

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Azitromycín Viatris 500 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg azitromycínu (vo forme dihydrátu azitromycínu).

Pomocná látka so známym účinkom:

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele až takmer biele, podlhovasté filmom obalené tablety s 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

Azitromycín 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*)
- Uretritída a cervicitída spôsobené *Chlamydia trachomatis*

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci s telesnou hmotnosťou najmenej 45 kg

Azitromycín sa má podávať ako jedna denná dávka.

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

Indikácia	Dávkovací režim azitromycínu
Akútna streptokoková tonzilitída a faryngitída Akútna bakteriálna sinusitída Akútny bakteriálny zápal stredného ucha Akútna exacerbácia chronickej bronchitídy* Pneumónia získaná v komunite# Akútne bakteriálne infekcie kože a kožných tkanív	500 mg/deň počas 3 dní alebo 500 mg v 1. deň, potom nasleduje 250 mg/deň v 2.-5. deň
Uretritída a cervicitída spôsobené <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg ako jednorazová dávka
<p>* len na liečbu dospelých # u dospelých môže po intravenózne liečbe nasledovať aj perorálna liečba, ak je to klinicky indikované na dokončenie 7- až 10-dňového liečebného režimu (informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre i.v. liekové formy azitromycínu).</p> <p>Je potrebné zohľadniť liečebné režimy, dávky a trvanie liečby podľa odporúčaní v aktualizovaných liečebných usmerneniach pre každú indikáciu.</p>	

Vynechaná dávka

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha) alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2). U pacientov so závažnou 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 Azitromycín Viatris sa netýka liečby akútnych exacerbácií chronickej bronchitídy u pediatrických pacientov.

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

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Podanie bezprostredne pred jedlom môže zvýšiť gastrointestinálnu znášanlivosť.

Tablety sa môžu rozdeliť na rovnaké polovice, ktoré je možné použiť na úpravu dávky. Celá tableta alebo polovica tablety sa má užiť ako jedna denná dávka podľa odporúčaní na dávkovanie.

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

Závažné kožné reakcie a reakcie z precitlivenosti

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

Predĺženie QT intervalu

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

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

Hepatotoxicita

Keďže pečeň predstavuje hlavnú cestu eliminácie azitromycínu, azitromycín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s významným ochorením pečene. V súvislosti s azitromycínom sa hlásili

prípady fulminantnej hepatitídy, ktorá môže viesť k život ohrozujúcemu zlyhaniu pečene. V súvislosti s azitromycínom sa hlásila aj hepatitída, cholestatická žltáčka, 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 žltáčkou, tmavý moč, sklon ku krvácaniu alebo pečennová encefalopatia. V takých prípadoch sa musia ihneď vykonať pečenné testy/vyšetrenia.

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 pseudomembranózneho kolitídy. Treba zvážiť ukončenie liečby azitromycínom a zavedenie podporných opatrení spolu s podaním špecifickej liečby na *C. difficile*. Nemajú sa podávať lieky inhibujúce peristaltiku.

Pohlavne prenosné choroby

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

Pri zvažovaní liečby uretritídy a cervicitídy spôsobenými *N. gonorrhoeae* alebo *C. trachomatis* (pozri časť 4.2) sa má vylúčiť súbežná urogenitálna infekcia spôsobená *Mycoplasma genitalium* vzhľadom na vysoké riziko vzniku rezistencie pri tomto mikroorganizme.

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

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

Myasténia gravis

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

Necitlivé mikroorganizmy

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

Deriváty námeľových alkaloidov

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

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje laktózu.

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

Azitromycín obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

Lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval

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

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

Tabuľka 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 reductázy) Azitromycín 500 mg perorálne, jedenkrát denne počas 3 dní. Atorvastatín 10 mg perorálne, jedenkrát denne.	Azitromycín: ND Atorvastatín: ↔ AUC ↔ C _{max}	Atorvastatín je substrátom CYP3A4 a P-gp.	Je potrebná opatrnosť, pretože u pacientov, ktorí dostávali azitromycín súbežne so statínmi, sa po uvedení lieku na trh hlásili prípady rabdomyolýzy.
Cyklosporín (imunosupresívum) Azitromycín 500 mg perorálne, jedenkrát denne počas 3 dní. Cyklosporín 10 mg/kg perorálne, jednorazová dávka.	Azitromycín: ND Cyklosporín: ↔ AUC ↑C _{max} 24 %	Cyklosporín je substrátom CYP3A4 a P-gp s úzkym terapeutickým indexom a/alebo kompetíciou pre vylučovanie 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 _{0-t} ↑ 22% C _{max}	Kolchicín je substrátom P-gp s úzkym terapeutickým indexom.	Počas a po liečbe azitromycínom je potrebné klinické sledovanie.
Dabigatran (perorálne antikoagulancium)	ND Očakáva sa:	Dabigatran je substrátom P-gp s úzkym	Je potrebná opatrnosť, pretože údaje po uvedení lieku na trh

