

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sumamed 500 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg azithromycinu ve formě dihydrátu azithromycinu. Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 100 mg azithromycinu. 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

Sumamed je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých (viz body 4.4 a 5.1):

- Komunitní pneumonie
- Zánětlivé onemocnění v oblasti pánve, vždy v kombinaci s jiným vhodným antibakteriálním přípravkem (přípravky) (např. metronidazolem).

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení týkající se správného používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Azithromycin se má podávat v jedné denní dávce. Doporučení ohledně dávkování u dospělých pacientů jsou uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučení pro dávkování azithromycinu podávaného intravenózně

Indikace	Dávkovací režim azithromycinu
Komunitní pneumonie	500 mg jednou denně po dobu nejméně 2 dnů, poté perorální dávka 500 mg denně k dokončení 7denního až 10denního režimu léčby.

Zánětlivé onemocnění v oblasti pánve v kombinaci s jiným vhodným antibakteriálním přípravkem (přípravky) (např. metronidazolem)	500 mg jednou denně po dobu 1 až 2 dnů, poté perorální dávka 250 mg jednou denně k dokončení 7denního režimu léčby.
Je třeba vzít v úvahu léčebné režimy, dávky a délku léčby doporučené v aktualizovaných pokynech k léčbě jednotlivých indikací. Načasování přechodu na perorální léčbu má být stanoveno podle uvážení lékaře a v souladu s klinickou odpovědí.	

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s $GFR \geq 10$ ml/min není nutná úprava dávky. U pacientů s $GFR < 10$ ml/min se má azithromycin podávat s opatrností (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (skóre A dle Childa a Pugh) nebo středně těžkou poruchou funkce jater (skóre B dle Childa a Pugh) není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre C dle Childa a Pugh) nejsou dostupné žádné údaje. Proto se má azithromycin u těchto pacientů podávat s opatrností (viz bod 4.4).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu, že u starších pacientů je vyšší pravděpodobnost výskytu arytmogenních stavů, doporučuje se zvláštní opatrnost vzhledem k riziku vzniku srdeční arytmie a torsade de pointes (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Sumamed podávaného intravenózně k léčbě komunitní pneumonie u pediatrické populace nebyly stanoveny.

Použití přípravku Sumamed k léčbě zánětlivého onemocnění v oblasti pánve u dětí ve věku do 12 let není relevantní. Bezpečnost a účinnost u dospívajících dívek nebyly stanoveny.

Způsob podání

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

Doporučená cesta podání je pouze intravenózní infuze. Nepodávejte jako intravenózní bolus nebo intramuskulární injekci. Koncentrace roztoku a rychlost infuze má být buď 1 mg/ml během 3 hodin, nebo 2 mg/ml během 1 hodiny. Dávka 500 mg azithromycinu má být podávána infuzí po dobu minimálně 1 hodiny.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, erythromycin, kterékoli makrolidové nebo ketolidové antibiotikum nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Možnost vzniku rezistence

Azithromycin může vést ke vzniku rezistence vzhledem k souvisejícím dlouhodobým a klesajícím hladinám v plazmě a tkáních po ukončení léčby (viz bod 5.2). Léčba azithromycinem má být zahájena pouze po pečlivém posouzení přínosů a rizik, s ohledem na místní prevalenci rezistence a v případě, že nejsou indikovány preferované léčebné režimy.

Závažné kožní reakce a hypersenzitivní reakce

V souvislosti s léčbou azithromycinem byly hlášeny vzácné závažné alergické reakce, včetně angioedému a anafylaxe (vzácně fatální), závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8). Při předepisování je třeba pacienty poučit o známkách a příznacích a pečlivě je sledovat, zda u nich nedochází ke kožním reakcím. Některé z těchto reakcí na azithromycin vedly k opakovanému výskytu příznaků a vyžadovaly delší dobu pozorování a léčbu. Dojde-li k alergické reakci, podávání azithromycinu 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.

