

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SUMAMED 500 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje azithromycinum 500 mg ve formě azithromycinum dihydricum. Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje azithromycinum 100 mg. Tato koncentrace je dále naředěna na 1 mg/ml nebo 2 mg/ml.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 108 mg sodíku.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok

Popis přípravku: bílý až téměř bílý lyofilizát.

Po rekonstituci a naředění: čirý bezbarvý roztok prakticky prostý viditelných částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Sumamed je indikován k léčbě následujících infekčních onemocnění u pacientů, kteří vyžadují úvodní nitrožilní léčbu (viz bod 4.4 a 5.1):

- komunitní pneumonie
- pánevní zánětlivé onemocnění

V úvahu má být vzato oficiální doporučení týkající se vhodného používání antibakteriálních léků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Komunitní pneumonie: 500 mg i.v. infuzí v jedné denní dávce nejméně dva dny. Na nitrožilní terapii má navazovat perorálně podávaný azithromycin 500 mg 1x denně pro doplnění celkové léčby 7-10 dní.

Pánevní zánětlivé onemocnění zahrnující urogenitální infekce jako endometritida nebo salpingitida: 500 mg i.v. infuzí v jedné denní dávce. Na nitrožilní terapii má navazovat perorálně podávaný azithromycin 250 mg 1x denně pro doplnění celkové léčby 7 dní.

Co se týče načasování přechodu z nitrožilní léčby na perorální, mají být zohledněny odpovídající klinické studie (viz bod 4.4 a 5.1).

Starší pacienti

Dávkování u starších pacientů je stejné jako u dospělých. U starších pacientů se může objevit proarytmie, proto je nutné věnovat zvláštní pozornost riziku rozvoje srdeční arytmie a torsade de pointes (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu > 40 ml/min) není nutná úprava dávky. Je třeba opatrnosti při podávání azithromycinu pacientům s clearance kreatininu < 40 ml/min.

Porucha funkce jater

Protože je azithromycin metabolizován játry a vylučován žlučí, lék nemá být podáván pacientům stěžkou poruchou funkce jater. Nebyly provedeny studie týkající se léčby těchto pacientů azithromycinem.

Děti

Zkušenosti s podáváním azithromycinu, prášku pro infuzní roztok, týkající se bezpečnosti a účinnosti léčby infekcí u dětí nejsou k dispozici.

Způsob podávání

Tento léčivý přípravek je podáván 3hodinovou i.v. infuzí v koncentraci 1 mg/ml, nebo 1hodinovou infuzí v koncentraci 2 mg/ml. Vyšší koncentrace nemají být podávány, protože všechny testované subjekty, kterým byla podávána infuze, kde byla koncentrace vyšší jak 2 mg/ml, vykazovaly lokální reakci v místě vpichu infuze.

Přípravek Sumamed má být podáván po dobu nejméně 60 minut.

Azithromycin nesmí být podáván jako bolus nebo nitrosvalová injekce (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Pro přípravu infuzního roztoku viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Azithromycin je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na azithromycin, erythromycin, či jiná makrolidová nebo ketolidová antibiotika nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku (viz bod 6.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita: Stejně jako u erythromycinu a jiných makrolidů byly hlášeny vzácné závažné alergické reakce, včetně angioneurotického edému a anafylaxe (vzácně fatální), dermatologické reakce, včetně akutní generalizované exantematózní pustulózy, Stevens-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy (vzácně fatální) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky. Některé z těchto reakcí na azithromycin vedly opakujícím se výskytu symptomů a vyžadovaly delší dobu pozorování a léčbu.

Pokud dojde k alergické reakci, podávání léčivého přípravku je třeba přerušit a zahájit odpovídající léčbu. Lékaři si mají být vědomi toho, že po přerušení symptomatické léčby může dojít k opětovnému výskytu alergických příznaků.

Porucha funkce jater: Azithromycin se eliminuje z organismu hlavně játry, proto je třeba opatrnosti při užívání azithromycinu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Po užití azithromycinu byly popsány případy fulminantní hepatitidy, které mohou vést k selhání jater a ohrožení života pacienta (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Někteří z pacientů mohli již dříve trpět poruchou funkce jater nebo mohli užívat jiné hepatotoxické léčivé přípravky.

Vyskytnou-li se známky a příznaky dysfunkce jater, např. rychle se rozvíjející astenie spojená se žloutenkou, tmavá moč, sklon ke krvácení nebo hepatická encefalopatie, je třeba stanovit hladiny jaterních enzymů nebo provést funkční vyšetření jater. Objeví-li se dysfunkce jater, musí být podávání azithromycinu ukončeno.

