín. Biliárna exkrécia azitromycínu, prevažne v nezmenenej forme, je hlavnou cestou jeho eliminácie.

Zistené metabolity (vznikli N- a O- demetyláciou, hydroxyláciou dezozamínového a aglykónového kruhu a štiepením konjugátu kladinózy) sú mikrobiologicky inaktívne.

Po 5-dňovej liečbe sa pozorovali mierne vyššie (29 %) hodnoty AUC u starších dobrovoľníkov (> 65 rokov) v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi (< 45 rokov). Avšak tieto rozdiely nie sú považované za klinicky relevantné, preto úprava dávky nie je potrebná.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Nedostatočnosť obličiek

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

Nedostatočnosť pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nedochádza v porovnaní s fyziologickou funkciou pečene k výraznej zmene sérovej farmakokinetiky azitromycínu. 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 však 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 4 mesiace až 15 rokov, ktoré užívali kapsuly, granulát alebo suspenziu. Pri dávkovaní azitromycínu 10 mg/kg v 1. deň, následne 5 mg/kg 2. – 5. deň, sa pozorovali mierne nižšie hodnoty $C_{\max}$ ako u dospelých (224 µg/l u detí vo veku 0,6 – 5 rokov 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 s vysokými dávkami, pri ktorých sa po podaní dosiahli koncentrácie 40-násobne vyššie ako koncentrácie, ktoré sa očakávajú v klinickej praxi, sa zistilo, že azitromycín spôsobuje reverzibilnú fosfolipidózu, zvyčajne bez zistiteľných toxikologických dôsledkov. Význam tohto zistenia pre ľudí užívajúcich azitromycín v súlade s odporúčaniami nie je známy.

Karcinogénny potenciál:

Neuskutočnili sa dlhodobé štúdie na zvieratách zamerané na hodnotenie karcinogénneho potenciálu.

Mutagénny potenciál:

V štandardných laboratórnych testoch – test na myšacích lymfómoch, test klastogenity na ľudských lymfocitoch a test klastogenity na myšacej kostnej dreni – sa nedokázal žiadny mutagénny potenciál azitromycínu.

Reprodukčná toxicita:

V štúdiách embryotoxicity na myšiach a potkanoch sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky. U potkanov viedli dávky azitromycínu 100 do 200 mg/kg hmotnosti/deň k miernemu spomaleniu fetálnej osifikácie a k prírastku hmotnosti matky. V peri-/postnatálnych štúdiách na potkanoch sa pozorovala po liečbe azitromycínom v dávke 50 mg/kg/deň a viac mierna retardácia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

celulóza, mikrokryštalická
škrob, predželatinovaný
karboxymetylškrob A, sodná soľ
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
laurylsíran sodný
stearát horečnatý

Obal:

hypromelóza
oxid titaničitý (E 171)
laktóza, monohydrát
makrogol 4000

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sú balené v PVC/PVDC/Al blistroch a vložené do škatuľky.

Veľkosti balenia:

250 mg filmom obalené tablety:

4, 6, 12, 24, 50 a 100 filmom obalených tabliet

500 mg filmom obalené tablety:

2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 a 100 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

250 mg: 15/0317/06-S

500 mg: 15/0318/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28.7.2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14.1.2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Február 2025