Prodloužení QT intervalu

Při léčbě jinými makrolidy včetně azithromycinu bylo pozorováno prodloužení srdeční repolarizace a prodloužení QT intervalu, což představuje riziko vzniku srdeční arytmie a torsade de pointes (viz bod 4.8). Protože mohou následující situace vést ke zvýšenému riziku ventrikulárních arytmií (včetně torsade de pointes), což může vést k srdeční zástavě, má být azithromycin používán s opatrností u pacientů s trvalým sklonem k arytmiím (hlavně u žen a starších pacientů), jako jsou:

- pacienti s vrozeným nebo dokumentovaným prodloužením QT intervalu
- pacienti současně užívající jiné léčivé látky, které prodlužují QT interval (viz bod 4.5)
- pacienti s poruchou elektrolytové rovnováhy, a to zejména v případech hypokalemie a hypomagnesemie
- pacienti s klinicky významnou bradykardií, srdeční arytmií nebo závažnou srdeční insuficiencí
- starší pacienti: starší pacienti mohou být citlivější k účinkům léků na QT interval.

Hepatotoxicita

Vzhledem k tomu, že jsou játra hlavní eliminační cestou azithromycinu, je třeba opatrnosti při používání azithromycinu u pacientů s významným onemocněním jater. U azithromycinu byly hlášeny případy fulminantní hepatitidy, potenciálně vedoucí k život ohrožujícímu selhání jater. V souvislosti s azithromycinem byly rovněž hlášeny hepatitida, cholestatická žloutenka, jaterní nekróza a selhání jater, z nichž některé vedly k úmrtí (viz bod 4.8). Někteří pacienti mohou nebo mohli již dříve mít onemocnění 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 jaterní encefalopatie, mají pacienti užívání azithromycinu ukončit a kontaktovat svého lékaře. V těchto případech je třeba ihned provést funkční testy/vyšetření jater.

Průjem spojený s bakterií *Clostridioides difficile* (CDAD), pseudomembranózní kolitida

V souvislosti s azithromycinem byly hlášeny CDAD a pseudomembranózní kolitida, jejichž závažnost se může pohybovat od lehkého průjmu až po fatální kolitidu (viz bod 4.8). CDAD a pseudomembranózní kolitidu je třeba vzít v úvahu u všech pacientů, kteří mají průjem během podávání azithromycinu nebo po něm. Je třeba zvážit přerušování léčby azithromycinem a použití podpůrných opatření spolu s podáváním

specifické léčby infekce spojené s bakterií *C. difficile*. Léčivé přípravky, které inhibují peristaltiku, nesmí být podávány.

Sexuálně přenosné infekce

U bakterie *Neisseria gonorrhoeae* je velká pravděpodobnost rezistence k makrolidům včetně azalidu azithromycinu (viz bod 5.1). Proto se azithromycin nedoporučuje k léčbě nekomplikované gonorey a zánětlivého onemocnění v oblasti pánve, pokud laboratorní výsledky nepotvrdily citlivost mikroorganismu na azithromycin. Pokud se tato onemocnění neléčí nebo pokud léčba není optimální, může vést k pozdním komplikacím, jako je infertilita a extrauterinní gravidita.

Kromě toho je třeba vyloučit souběžnou infekci způsobenou bakterií *Treponema pallidum*, protože v inkubační době mohou být příznaky syfilidy maskovány, což může oddálit stanovení diagnózy.

U všech pacientů se sexuálně přenosnými urogenitálními infekcemi má být zahájena odpovídající antibakteriální léčba a provedeny mikrobiologické kontrolní testy.

Myasthenia gravis

U pacientů léčených azithromycinem byly hlášeny exacerbace příznaků onemocnění myasthenia gravis a nové propuknutí myastenického syndromu (viz bod 4.8).

Necitlivé organismy

Užívání azithromycinu může vést k přemnožení necitlivých organismů. Pokud dojde k superinfekci, může být nutné přerušit léčbu nebo jiná odpovídající opatření.

Deriváty námelových alkaloidů

U pacientů užívajících deriváty námelových alkaloidů byl ergotismus vyvolán současným podáváním některých makrolidů. Neexistují žádné údaje týkající se možných interakcí mezi námelovým alkaloidem a azithromycinem. Vzhledem k teoretické možnosti ergotismu se však azithromycin a deriváty námelových alkaloidů nemají podávat současně.

Pomocné látky se známým účinkem

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

Ačkoli je azithromycin slabým inhibitorem CYP450 a nevykazuje významné interakce se substráty CYP450, nelze zcela vyloučit inhibici CYP3A4. Proto se při současném podávání se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem doporučuje opatrnost.