Námelové alkaloidy: U pacientů, kterým jsou podávány námelové alkaloidy, dochází ke vzniku ergotismu způsobeného současným podáváním některých makrolidových antibiotik. Nejsou zaznamenány žádné údaje o možnosti vzájemného působení námelových alkaloidů a azithromycinu. Vzhledem k teoretické možnosti ergotismu však azithromycin a námelové alkaloidy nemají být podávány současně.

Superinfekce: Doporučuje se stejně jako u všech ostatních antibiotik sledovat, zda se neobjeví známky superinfekce organismy, na něž přípravek neúčinkuje, např. mykotické infekce.

Při užívání téměř všech antibakteriálních přípravků, včetně azithromycinu, je popsán průjem související s bakterií *Clostridium difficile* (CDAD), který může mít různě silné projevy od lehkého průjmu až po fatální kolitidu. Léčba antibakteriálními přípravky mění běžnou flóru tlustého střeva, což vede k přemnožení *C. difficile*.

C. difficile produkuje toxiny A a B, které přispívají k rozvoji CDAD. Kmeny *C. difficile* produkující hypertoxin mohou být odolné vůči antimikrobiální léčbě, zvyšují morbiditu i mortalitu pacientů a mohou si vyžádat až operativní řešení (kolektomie). CDAD je třeba vzít v úvahu u všech pacientů, kteří se k lékaři dostaví s průjemem po užívání antibiotik. Je nutné pečlivě vést lékařské záznamy o antimikrobiální léčbě, protože komplikace spojené s CDAD se mohou projevit i více než dva měsíce po terapii.

Porucha funkce ledvin: U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($GFR < 10 \text{ ml/min}$) bylo pozorováno zvýšení systémové expozice azithromycinu o 33 % (viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

Při léčbě ostatními makrolidy, včetně léčby azithromycinem, bylo pozorováno *prodloužení doby srdeční repolarizace a intervalu QT*, navozující riziko srdeční arytmie a torsade de pointes (viz bod 4.8). Protože takové stavy mohou vést ke zvýšenému riziku ventrikulární arytmie (včetně torsade de pointes), která může vyústit v zástavu srdce, musí být azithromycin používán s opatrností u pacientů s přítomnou proarytmií (zvláště u žen a starších pacientů), stejně jako u pacientů:

- s kongenitální nebo zaznamenanou prolongací QT
- kteří v současnosti podstupují léčbu jinými léčivými látkami, o kterých je známo, že prodlužují interval QT, jako jsou antiarytmika třídy IA (chinidin a prokainamid) a III (dofetilid, amiodaron a sotalol), cisaprid a terfenadin; antipsychotika, jako je pimozid; antidepresiva, jako je citalopram; a fluorochinolony, jako je moxifloxacin a levofloxacin
- s narušenou rovnováhou elektrolytů, zejména v případě hypokalemie a hypomagnesemie
- s klinicky relevantní bradykardií, srdeční arytmií nebo závažnou srdeční insuficiencí

Myasthenia gravis: U pacientů prodávajících léčbu azithromycinem byly popsány exacerbace symptomů myasthenia gravis a nový výskyt myasthenie (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

V kombinaci s azithromycinem musí být podáván antimikrobiální prostředek s anaerobní aktivitou, jestliže je podezření na anaerobní mikroorganismy přispívající k infekci.

Bezpečnost a účinnost prevence a léčby onemocnění způsobeného komplexem mikroorganismů *Mycobacterium avium* u dětí nebyla stanovena.

Bezpečnost intravenózně podávaného azithromycinu nebyla dosud vyhodnocena mimo časový rámec popsany v klinických zkouškách při užívání pacienty s komunitní pneumonií a pánevním zánětlivým onemocněním (viz bod 5.1).

Azithromycin pro podávání v injekci se musí rekonstituovat a ředit podle pokynů a podávat jako intravenózní infuze po dobu minimálně 60 minut. Nepodávejte jako intravenózní bolus ani jako nitrosvalovou injekci (viz bod 4.2 a bod 6.6).

Pomocné látky

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje asi 108 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 5,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Je třeba opatrnosti při podávání azithromycinu pacientům léčeným jinými léky, které mohou prodlužovat QT interval (viz bod 4.4).

