

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SUMAMED 20 mg/ml prášek pro perorální suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pět ml naředěné perorální suspenze obsahuje azithromycinum 100 mg ve formě azithromycinum dihydricum. Jeden g prášku pro perorální suspenzi obsahuje azithromycinum dihydricum 25,047 mg, což odpovídá azithromycinum 23,895 mg.

Dvacetimililitrová lahvička s práškem pro perorální suspenzi obsahuje azithromycinum dihydricum 524,1 mg, což odpovídá azithromycinum 500,0 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Sacharosa: 1 ml rekonstituované suspenze obsahuje přibližně 772 mg sacharosy. Jedna 5ml dávka obsahuje přibližně 3,86 g sacharosy.

Sodík: 1 ml rekonstituované suspenze obsahuje 7,05 mg sodíku. Jedna 5ml dávka obsahuje 35,23 mg sodíku.

Benzylalkohol: 1 ml rekonstituované suspenze obsahuje přibližně 3,77 mg třešňového aroma obsahujícího 0,13 mikrogramů benzylalkoholu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální suspenzi

Popis přípravku:

Bílý až nažloutlý prášek charakteristické vůně po třešních a banánech.

Naředěná suspenze je bílá až nažloutlá homogenní suspenze s charakteristickou vůní po třešních a banánech.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek SUMAMED je indikován k léčbě následujících infekčních onemocnění, u nichž je známo nebo jsou pravděpodobně vyvolány jedním nebo více citlivými mikroorganismy (viz bod 5.1):

- infekce horních cest dýchacích zahrnující faryngitidu/tonzilitidu, sinusitidu a otitis media
- infekce dolních cest dýchacích zahrnující bronchitidu a komunitní pneumonii
- infekce kůže a měkkých tkání zahrnující erythema migrans (první stádium Lymeské borreliózy), erysipel, impetigo a sekundární pyodermii

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Při léčení infekcí horních a dolních cest dýchacích a infekcí kůže a měkkých tkání (kromě erythema migrans) je vhodné podávat azithromycin v celkové dávce 30 mg/kg rozdělené do tří dnů (10 mg/kg jednou denně) podle následující tabulky:

Tělesná hmotnost (kg)	SUMAMED 20 mg/ml prášek pro perorální suspenzi	SUMAMED forte 40 mg/ml prášek pro perorální suspenzi
5	2,5 ml (50 mg)	/
6	3 ml (60 mg)	/
7	3,5 ml (70 mg)	/
8	4 ml (80 mg)	/
9	4,5 ml (90 mg)	/
10-14	5 ml (100 mg)	2,5 ml (100 mg)
15-24	/	5 ml (200 mg)
25-34	/	7,5 ml (300 mg)
35-44	/	10 ml (400 mg)
≥ 45	/	Dospělá dávka

Azithromycin se ukázal být účinný v léčbě streptokokové faryngitidy podávaný dětem v jednotlivé dávce 10 mg/kg nebo 20 mg/kg po dobu tří dní. Když byly tyto dvě dávky porovnány v klinických studiích, byl pozorován podobný klinický účinek, ačkoliv eradikace bakterií byla význačnější při denní dávce 20 mg/kg. Avšak lékem volby v profylaxi faryngitidy vyvolané *Streptokokem pyogenes* a revmatické horečky, která se objeví jako sekundární onemocnění, je obvykle penicilin.

Při léčení erythema migrans se podává celková dávka 60 mg/kg, která je podávána následovně: 20 mg/kg první den, a dále 10 mg/kg druhý až pátý den, vždy v jediné denní dávce.

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 s těžkou poruchou funkce jater. Nebyly provedeny studie týkající se léčby těchto pacientů azithromycinem.

Způsob podávání

Přípravek SUMAMED se užívá v jedné denní dávce, nejméně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle. Dávka by měla být stanovena pomocí přiložené perorální dávkovací stříkačky.

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 mikroorganismy, 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 průjmem 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 ml/min) bylo pozorováno zvýšení systémové expozice azithromycinu až 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 třídy 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 arytmii 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).

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

Pomocné látky

Sacharosa

Jeden ml rekonstituované suspenze obsahuje přibližně 772 mg sacharosu. Jedna 5ml dávka obsahuje přibližně 3,86 g sacharosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Jeden ml rekonstituované suspenze obsahuje 7,05 mg sodíku. Jedna 5ml dávka obsahuje 35,23 mg sodíku. To odpovídá 1,76 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Benzylalkohol: 1 ml rekonstituované suspenze obsahuje přibližně 3,77 mg třešňového aroma obsahujícího 0,13 mikrogramů benzylalkoholu.