Azithromycin je inhibitorem transportéru P-glykoproteinu (P-gp). Současné podávání azithromycinu se substráty P-gp, jako je digoxin a kolchicin, může zvýšit jejich expozici. U léků s úzkým terapeutickým indexem se doporučuje opatrnost a klinické a/nebo terapeutické monitorování léků a případná úprava dávků. V této souvislosti je třeba vzít v úvahu relativně dlouhý poločas azithromycinu (viz bod 5.2).

Léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují interval QT

Azithromycin se má používat s opatrností u pacientů užívajících léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval (viz bod 4.4), jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin a prokainamid) a III

(např. dofetilid, amiodaron a sotalol), antipsychotika (např. pimozid), antidepressiva (např. citalopram), fluorochinolony (např. moxifloxacin a levofloxacin), cisaprid, chlorochin a hydroxychlorochin.

Informace o lékových interakcích azithromycinu s potenciálními souběžně užívanými léčivými přípravky jsou shrnuty v tabulce a textu níže. Popsané lékové interakce vycházejí z klinických studií lékových interakcí provedených s azithromycinem nebo, pokud je to uvedeno, se jedná o potenciální lékové interakce, které se mohou s azithromycinem vyskytnout.

Tabulka 2: Klinicky významné lékové interakce mezi azithromycinem a jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek (terapeutická oblast)	Interakce Vliv na expozici	Mechanismus	Doporučení ohledně současného podávání
Atorvastatin (inhibitor HMG CoA reduktázy) Azithromycin 500 mg perorálně jednou denně po dobu 3 dnů. Atorvastatin 10 mg perorálně jednou denně.	Azithromycin: ND Atorvastatin: ↔ AUC ↔ C _{max}	Atorvastatin je substrát CYP3A4 a P-gp.	Je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože po uvedení na trh byly hlášeny případy rhabdomyolýzy u pacientů užívajících azithromycin současně se statiny.
Cyklosporin (imunosupresivum) Azithromycin 500 mg perorálně jednou denně po dobu 3 dnů. Cyklosporin 10 mg/kg perorálně v jednorázové dávce.	Azithromycin: ND Cyklosporin: ↔ AUC ↑C _{max} 24 %	Cyklosporin je substrátem CYP3A4 a P-gp s úzkým terapeutickým indexem a/nebo kompeticí o biliární exkreci.	Během léčby azithromycinem a po ní se má provádět klinické monitorování a případně terapeutické monitorování léčiv. V případě potřeby je třeba upravit dávku cyklosporinu.
Kolchicin (dna)	Azithromycin: ND Kolchicin: ↑ 57 % AUC _{0-t} ↑ 22 % C _{max}	Kolchicin je substrátem P-gp s úzkým terapeutickým indexem.	Během léčby azithromycinem a po ní je nutné klinické monitorování.
Dabigatran (perorální antikoagulans)	ND <i>Očekává se:</i> ↑ Dabigatran	Dabigatran je substrátem P-gp s úzkým terapeutickým indexem.	Je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože údaje po uvedení na trh naznačují zvýšené riziko krvácení u pacientů, kteří dostávali azithromycin současně s dabigatranem.
Digoxin (srdeční glykosidy)	ND <i>Očekává se:</i> ↑ Digoxin	Digoxin je substrátem P-gp s úzkým terapeutickým	Během léčby azithromycinem a po ní je nutné klinické monitorování

		indexem.	a případně monitorování hladin digoxinu.
Warfarin (perorální antikoagulans) Azithromycin 500 mg perorálně jednou denně po dobu 1 dne a poté 250 mg perorálně jednou denně po dobu 4 dnů. Warfarin 15 mg perorálně v jednorázové dávce.	Azithromycin: ND Warfarin: ND Žádná změna protrombinového času v klinické studii lékových interakcí, ale hlášení po uvedení na trh naznačují potencovanou antikoagulaci u perorálních antikoagulancií kumarinového typu při současném podávání s azithromycinem.	Není známo.	Během léčby azithromycinem a po ní je třeba zvážit vyšší frekvenci monitorování protrombinového času.
Poznámka: statisticky významné změny o více než 10 % jsou označeny jako „↑“ nebo „↓“, žádné změny jako „↔“, nejištěné údaje jako „ND“.			