Antacida: Při studování účinku současně podávaných antacid na farmakokinetiku azithromycinu nebyly celkově pozorovány změny v jeho bioavilitě, ačkoliv maximální koncentrace azithromycinu měřené v plazmě poklesly o 25 %. Pacienti léčení jak azithromycinem, tak antacidy, nemají užívat tyto léky ve stejnou dobu. Současné podávání azithromycinu, granulí s prodlouženým uvolňováním pro perorální suspenzi, s jednou 20ml dávkou hydroxidu hlinitého a hydroxidu hořečnatého nemělo vliv na rychlost a rozsah absorpce azithromycinu.

Cetirizin: Současné absolvování pětidenní léčby azithromycinem a 20 mg cetirizinu u zdravých dobrovolníků v ustáleném stavu nezpůsobilo žádnou farmakokinetickou interakci a nedošlo k výrazným změnám intervalu QT.

Didanosin: Současné podávání denní dávky 1200 mg azithromycinu s didanosinem u 6 HIV pozitivních osob se ve srovnání s placebem neprojevovalo účinkem na farmakokinetiku didanosinu.

Digoxin a kolchicin (substráty P-gp): Bylo hlášeno, že současné podávání makrolidových antibiotik, včetně azithromycinu, se substráty P-glykoproteinu, jako například digoxinem a kolchicinem, má za následek zvýšené sérové hladiny substrátu P-glykoproteinu. Proto, pokud jsou azithromycin a substráty P-glykoproteinu, jako například digoxin, podávány současně, má být zvážena možnost zvýšené sérové koncentrace digoxinu. Během léčby azithromycinem a po jejím ukončení je nezbytné provádět klinické sledování a případně měření sérových hladin digoxinu.

Zidovudin: Jednotlivé dávky 1 000 mg azithromycinu nebo vícenásobné dávky 1 200 mg nebo 600 mg azithromycinu měly malý vliv na plazmatickou farmakokinetiku nebo urinární exkreci zidovudinu nebo jeho glukuronidového metabolitu. Podávání azithromycinu ale zvyšuje koncentrace fosforylovaného zidovudinu, klinicky aktivního metabolitu v mononukleárních buňkách v periferní cirkulaci. Klinická signifikance těchto nálezů je nejasná, ale může být k užtku pacientů.

Azithromycin nevykazuje výrazné vzájemné působení na jaterní systém cytochromu P450. Předpokládá se, že u azithromycinu neprobíhají farmakokinetické interakce léčiv, které byly pozorovány u erythromycinu a jiných makrolidů. Indukce nebo inaktivace jaterního cytochromu P450 prostřednictvím komplexu metabolitů cytochromu se u azithromycinu nevyskytuje.

Námelové alkaloidy: Kvůli teoretické možnosti ergotismu, není doporučováno současné podávání azithromycinu a námelových alkaloidů.

U azithromycinu a níže uvedených léčiv, o kterých je známo, že u nich probíhá výrazný metabolismus zprostředkovaný cytochromem P450, byly provedeny farmakokinetické studie.

Atorvastatin: Současné podávání atorvastatinu (10 mg denně) a azithromycinu (500 mg denně) nezpůsobilo změnu koncentrací atorvastatinu v plazmě (na základě analýzy inhibice HMG CoA-reduktázy). Nicméně byly hlášeny postmarketingové případy rhabdomyolýzy u pacientů, kterým byl podáván azithromycin spolu se statiny.

Karbamazepin: V rámci farmakokinetické studie zaměřené na vzájemné působení, která byla provedena na zdravých dobrovolnících, neměl azithromycin výrazný účinek na hladinu karbamazepinu ani jeho aktivního metabolitu v plazmě.

Cimetidin: Ve farmakokinetické studii zkoumající účinky jedné dávky cimetidinu podané 2 hodiny před azithromycinem na farmakokinetiku azithromycinu nebyly pozorovány žádné změny farmakokinetiky azithromycinu.

Perorální antikoagulancia kumarinového typu: Ve farmakokinetické studii interakce nezměnil azithromycin antikoagulační účinek jedné dávky 15 mg warfarinu podané zdravým dobrovolníkům. V období po uvedení přípravku na trh se objevily zprávy o potencovaném antikoagulačním účinku následně po současném podání azithromycinu a kumarinových perorálních antikoagulancií. Nebyla sice prokázána kauzalita, má se však dbát na frekvenci sledování protrombinového času, užívají-li azithromycin pacienti, jimž jsou podávána kumarinová perorální antikoagulancia.