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 bioavailabilitě, 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 neprojevilo 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 glukuron-

idového 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 užítku 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

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
	Závratě, 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 a 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, erukta-ce, 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 šije	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	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 aspartátamino-transferázy, 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 předávko-

vání, 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 ribozomovou 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 rezistentního *S. aureus* (MRSA) existuje kompletní zkříženou 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 ≤ /R >) ¹	
	Malá rezistence	Rezistence
<i>Staphylococcus</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ²	≤ 0,12 mg/l	> 4 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 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 ≤ 1 mg/l u „divokých“ izolátů). Makrolidy se používají při léčbě infekcí způsobených *Campylobacter jejuni* (erythromycin MIC ≤ 4 mg/l u „divokých“ izolátů). Azithromycin se používá při léčbě infekcí *S. typhi* (MIC ≤ 16 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>
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</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>
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 MRSA, MRSE*</i>
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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Biologická dostupnost po perorálním podání je přibližně 37%. Vrcholových koncentrací v plazmě je dosaženo za 2-3 hodiny po užití léčivého přípravku.

Distribuce

Perorálně podaný azithromycin je z velké části distribuován do celého těla. Farmakokinetické studie prokázaly, že koncentrace azithromycinu naměřená ve tkáních je očividně vyšší (až 50x) než koncentrace naměřená v plazmě, což ukazuje, že se látka silně váže ve tkáních.

Vazba na sérové proteiny se liší v závislosti na koncentraci v plazmě a je v rozmezí od 12 % při 0,5 µg/ml až do 52 % při 0,05 µg/ml séra. Průměrný distribuční objem ve steady-state (VV_{ss}) je 31,1 l/kg.

Eliminace

Terminální plazmatický eliminační poločas těsně odráží tkáňový eliminační poločas 2-4 dny.

Přibližně 12 % intravenózně podané dávky azithromycinu je vylučováno nezměněno žlučí během následujících tří dní. Zejména v lidské žluči byly nalezeny vysoké koncentrace nezměněného azithromycinu. Ve žluči byly

také detekovány metabolity, které jsou tvořeny N- a O-demetylací, hydroxylací desosaminu a aglykonových kruhů a štěpením cladinosového konjugátu. Srovnání výsledků kapalně chromatografie a mikrobiologické analýzy prokázalo, že metabolity azithromycinu nejsou mikrobiologicky aktivní.

V testech na zvířatech byly nalezeny vysoké koncentrace azithromycinu ve fagocytech. Bylo také prokázáno, že během aktivní fagocytózy jsou uvolněny vyšší koncentrace azithromycinu než při inaktivní fagocytóze. Proto byly v testech se zvířaty naměřeny v zánětlivých ložiskách vysoké koncentrace azithromycinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V testech na zvířatech, kdy byly podávány dávky 40x vyšší než klinické terapeutické dávky, vyvolal azithromycin reverzibilní fosfolipidózu, ale jako obvykle, v souvislosti s ní nebyly pozorovány žádné toxikologické následky. Nebylo zjištěno, že by azithromycin, je-li podáván v souladu s doporučeními, vyvolal u pacientů toxické reakce.

Karcinogenní potenciál:

Protože je azithromycin určen pouze pro krátkodobou léčbu, nebyly provedeny dlouhodobé studie se zvířaty, které by vyhodnotily karcinogenní potenciál. Nebyly nalezeny žádné známky naznačující karcinogenní aktivitu.

Mutagenní potenciál:

V modelech *in vivo* a *in vitro* testů nebyly známky možných genetických a chromozomálních mutací.

Reprodukční toxicita:

Ve studiích se zvířaty, kde byl sledován embryotoxický účinek látky, nebyl u myši a potkanů sledován žádný teratogenní efekt. U potkanů azithromycin podávaný v dávkách 100 a 200 mg/kg tělesné hmotnosti/den vedl k mírné retardaci fetální osifikace a těhotenského nárůstu hmotnosti. V peri- a postnatálních studiích byla pozorována u potkanů mírná retardace po léčbě azithromycinem dávkou 50 mg/kg/den a vyšší.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa
Fosforečnan sodný
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Hyprolosa
Xanthanová klovatina
Třešňové aroma (obsahuje benzylalkohol)
Banánové aroma
Vanilkové aroma

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Prášek pro perorální suspenzi: 2 roky.
Připravená perorální suspenze: 5 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Prášek pro perorální suspenzi: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Připravená perorální suspenze: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu:

HDPE lahvička, PP dětský bezpečnostní uzávěr, odměrná stříkačka pro perorální podání, krabička

Velikost balení:

20 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Do lahvičky obsahující 500 mg azithromycinu v prášku pro perorální suspenzi je třeba přidat 12 ml vody a připravit tak 25 ml perorální homogenní suspenze.

Rekonstituované suspenze je o 5 ml více, aby bylo zajištěno kompletní dávkování.

Před použitím je nutno suspenzi protřepat! Dávka má být stanovena pomocí přiložené perorální dávkovací stříkačky.

Ihned po perorálním podání suspenze je vhodné dítěti podat čaj nebo šťávu, aby se z úst do žaludku dostala všechna suspenze.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

15/352/92-A/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30.4.2003

Datum prodloužení registrace: 5.3.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 4. 2023