V klinických studiích hodnotících potenciální lékové interakce azithromycinu s karbamazepinem, cetirizinem, efavirenzem, flukonazolem, methylprednisolonem, midazolamem, rifabutinem, sildenafilem, theofylinem, triazolamem, trimethoprimem/sulfamethoxazolem a zidovudinem nebyla pozorována žádná klinicky relevantní změna expozice azithromycinu nebo současně podávaných léčivých přípravků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie reprodukční toxicity na zvířatech byly provedeny s dávkami až do mírně toxických dávek pro matku. V těchto studiích nebyly zjištěny žádné teratogenní účinky. Neexistují však žádné adekvátní a dobře kontrolované studie u těhotných žen.

Existuje velké množství údajů z observačních studií o expozici azithromycinu během těhotenství (více než 7000 těhotenství exponovaných azithromycinu). Většina těchto studií nenaznačuje zvýšené riziko nežádoucích účinků na plod, jako jsou závažné vrozené malformace nebo kardiovaskulární malformace.

Epidemiologické důkazy týkající se rizika potratu po expozici azithromycinu v časném těhotenství nejsou jednoznačné. Studie na zvířatech nenaznačují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Azithromycin lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu azithromycinem.

Kojení

Azithromycin se ve značné míře vylučuje do lidského mateřského mléka. Žádné závažné nežádoucí účinky azithromycinu na kojené děti nebyly pozorovány, u kojených novorozenců/dětí se však mohou vyskytnout účinky jako průjem, slizniční mykotická infekce a hypersenzitivita, a to i při podávání subterapeutických dávek. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání azithromycinu.

Fertilita

Ve studiích fertility provedených na potkanech bylo sledováno snížení míry březosti po podání azithromycinu. Není známo, zda toto zjištění je relevantní i pro člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sumamed má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U některých pacientů užívajících azithromycin byly hlášeny závratě, ospalost a křeče a u některých pacientů se vyskytly poruchy zraku a/nebo sluchu. To je třeba vzít v úvahu při posuzování pacientovy schopnosti řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky během léčby patří průjem, bolest hlavy, zvracení, bolest břicha, nauzea a abnormální hodnoty laboratorních testů. Mezi další významné nežádoucí účinky patří anafylaktické reakce, torsade de pointes, arytmie včetně komorové tachykardie, pseudomembranózní kolitida a selhání jater (viz bod 4.4). V souvislosti s léčbou azithromycinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky získané z klinických studií a sledování po uvedení léčiva na trh, rozdělené podle tříd orgánových systémů a frekvence.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány jako 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 ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace			Kandidová infekce Pneumonie Mykotická infekce Bakteriální infekce Vaginální infekce Faryngitida Gastroenteritida Rinitida Orální kandidóza		
Poruchy krve a lymfatického systému		Snížený počet lymfocytů, Zvýšený počet eozinofilů, Zvýšený	Leukopenie Neutropenie Eozinofilie		Trombocytopenie Hemolytická anémie

		počet bazofilů, Zvýšený počet monocytů	Zvýšený počet trombocytů, Snížený hematokrit		
Poruchy imunitního systému			Angioedém Hypersenzitivit a (viz bod 4.4)		Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy			Snížená chuť k jídlu		
Psychiatrické poruchy			Nervozita Insomnie	Agitovanost	Úzkost Delirium Halucinace Agrese
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy	Závratě Dysgeuzie Parestezie Somnolence		Myasthenia gravis (viz bod 4.4) Záchvat křečí Anosmie Ageuzie Hypestezie Psychomotoric ká hyperaktivita Parosmie Synkopa
Poruchy oka			Postižení zraku		
Poruchy ucha a labyrintu			Porucha ucha Vertigo		Hluchota Nedoslýchavo st Tinitus
Srdeční poruchy			Palpitace		Torsade de pointes (viz bod 4.4) Arytmie včetně ventrikulární tachykardie (viz bod 4.4) Proloužení QT intervalu na elektrokardiog ramu (viz bod 4.4)
Cévní poruchy			Návaly horka		Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dyspnoe Respirační porucha Epistaxe		
Gastrointestinální poruchy	Průjem Břišní diskomfort	Zvracení Bolest břicha Nauzea	Gastritida Zácpa Dyspepsie Dysfagie Břišní distenze Sucho v ústech		Pankreatitida Pseudomembr anózní kolitida (viz bod 4.4) Změna barvy jazyka