Cyklosporin: Ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky, jimž byla podávána perorální dávka azithromycinu 500 mg denně po dobu 3 dnů a následně byla podána jedna perorální dávka cyklosporinu 10 mg/kg, bylo zjištěno, že výsledná hladina cyklosporinu $C_{\max}$ a AUC_{0-5} byla výrazně zvýšena. Při zvažování současného podávání těchto léků se tedy má postupovat velmi opatrně. Je-li současné podávání těchto léků nezbytné, musí se sledovat hladina cyklosporinu a odpovídajícím způsobem upravit dávka.

Efavirenz: Současné podávání jedné dávky 600 mg azithromycinu a 400 mg efavirenzu denně po dobu 7 dnů nemělo za následek žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.

Flukonazol: Současné podávání jedné dávky 1 200 mg azithromycinu nezměnilo farmakokinetiku jedné dávky 800 mg flukonazolu. Celková expozice a poločas azithromycinu nebyly současným podáním flukonazolu změněny, byl však pozorován klinicky nevýznamný pokles $C_{\max}$ (18 %) azithromycinu.

Indinavir: Současné podávání jedné dávky 1 200 mg azithromycinu nemělo statisticky významný účinek na farmakokinetiku indinaviru, který byl podáván jako dávka 800 mg třikrát denně po dobu 5 dnů.

Methylprednisolon: Ve farmakokinetické interakční studii provedené na zdravých dobrovolnících neměl azithromycin významný účinek na farmakokinetiku methylprednisolonu.

Midazolam: U zdravých dobrovolníků nemělo současné podávání dávky 500 mg azithromycinu denně po dobu 3 dnů za následek klinicky významné změny farmakokinetiky a farmakodynamiky jedné dávky 15 mg midazolamu.

Nelfinavir: Současné podávání azithromycinu (1 200 mg) a nelfinaviru ve steady state (750 mg 3x denně) mělo za následek zvýšení koncentrací azithromycinu. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné nežádoucí účinky a není třeba upravovat dávku.

Rifabutin: Současné podávání azithromycinu s rifabutinem neovlivnilo sérové koncentrace některého z léků. U subjektů užívajících současně azithromycin a rifabutin byla pozorována neutropenie. Přestože byla neutropenie spojována s užíváním rifabutinu, kauzální souvislost se současným podáváním s azithromycinem nebyla prokázána (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

Sildenafil: U normálních zdravých dobrovolníků mužského pohlaví nebyl prokázán účinek azithromycinu (500 mg denně po dobu 3 dnů) na AUC a C_{max} sildenafilu ani jeho hlavního cirkulujícího metabolitu.

Terfenadin: Během farmakokinetických studií nebyl pozorován žádný důkaz interakcí mezi azithromycinem a terfenadinem. Ve vzácných případech bylo hlášeno, že riziko takových interakcí nelze zcela vyloučit, avšak specifický důkaz, že k takové interakci došlo, neexistuje.

Theofylin: Neexistuje důkaz klinicky významné farmakokinetické interakce při současném podání azithromycinu a theofylinu zdravým dobrovolníkům.

Triazolam: U 14 zdravých dobrovolníků nemělo současné podávání 500 mg azithromycinu 1. den a 250 mg 2. den a dávky 0,125 mg triazolamu 2. den výrazný účinek na žádné farmakokinetické parametry triazolamu ve srovnání s triazolamem a placebem.

Trimethoprim/sulfamethoxazol: Současné podávání trimethoprimu/sulfamethoxazolu DS (160 mg/800 mg) po dobu 7 dnů a 1 200 mg azithromycinu 7. den nemělo významný účinek na maximální koncentrace, celkovou expozici ani vylučování močí, a to jak u trimethoprimu, tak sulfamethoxazolu. Sérové koncentrace azithromycinu byly podobné jako u jiných studií.

Hydroxychlorochin: Azithromycin má být používán s opatrností u pacientů užívajících léky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval s potenciálem vyvolat srdeční arytmii, např. hydroxychlorochin.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečná data o užívání azithromycinu těhotnými ženami. Během studií reprodukční toxicity na zvířatech bylo prokázáno, že azithromycin prostupuje placentou, nebyly však pozorovány teratogenní účinky. Bezpečnost užívání azithromycinu během těhotenství nebyla potvrzena. Proto smí být azithromycin během těhotenství užíván jen tehdy, kdy prospěšnost léčby převáží nad jejími riziky.

Kojení

Bylo hlášeno vylučování azithromycinu do mateřského mléka, ale neexistují vhodné a dobře kontrolované klinické studie na kojících ženách, které by charakterizovaly farmakokinetiku exkrece azithromycinu do mateřského mléka.