	↑ Dabigatran	terapeutickým indexom.	naznačujú zvýšené riziko hemorágií u pacientov, ktorí dostávajú azitromycín súbežne s dabigatranom.
Digoxin (srdcové glykozidy)	ND <i>Očakáva sa:</i> ↑ Digoxin	Digoxin je substrátom P-gp s úzkym terapeutickým indexom.	Počas a po liečbe azitromycínom je potrebné klinické sledovanie a prípadne sledovanie hladiny digoxínu.
Warfarín (perorálne antikoagulancium) Azitromycín 500 mg perorálne, jedenkrát denne počas 1 dňa a potom nasleduje 250 mg perorálne, jedenkrát denne počas 4 dní. Warfarín 15 mg perorálne, jednorazová dávka.	Azitromycín: ND Warfarín: ND Žiadna zmena protrombínového času v klinickej liekovej interakčnej štúdií, avšak po uvedení lieku na trh hlásenia o zosilnení antikoagulačného účinku antikoagulancií kumarínového typu po súbežnom podaní s azitromycínom.	Neznámy.	Počas a po liečbe azitromycínom sa má zväziť 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 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Azitromycín 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 laboratórnych testov. Ďalšie dôležité nežiaduce reakcie zahŕňajú anafylaktické reakcie, torsade de pointes, arytmiu vrátane ventrikulárnej tachykardie, pseudomembranóznou 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 exantematózne pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Frekvencie výskytu nežiaducich reakcií sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy			infekcia spôsobená kvasinkami <i>Candida</i> pneumónia, hubová infekcia, bakteriálna infekcia, vaginálna infekcia, faryngitída, gastroenteritída, rinitída,		

			orálna kandidóza		
Poruchy krvi a lymfatického systému		znížený počet lymfocytov , zvýšený počet eozinofilov, zvýšený počet bazofilov, zvýšený počet monocytov, zvýšený počet neutrofilov	leukopénia, neutropénia, eozinofília, zvýšený počet trombocytov, znížený hematokrit		trombocytopénia, hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému			angioedém, precitlivosť (pozri časť 4.4)		anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy			znížená chuť do jedla		
Psychické poruchy			nervozita, nespavosť	agitácia	úzkosť, delírium, halucinácie, agresia
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy	závrat, dysgeúzia, parestézia, somnolencia		myasténia gravis (pozri časť 4.4), záchvat, anosmia, ageúzia, hypestézia, psychomotorická hyperaktivita, parosmia, synkopa
Poruchy oka			zhoršenie zraku		
Poruchy ucha a labyrintu			porucha ucha, vertigo		hluchota, hypoakúzia, tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			palpitácie		torsades de pointes (pozri časť 4.4), arytmia vrátane ventrikulárnej tachykardie (pozri časť 4.4), predĺžený QT interval na elektrokardiograme (pozri časť 4.4)
Poruchy ciev			návaly horúčavy		hypotenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			dyspnoe, porucha dýchania, epistaxa		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	vracanie, bolesť brucha, nauzea	gastritída, zápcha, dyspepsia, dysfágia, abdominálna distenzia, sucho v ústach, vredy v ústach, hypersekrécia slín, flatulencia		pankreatitída, pseudomembranózna kolitída (pozri časť 4.4), zafarbenie jazyka
Poruchy pečene a žľových ciest			zvýšená hladina aspartátamino-transferázy, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi	abnormálna funkcia pečene, cholestatická žltáčka	zlyhanie pečene (pozri časť 4.4), fulminantná hepatitída, nekróza pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva			vyrážka, pruritus, urtikária, dermatitída, suchá koža, hyperhidróza	akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP), lieková reakcia s eozinofiiliou a systémovými príznakmi (DRESS), fotosenzitívna reakcia	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			osteoartritída, myalgia, bolesť chrbta, bolesť krku		artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest			dyzúria, bolesť obličiek, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi		akútne poškodenie obličiek, tubulointericiálna nefritída