			Vřed v ústech Hypersekrece slin Říhání Flatulence		
Poruchy jater a žlučových cest			Hepatitida Zvýšená aspartátamino- transferáza Zvýšená alaninamino- transferáza Zvýšený bilirubin v krvi Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Abnormální jaterní funkce Cholestatický ikterus	Selhání jater (viz bod 4.4) Fulminantní hepatitida Jaterní nekróza
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka Pruritus Kopřivka Dermatitida Suchá kůže Hyperhidróza	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) Léková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS) Fotosenzitivní reakce	Toxická epidermální nekrolýza Stevensův- Johnsonův syndrom Erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Osteoartritida Myalgie Bolest zad Bolest krku		Artralgie
Poruchy ledvin a močových cest			Dysurie Renální bolest Zvýšená močovina v krvi Zvýšený kreatinin v krvi		Akutní poškození ledvin Tubulointersti- ciální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Intermenstruačn í krvácení Testikulární porucha		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolest v místě injekce Zánět v místě injekce	Edém Astenie Malátnost Únava Edém obličeje Bolest na hrudi Pyrexie Bolest Periferní otok		
Vyšetření		Snížená hladina bikarbonátu	Abnormální hladina draslíku v krvi Zvýšené		

			chloridy v krvi Zvýšená glykemie Zvýšená hladina bikarbonátu v krvi Abnormální hladina sodíku v krvi		
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Komplikace po výkonu		

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

Nežádoucí účinky, které se vyskytly při vyšších než doporučených dávkách, byly podobné těm, které byly pozorovány při běžných dávkách (viz bod 4.8). Typické příznaky předávkování azithromycinem zahrnovaly gastrointestinální příznaky, tj. zvracení, průjem, bolest břicha a nauzeu.

Léčba

V případě předávkování je indikována celková symptomatická léčba a podpora životních funkcí. Nejsou dostupné žádné údaje o vlivu dialýzy na eliminaci azithromycinu. Vzhledem k eliminačnímu mechanismu azithromycinu je však nepravděpodobné, že by dialýza vedla k významnému odstranění léčivé látky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, makrolidy
ATC kód: J01FA10

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku azithromycinu je založen na inhibici syntézy bakteriálních proteinů vazbou na ribozomální podjednotku 50 S a inhibici translokace peptidů.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy Účinnost závisí především na poměru mezi AUC (plocha pod křivkou) a MIC (minimální inhibiční koncentrace) původce onemocnění.

Mechanismy rezistence

Rezistence k azithromycinu může být založena na následujících mechanismech:

- Eflux: Rezistence může být způsobena zvýšením počtu efluxních pump v cytoplazmatické membráně. Jedná se pouze o makrolidy se 14členným a 15členným kruhem (tzv. M-fenotyp).
- Změna cílové struktury: Afinita k ribozomálním vazebným místům je snížena metylací 23S rRNA, což způsobuje rezistenci k makrolidům (M), linkosamidům (L) a streptograminům skupiny B (SB) (tzv. MLSB-fenotyp). Methylázy podmiňující rezistenci jsou kódovány geny *erm*. Afinita k ribozomálním vazebným místům je rovněž snížena mutacemi v cílové struktuře 23S rRNA nebo mutacemi ve velkých podjednotkách ribozomálních proteinů.
- Enzymatická inaktivace makrolidů má pouze malý klinický význam.

U fenotypu M je pozorována úplná zkřížená rezistence mezi azithromycinem, klarithromycinem, erythromycinem a roxitromycinem. Fenotyp MLSB vykazuje navíc zkříženou rezistenci s klindamycinem a streptograminem B. S makrolidem spiramycinem se 16členným kruhem se uplatňuje částečná zkřížená rezistence.

Vzhledem k nízké propustnosti vnější membrány je většina gramnegativních druhů k makrolidům inherentně rezistentní.

Kritéria interpretace testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) azithromycinu:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalence získané rezistence

Prevalence získané rezistence se může u vybraných druhů lišit geograficky a v čase a je důležité získat lokální informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. Podle potřeby je vhodné se poradit s odborníkem, zejména pokud je lokální prevalence rezistence taková, že je přínos přípravku nejméně u některých typů infekcí sporný. Zejména v případě závažných infekcí nebo selhání léčby je třeba si vyžádat mikrobiologickou diagnózu s identifikací patogenu a stanovením jeho citlivosti k azithromycinu.

Tabulka 4: Prevalence získané rezistence

Běžně citlivé druhy
<i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Jiné mikroorganismy</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence
<i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺
<i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i>

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Přirozeně rezistentní organismy
<i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Anaerobní mikroorganismy</i>
<i>Bacteroides spp.</i>

^oV době vydání tabulek nebyly k dispozici žádné aktualizované údaje. Primární literatura, vědecká standardní literatura a terapeutická doporučení předpokládají citlivost.