Fertilita

Během studií fertility na potkanech bylo po podání azithromycinu zaznamenáno méně březích samic. Relevance tohoto zjištění s fertilitou lidí není známa.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebylo prokázáno, že by azithromycin ovlivňoval schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Je-li azithromycin podáván intravenózně nebo perorálně na léčbu komunitní pneumonie, nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky byly průjem/řidká stolice, nevolnost, bolest břicha a zvracení. Po i.v. podání azithromycinu byly hlášeny lokální zánětlivé/bolestivé reakce v místě vpichu. Častost a závažnost těchto reakcí byla stejná při podávání 500 mg azithromycinu 1hodinovou infuzí (2 mg/ml ve 250 ml infuze) nebo 3hodinovou infuzí (1 mg/ml v 500 ml infuze).

Je-li azithromycin podáván intravenózně nebo perorálně na léčbu pánevního zánětlivého onemocnění (urogenitálních infekcí jako endometritida a salpingitida) u dospělých žen, nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky byly průjem, nevolnost, vaginitida, bolest břicha, anorexie, vyrážka a svědění. Při současném podávání azithromycinu a metronidazolu se vyskytly u velké části žen nežádoucí účinky jako nevolnost, bolest břicha, zvracení, podráždění v místě vpichu, stomatitida, závrať nebo dyspnoe.

V tabulce jsou podle soustavy, orgánu a třídy a četnosti uvedeny nežádoucí reakce zjištěné v rámci klinických zkoušek a kontrol po uvedení výrobku na trh.

Skupiny podle četnosti jsou definovány pomocí této konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Uvnitř každé skupiny četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle snižující se závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí reakce	Četnost
Infekce a infestace	Kandidóza, vaginální infekce, pneumonie, mykotické infekce, bakteriální infekce, faryngitida, gastroenteritida, respirační potíže, rinitida, orální kandidóza	Méně časté
	Pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4)	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Leukopenie, neutropenie, eozinofilie	Méně časté
	Trombocytopenie, hemolytická anémie	Není známo
Poruchy imunitního systému	Angioedém, hypersenzitivita	Méně časté
	Anafylaktická reakce (viz bod 4.4)	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	Méně časté
Psychiatrické poruchy	Nervozita, insomnie	Méně časté
	Agitovanost	Vzácné
	Agresivita, úzkost, delirium, halucinace	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Časté
	Závrať, somnolence, dysgeuzie, parestezie	Méně časté

	Synkopa, konvulze, hypestézie, psychomotorická hyperaktivita, anosmie, ageuzie, parosmie, myasthenia gravis (viz bod 4.4)	Není známo
Poruchy oka	Poškození zraku	Méně časté
Poruchy ucha a labyrintu	Poškození ucha, vertigo	Méně časté
	Poškození sluchu včetně hluchoty a/nebo tinitu	Není známo
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté
	Torsade de pointes arytmie (viz bod 4.4) včetně ventrikulární tachykardie, prodloužení QT na elektrokardiogramu (viz bod 4.4)	Není známo
Cévní poruchy	Návaly horka	Méně časté
	Hypotenze	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe, epistaxe	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté
	Zvracení, bolesti břicha, nauzea	Časté
	Zácpa, flatulence, dyspepsie, gastritida, dysfagie, abdominální distenze, sucho v ústech, eruktace, ulcerace v ústech, hypersekrece slin	Méně časté
	Pankreatitida, diskolorace jazyka	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální funkce jater, cholestatická žloutenka	Vzácné
	Selhání jater (které v ojedinělých případech vedlo k úmrtí) (viz bod 4.4), fulminantní hepatitida, nekróza jater	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka, pruritus, kopřivka, dermatitida, suchá pokožka, hyperhidróza	Méně časté
	Fotosenzitivní reakce, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza	Vzácné
	Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, léková kožní reakce s eozinofilií a celkovými projevy (DRESS)	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Osteoartróza, myalgie, bolest zad, bolest šíje	Méně časté
	Artralgie	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	Dysurie, bolest ledvin	Méně časté
	Akutní selhání ledvin, intersticiální nefritida	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Metroragie, testikulární porucha	Méně časté

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest nebo zánět v místě vpichu	Časté
	Edém, astenie, malátnost, únava, edém obličeje, bolest na hrudi, pyrexie, bolest, periferní edém	Méně časté
Vyšetření	Snížený počet lymfocytů, zvýšený počet eozinofilů, snížená hladina hydrogenuhličitanů v krvi, zvýšený počet bazofilů, monocytů, neutrofilů	Časté
	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, alaninaminotransferázy, bilirubinu v krvi, močoviny, zvýšená hladina kreatininu v krvi, abnormální hladina draslíku v krvi, zvýšená hladina alkalické fosfatázy, chloridů, glukózy v krvi, zvýšený počet trombocytů, snížený hematokrit, zvýšená hladina bikarbonátu, abnormální hladina sodíku v krvi	Méně časté
Poranění a otravy	Postprocedurální komplikace	Méně časté