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			intermenštruačné krvácanie, porucha semenníkov		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			edém, asténia, celkový pocit choroby, únava, edém tváre, bolesť hrudníka, pyrexia, bolesť, periférny edém		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		znížená hladina hydrogen-uhličitanu v krvi	abnormálna hladina draslíka v krvi, zvýšená hladina chloridov v krvi, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina hydrogenuhličitanu v krvi, abnormálna hladina sodíka v krvi		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			komplikácie liečebného postupu		

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 PredávkovaniePríznaky

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

Liečba

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie; makrolidy

ATC kód: J01FA10

Mechanizmus účinku

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

Mechanizmus rezistencie

Rezistencia voči azitromycínu sa môže zakladať na nasledujúcich mechanizmoch:

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

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

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

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)* pre azitromycín a sú uvedené tu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalencia získanej rezistencie

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

Tabuľka č. 4: Prevalencia získanej rezistencie

Bežne citlivé druhy
<i>Aeróbnne grampozitívne mikroorganizmy</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aeróbnne gramnegatívne mikroorganizmy</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Anaeróbnne mikroorganizmy</i>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
<i>Iné mikroorganizmy</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o

<i>Chlamydomydia pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydomydia psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia
<i>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
Viridans streptococci
<i>Anaeróbne mikroorganizmy</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Prirodzene rezistentné mikroorganizmy
<i>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Anaeróbne mikroorganizmy</i>
<i>Bacteroides</i> spp.

[°]Pri vydaní tabuliek neboli dostupné aktualizované údaje. V primárnej literatúre, štandardnej vedeckej literatúre a liečebných odporúčaní sa predpokladá citlivosť.

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

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

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

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

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

tableta		
5-dňový režim (500 mg D1, 250 mg D2 až D5), tableta	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
5-dňový režim (500 mg D1, 250 mg D2 až D5), kapsula	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Distribúcia

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

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

Biotransformácia

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

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

Eliminácia

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

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

Linearita/nelinearita

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

Osobitné skupiny pacientovPorucha funkcie obličiek

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

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

s osobami s GFR > 80 ml/min). Priemerné hodnoty C_{max} a AUC_{0-120} sa u osôb s GFR < 10 ml zvýšili o 61 % a 35 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s osobami s GFR > 80 ml/min.

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

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické vlastnosti azitromycínu sa skúmali u 22 dospelých po perorálnom podaní jednorazovej 500 mg dávky azitromycínu (2 x 250 mg kapsuly) osobám s normálnou funkciou pečene (n = 6), triedou A podľa Childa-Pugha (n = 10) a triedou B podľa Childa-Pugha B (n = 6). Farmakokinetické vlastnosti azitromycínu u osôb s triedami A a B podľa Childa-Pugha boli pre hodnotu AUC_{0-inf} o 3 % a 19 % nižšie, a pre hodnotu C_{max} , o 34 % a 72 % vyššie, v uvedenom poradí, v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene.

Starší ľudia

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

V štúdiách na zvieratách skúmajúcich 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 myši a potkanov nepozoroval žiadny teratogénny účinok. Pre azitromycín sa preukázalo, že prechádza cez placentu. U potkanov viedli dávky azitromycínu

100 a 200 mg/kg telesnej hmotnosti/deň (2- až 3-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky 500 mg u dospelých na základe povrchu tela) k miernemu oneskoreniu osifikácie u plodu a nárastu telesnej hmotnosti u matky. V peri- a postnatálnych štúdiách na potkanoch sa pozorovala mierna retardácia po liečbe azitromycínom v dávkach 200 mg/kg/deň (3-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky u dospelých 500 mg na základe povrchu tela).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza (E 460)
predželatínovaný kukuričný škrob
sodná soľ karboxymetylškrobu (Typ A)
koloidný oxid kremičitý bezvodý (E 551)
laurylsíran sodný
stearát horečnatý (E 470b)

Filmový obal tablety:

hypromelóza
monohydrát laktózy
oxid titaničitý (E 171)
makrogol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/Al blistrové balenie.

Veľkosti balenia:

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0116/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. februára 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. augusta 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026