[†]Kmeny bakterie *Streptococcus pneumoniae* citlivé na penicilin jsou s větší pravděpodobností citlivé na azithromycin než kmeny bakterie *Streptococcus pneumoniae* rezistentní k penicilinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientů hospitalizovaných s komunitní pneumonií, kteří dostávali v jednorázových denních hodinových intravenózních infuzích po dobu 2 až 5 dnů 500 mg azithromycinu v koncentraci 2 mg/ml, byla průměrná dosažená $C_{max} \pm S.D.$ $3,63 \pm 1,60$ $\mu\text{g/ml}$, průměrná C_{trough} (C_{24}) po zahájení poslední infuzní dávky byla $0,2$ $\mu\text{g/ml}$ a průměrná AUC_{0-24} byla $9,6 \pm 4,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Průměrné hodnoty C_{max} , C_{trough} (C_{24}) a AUC_{0-24} byly $1,14 \pm 0,14$ $\mu\text{g/ml}$; $0,18 \pm 0,02$ $\mu\text{g/ml}$; resp. $8,03 \pm 0,86$ $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ u zdravých dobrovolníků, kteří dostávali ve 3hodinových intravenózních infuzích 500 mg azithromycinu v koncentraci 1 mg/ml.

Při srovnání plazmatických farmakokinetických parametrů po první a páté denní dávce 500 mg azithromycinu podaného intravenózně u zdravých dobrovolníků se neprokázala téměř žádná změna C_{max} , došlo však ke zvýšení AUC_{0-24} o 40–61 %, což odráží 2,2 až 3násobné zvýšení hladin C_{trough} (C_{24}).

Distribuce

Azithromycin je široce a rychle distribuován z plazmy do extravaskulárního kompartmentu, včetně tkání, jako jsou tonsily, plíce a tkáně pohlavních orgánů, a také do intracelulárního kompartmentu, zejména do polymorfonukleárních leukocytů, makrofágů a monocytů. Farmakokinetické studie prokázaly výrazně vyšší koncentrace azithromycinu v určitých tkáních (až 50násobek maximální koncentrace pozorované v plazmě). To naznačuje rozsáhlou vazbu s distribučním objemem v ustáleném stavu v rozmezí od 23 do 31 l/kg. Fáze redistribuce z intracelulárního do extracelulárního kompartmentu a do plazmy může vést k dlouhodobě nízkým koncentracím po ukončení léčby.

Azithromycin vykazuje nízkou vazbu na plazmatické bílkoviny, především na alfa-1-kyselý glykoprotein; ta se snižuje se zvyšující se koncentrací antibiotika: 50%, 23% a 7% vazba na bílkoviny při koncentracích 0,05, 0,1 a 1 mg/l.

Biotransformace

Azithromycin je v játrech metabolizován minimálně. Hlavní cestou biotransformace je N-demethylace cukru – desosaminu. Další cesty zahrnují O-demethylaci, hydrolýzu kladinózy (dekonjugaci cukru – kladinózy) a hydroxylaci cukru – desosaminu a makrolidového kruhu.

Neexistují žádné důkazy o klinicky významné indukci nebo inhibici jaterního cytochromu CYP 3A4 prostřednictvím tvorby komplexu cytochrom-metabolit. Rovněž nebyl zjištěn autoindukovaný metabolismus azithromycinu touto cestou.

Eliminace

Azithromycin se eliminuje především (aktivním) vylučováním biliární exkrecí, většinou jako nezměněné léčivo, ale také jako metabolity, které jsou zbaveny antibakteriální aktivity. Vylučování močí představuje méně významný způsob eliminace, kdy se močí vyloučí méně než 6 % perorálně podané dávky a přibližně 20 % léčiva, které se dostane do systémového oběhu. Více než 50 % se vyloučí stolicí a 12 % se vyloučí močí ve formě nezměněné sloučeniny.

Po podání jednorázové dávky 500 mg azithromycinu byla odhadnuta plazmatická clearance 630 ml/min s terminálním poločasem přibližně 68 hodin. Renální clearance se obecně pohybuje v rozmezí 100–189 ml/min, což je podstatně méně než plazmatická clearance, jak se očekává vzhledem k relativně malému podílu renální cesty na eliminaci.