Nežádoucí účinky pravděpodobně spojené s profylaxí a léčbou onemocnění způsobeného komplexem mikroorganismů *Mycobacterium avium* a vyplývající ze zkušeností získaných během klinických studií a z postmarketingového sledování; tyto nežádoucí účinky se liší od ostatních hlášených nežádoucích účinků na základě lékové formy s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním, a to buď třídou, nebo četností:

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: anorexie

Poruchy nervového systému

Časté: závratě, bolesti hlavy, parestezie, dysgeuzie

Méně časté: hypestezie

Poruchy oka

Časté: poškození zraku

Poruchy ucha a labyrintu

Časté: hluchota

Méně časté: poškození sluchu, tinitus

Srdeční poruchy

Méně časté: palpitace

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: průjem, bolest břicha, nauzea, flatulence, abdominální diskomfort, řídká stolice

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: hepatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: vyrážka, pruritus

Méně časté: Stevens-Johnsonův syndrom, fotosenzitivní reakce

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Časté: artralgie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: únava

Méně časté: astenie, malátnost

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nežádoucí účinky, které je možno pozorovat po podání dávek překračujících dávky doporučené, byly podobné těm, které se vyskytují po běžných dávkách. Typické příznaky předávkování makrolidovými antibiotiky zahrnují přechodnou ztrátu sluchu, silnou nauzeu, zvracení a průjem. Tam, kde je to nutné, je v případech předávkování, indikováno podávání živočišného uhlí a všeobecná symptomatická léčba, stejně jako podpora životních funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, makrolidy

ATC kód: J01FA10

Mechanismus účinku:

Azithromycin je makrolidové antibiotikum patřící do skupiny azalidů. Molekula je sestavena přidáním atomu dusíku k laktonovému kruhu erythromycinu A. Chemický název azithromycinu je 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A. Molekulová hmotnost je 749,0.

Mechanismus účinku azithromycinu je založen na supresi syntézy bakteriální bílkoviny prostřednictvím vazby na ribozómovou podjednotku 50S a inhibici translokace peptidů.

Mechanismus rezistence:

Rezistence na azithromycin může být základní nebo získaná. Jsou tři základní mechanismy rezistence na bakterie: alterace cílového místa, alterace transportu antibiotika a modifikace antibiotika.

U kmenů *Streptococcus pneumoniae*, beta-hemolytický streptokok skupiny A, *Enterococcus faecalis* a *Staphylococcus aureus*, včetně na methicillin rezistentní *S. aureus* (MRSA) existuje kompletní zkřížená rezistence na erythromycin, azithromycin, jiné makrolidy a linkosamidy.

Limitní hodnoty

Klinické limitní hodnoty MIC podle Evropského výboru pro testování antimikrobiální citlivosti EUCAST (verze 1.4, 2009):

Patogen	Limitní hodnoty podle druhů ($S \leq / R >$) ¹	
	Malá rezistence	Rezistence
<i>Staphylococcus</i>	$\leq 1 \text{ mg/l}$	$> 2 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	$\leq 0,25 \text{ mg/l}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,25 \text{ mg/l}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> ²	$\leq 0,12 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,25 \text{ mg/l}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$

¹Ke stanovení rezistence uvedených bakterií vůči jiným makrolidům (azithromycinu, klarithromycinu a roxithromycinu) lze použít erythromycin. Makrolidy podávané intravenózně jsou aktivní vůči *Legionella pneumophila* (erythromycin MIC $\leq 1 \text{ mg/l}$ u „divokých“ izolátů). Makrolidy se používají při léčbě infekcí způsobených *Campylobacter jejuni* (erythromycin MIC $\leq 4 \text{ mg/l}$ u „divokých“ izolátů). Azithromycin se používá při léčbě infekcí *S. typhi* (MIC $\leq 16 \text{ mg/l}$ u „divokých“ izolátů) a *Shigella* spp.

²Korelace mezi MIC makrolidů *H. influenzae* a klinickými výsledky je slabá. Limitní hodnoty pro makrolidy a související antibiotika byly proto stanoveny tak, že „divoký“ typ *H. influenzae* je zařazen do střední kategorie.

Citlivost

Prevalence získané rezistence pro vybrané druhy se může lišit geograficky a časem a je potřebná místní informace o rezistenci, především při léčbě závažných infekcí. Je-li to nezbytné, má být vyžadována rada experta, jestliže je lokální prevalence rezistence taková, že prospěšnost léku je přinejmenším u některých typů infekcí nejistá.

Antibakteriální spektrum azithromycinu:

Druhy běžně citlivé
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Staphylococcus aureus</i>
citlivý na methicilin
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
citlivý na penicilin
<i>Streptococcus pyogenes</i> (skupina A)
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>

Anaerobní mikroorganismy
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyriomonas spp.</i>
Další mikroorganismy
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma hominis</i>
Druhy, pro které může být problémem získaná rezistence
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
intermediární rezistence na penicilin
rezistentní na penicilin
Z podstaty rezistentní organismy
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE*
Anaerobní mikroorganismy
<i>Bacteroides fragilis spp.</i>

*Stafylokoky rezistentní na methicilin mají velmi vysokou prevalenci získané rezistence na makrolidy a jsou zde zařazeny, přestože jsou zřídka citlivé na azithromycin.

Klinická farmakologická data

Léčba komunitní pneumonie

V nekomparativní studii typu „open-label“ byl pacientům při léčbě komunitní pneumonie podáván azithromycin jako intravenózní infuze (po dobu 2-5 dnů) a následně jim byl podán perorálně azithromycin (k završení 7-10denní léčby). Klinická úspěšnost (vyléčení a zlepšení stavu) u hodnotitelných pacientů činila 88 % v období 10-14 dnů po léčbě a 86 % za 4-6 týdnů.

Během léčby komunitní pneumonie nebyly pozorovány v otevřené, randomizované, srovnávací studii žádné statisticky významné rozdíly mezi azithromycinem (i.v. infuze následovaná p.o. léčbou) a cefuroximem (i.v. infuze následovaná p.o. léčbou a erythromycinem, bylo-li třeba).

V otevřené, non-komparativní studii, byli pacienti pozitivní na *Legionella pneumophila* (seroskupina 1) léčeni také i.v. infuzí azithromycinu následovanou p.o. léčbou. Po 10-14 dnech bylo klinicky vyléčeno 16 ze 17 hodnocených pacientů a po 4-6 týdnech bylo klinicky vyléčeno 20 z 20 hodnocených pacientů.

Léčba pánevního zánětlivého onemocnění zahrnujícího urogenitální infekce jako endometritida a salpingitida

Výsledek z otevřené studie ukazuje, že tři rozdílné léčebné postupy (azithromycin vs. azithromycin/metronidazol, doxycyklin, metronidazol, cefoxitin a probenicid) byly srovnatelné, co se týká účinnosti a bezpečnosti u pacientů s akutním pánevním zánětem (salpingitida, endometritida apod.)

V jiné otevřené, srovnávací studii s pacienty s akutním pánevním zánětem (salpingitida, endometritida apod.), dostávali pacienti p.o. azithromycin/i.v. infuze azithromycinu, i.v. infuze azithromycinu plus

i.v./p.o. metronidazol, nebo p.o. doxycyklin plus i.v./p.o. co-amoxiclav. Co se týká účinnosti a bezpečnosti, byly tyto léčebné postupy také srovnatelné. Data z těchto studií ukazují, že klinická odpověď (vyléčení plus zlepšení) byla na konci léčby $\geq 97\%$ ve všech léčených skupinách s $\geq 96\%$ eradikací patogenů. Ve follow-up bylo eradikováno $\geq 90\%$ patogenů.

Pacienti s pánevním zánětlivým onemocněním účastníci se testů dostávali 500 mg azithromycinu denně jako i.v. infuzi (po dobu maximálně 3 dnů) a následně každý den 250 mg azithromycinu p.o., přičemž celková doba léčby byla do 7 dnů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientů hospitalizovaných s komunitní pneumonií, kterým byl podáván azithromycin v dávce 500 mg, v koncentraci 2 mg/ml v jedné i. v. infuzi denně po dobu jedné hodiny, byla průměrná hodnota $C_{\max} \pm SD$ $3,63 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$, zatímco nejnižší koncentrace (24 hodin) byla $0,2 \pm 0,15 \mu\text{g/ml}$ a AUC_{24} byla $9,6 \pm 4,80 \mu\text{g.h/ml}$.

U zdravých dobrovolníků, kterým byl podáván azithromycin 3hodinovou infuzí v dávce 500 mg, v koncentraci 1 mg/ml, byly hodnoty $C_{\max}$, nejnižší koncentrace (24 hodin) a AUC_{24} $1,14 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$, $0,18 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$ a $8,03 \mu\text{g.h/ml}$.