Linearita/nelinearita

Po perorálním podání lékové formy s okamžitým uvolňováním byla prokázána úměrná závislost dávky na AUC_{0-24} a C_{max} v rozmezí 250 mg až 1 000 mg.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika azithromycinu byla zkoumána u 43 dospělých (21 až 85 let) po perorálním podání jednorázové dávky 1,0 g azithromycinu (4 x 250mg tobolka) subjektům s $GFR > 80$ ml/min ($n = 12$), osobám s GFR mezi 10 a 80 ml/min ($n = 12$) a osobám s $GFR < 10$ ml/min ($n = 19$).

Farmakokinetika azithromycinu u subjektů s GFR mezi 10 a 80 ml/min nebyla ovlivněna (průměrné hodnoty C_{max} a AUC_{0-120} se zvýšily o 5,1 % resp. 4,2 % ve srovnání se subjekty s $GFR > 80$ ml/min). Průměrné hodnoty C_{max} a AUC_{0-120} se u subjektů s $GFR < 10$ ml ve srovnání se subjekty s $GFR > 80$ ml/min zvýšily o 61 %, resp. 35 %.

Ohledně subjektů podstupujících dialýzu nejsou dostupné žádné údaje, ale vzhledem k eliminačnímu mechanismu azithromycinu je nepravděpodobné, že by dialýza vedla k významnému odstranění účinné látky.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika azithromycinu byla zkoumána u 22 dospělých po perorálním podání jednorázové dávky 500 mg azithromycinu (2x 250mg tobolka) subjektům s normální funkcí jater ($n = 6$), skóre A dle Childa a Pugh ($n = 10$) a skóre B dle Childa a Pugh ($n = 6$). Farmakokinetika azithromycinu u subjektů se skóre A a B dle Childa a Pugh byla o 3 % resp. 19 % nižší v případě hodnoty AUC_{0-inf} a o 34 % resp. 72 % vyšší v případě hodnoty C_{max} ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater.

Starší pacienti

U starších dobrovolníků (> 65 let), kterým byl podán azithromycin v dávce 500 mg (2x 250mg tobolka) 1. den a následně 250 mg 2. až 5. den nalačno, byla AUC_{0-24} 1. a 5. den 3,0 resp. 2,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Pátý den byla pozorována o 29 % vyšší hodnota AUC_{0-24} , o 8 % vyšší C_{max} a o 37,5 % vyšší t_{max} ve srovnání s mladšími dobrovolníky (< 40 let). Vzhledem k tomu, že tyto rozdíly nejsou považovány za klinicky významné, není u starších subjektů s normální funkcí ledvin a jater nutná žádná úprava dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje založené na konvenčních farmakologických studiích bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity nenaznačují nežádoucí účinky, které by byly zjevně relevantní pro člověka a nebyly již zohledněny v jiných bodech souhrnu údajů o přípravku.

V některých tkáních myši, potkanů a psů, kterým byly podány vícenásobné dávky azithromycinu, však byla pozorována fosfolipidóza (intracelulární akumulace fosfolipidů). Fosfolipidóza byla v podobném rozsahu pozorována ve tkáních novorozeneckých potkanů a psů. Bylo prokázáno, že tento účinek je po ukončení léčby azithromycinem reverzibilní. Význam tohoto zjištění pro člověka není obecně znám.

Ve studiích embryotoxických účinků na zvířatech prováděných až do mírně toxických dávek pro matku (2 až 3násobek maximální doporučené denní dávky pro dospělé (500 mg na základě tělesného povrchu)) nebyl u myši a potkanů pozorován žádný teratogenní účinek. Bylo prokázáno, že azithromycin prostupuje placentou. U potkanů vedly dávky azithromycinu 100 a 200 mg/kg tělesné hmotnosti/den (2 až 3násobek maximální doporučené denní dávky 500 mg pro dospělé na základě tělesného povrchu) k mírnému retardaci osifikace plodu a ke snížení přírůstku hmotnosti matky. V perinatálních a postnatálních studiích na potkanech byla pozorována mírná retardace po léčbě azithromycinem v dávkách 200 mg/kg/den (trojnásobek maximální doporučené denní dávky 500 mg pro dospělé na základě tělesného povrchu).

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 má být naředěn:

- 0,9% roztokem chloridu sodného
- 5% roztokem glukózy
- 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.

Všechen 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 / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

18. 12. 2025