Při perorálním podání bylo prokázáno, že koncentrace azithromycinu naměřená v různých tkáních, např. v plicích, jazyku nebo prostatě je výrazně vyšší (až 50x) než koncentrace naměřená v plazmě. Vysoké koncentrace azithromycinu byly pozorovány ve tkáních pohlavních orgánů 96 hodin po p.o. podání 500 mg azithromycinu v jedné dávce.

Průměrný distribuční objem je okolo 30 l/kg. Plazmatický eliminační poločas je 2-4 dny pro plazmu i tkáň.

Metabolismus je uskutečňován demetylací, hydroxylací a hydrolýzou.

Plazmatická clearance je okolo 600 ml/min. Hlavní cestou eliminace azithromycinu jsou játra. Vysoké koncentrace nezměněného azithromycinu byly nalezeny ve žluči spolu s četnými mikrobiologicky inaktivními metabolity. Přibližně 12 % intravenózně podané dávky azithromycinu je vylučováno nezměněno žlučí během následujících tří dní, hlavní podíl během prvních 24 hodin.

Nic neukazuje na změnu ve farmakokinetice azithromycinu u pacientů s mírnou renální nedostatečností (clearance kreatininu $> 40 \text{ ml/min.}$) ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Nejsou farmakokinetická data ohledně užívání azithromycinu u pacientů se závažnější renální insuficiencí. Nebylo prokázáno, že by byla farmakokinetika rozdílná u mírně nebo středně poškozené jaterní funkce.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V testech na zvířatech, kdy byly i.v. podávány dávky ekvivalentní AUC hladinám až 4x vyšším než očekávaná klinická hladina, byla pozorována fosfolipidóza. Reverzibilní fosfolipidóza byla také pozorována po p.o. podávání v dávkách ekvivalentních koncentracím až 40x vyšším než očekávaná klinická hladina. Není patrné, že by tyto nálezy měly nějakou závažnost pro běžné užívání lidskou populací. Jiné preklinické studie týkající se farmakologie bezpečnosti, všeobecné toxicity a reprodukční toxicity neprokázaly negativní účinky na lidskou populaci, které by nebyly v daných částech SPC už popsány. Azithromycin byl negativní v testech na genotoxikologický potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát kyseliny citronové, hydroxid sodný (k úpravě pH).

6.2 Inkompatibility

Azithromycin musí být smíchán a podáván pouze s přípravky, u nichž byla kompatibilita prokázána, viz bod 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Chemická a fyzikální stabilita po naředění do infuze byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě do 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by tato doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C-8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávání rekonstituovaného a naředěného přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla, pryžová zátka, odtrhovací víčko (flip-off), krabička.

Velikost balení: 5 injekčních lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Sumamed 500 mg prášek pro infuzní roztok je dodáván v injekčních lahvičkách pro jedno použití s 500 mg substance.

Návod pro přípravu infuze

Krok 1

Připravte počáteční roztok přidáním 4,8 ml sterilní vody na injekce do injekční lahvičky přípravku Sumamed 500 mg infuze, prášku pro infuzní roztok. Lahvičku protřepte, dokud se všechen prášek nerozpustí. Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 100 mg azithromycinu. Získáte čirý a bezbarvý roztok, prakticky prostý viditelných částic.

Krok 2

Aby bylo dosaženo finálního roztoku azithromycinu pro infuzi v rozmezí koncentrace 1,0-2,0 mg/ml, přidejte ke zbývajícím 5 ml infuzního koncentrátu jeden z následujících kompatibilních infuzních roztoků (viz Tabulka 1 níže).

Tabulka 1: *Příprava finálního infuzního roztoku*

Koncentrace azithromycinu v infuzním roztoku (mg/ml)	Množství rozpouštědla
1,0 mg/ml	500 ml
2,0 mg/ml	250 ml

Infuzní koncentrát by měl být naředěn:

- roztokem 0,9% chloridu sodného
- 5% dextrózou
- Ringerovým roztokem

Před podáním je nutno injekční lahvičku vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje sraženiny. Lze použít jen čirý roztok bez sraženin. Pokud roztok obsahuje sraženiny, je nutno jej zlikvidovat.

Přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. Nepoužitý přípravek musí být zlikvidován.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.,
Radlická 3185/1c, 150 00 Praha 5
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

15/223/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25.6.2003

Datum posledního prodloužení registrace: 2.4.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 4. 2022