

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zmax 2 g retard granulátum belsőleges szuszpenzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2,0 g retard granulátum belsőleges szuszpenzióhoz: 2,0 gramm azitromicin-bázissal ekvivalens azitromicin-dihidrát.

Ismert hatású segédanyagok:

19,36 g szacharóz és 148 mg nátrium tartályonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Retard granulátum belsőleges szuszpenzióhoz.

Fehér vagy csaknem fehér, cseresznye és banán ízesítésű por/granulátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Enyhe vagy közepesen súlyos fertőzésben szenvedő felnőtteknél az azitromicin retard granulátum belsőleges szuszpenzióhoz a következő azitromicin-érzékeny mikroorganizmusok által okozott fertőzések kezelésére alkalmazható:

- Krónikus bronchitis akut bakteriális exacerbációja (a légúti fertőzések kezelésére vonatkozó nemzeti és/vagy helyi irányelveknek megfelelően diagnosztizálva, és ha ennek a fertőzésnek a kezelésére általában elsőként javasolt antibakteriális szerek használatát nem tartják megfelelőnek, vagy ha ezek a szerek a fertőzés kezelésében hatástalannak bizonyultak).
- Akut bakteriális sinusitis (a légúti fertőzések kezelésére vonatkozó nemzeti és/vagy helyi irányelveknek megfelelően diagnosztizálva, és ha ennek a fertőzésnek a kezelésére általában elsőként javasolt antibakteriális szerek használatát nem tartják megfelelőnek, vagy ha ezek a szerek a fertőzés kezelésében hatástalannak bizonyultak).
- Közösségben szerzett pneumonia (a légúti fertőzések kezelésére vonatkozó nemzeti és/vagy helyi irányelveknek megfelelően diagnosztizálva, és ha ennek a fertőzésnek a kezelésére általában elsőként javasolt antibakteriális szerek használatát nem tartják megfelelőnek).
- *Streptococcus pyogenes* okozta pharyngitis/tonsillitis (a légúti fertőzések kezelésére vonatkozó nemzeti és/vagy helyi irányelveknek megfelelően diagnosztizálva) kezelésére béta-laktám antibiotikumra allergiás betegeknél.

A fertőzések empirikus kezelésére az azitromicin esetleg nem megfelelő azokon a területeken, ahol a makrolid-rezisztens törzsek előfordulási gyakorisága 10% vagy magasabb.

Az antibakteriális szerek megfelelő használatára vonatkozó hivatalos ajánlást és a specifikus baktériumtörzsek érzékenységének helyi adatait figyelembe kell venni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek

Az ajánlott adag felnőtteknél egyszeri 2,0 g azitromicin retard granulátum belsőleges szuszpenzióhoz.

Abban az esetben, ha a beteg az azitromicin bevitelét követő 5 percen belül hányna, egy második adagot kell bevenni, vagy alternatív antibiotikus kezelést kell alkalmazni. Mivel elégtelen adat áll rendelkezésre az azitromicin felszívódására vonatkozóan, ha a beteg az alkalmazást követő 5-60 perc között hányna, alternatív terápia megfontolandó. Második adag azitromicin retard granulátum belsőleges szuszpenzióhoz bevétele nem indokolt, ha a hányás a bevételt követően több, mint 60 perccel jelentkezett normál gyomorürüléssű betegeknél.

Gyermekek és serdülők

Az azitromicin retard granulátum belsőleges szuszpenzióhoz nem javasolt 18 év alatti gyermekek kezelésére, mivel a készítmény biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták megfelelően ebben a betegcsoportban.

Időskorúak

Időskorúak esetében a felnőttekével azonos adagot kell alkalmazni. Mivel az időskorú betegeknél tartós proarrhythmias állapotok állhatnak fenn, különös elővigyázatosság szükséges cardialis arrhythmia és torsades de pointes kialakulásának kockázata miatt (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Az adagolás módosítása nem javasolt az enyhe-közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (glomeruláris filtrációs ráta [GFR] 10-80 ml/perc). Elővigyázatosság szükséges az azitromicin retard granulátum belsőleges szuszpenzióhoz alkalmazásakor súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR < 10 ml/perc) (lásd 4.4 és 5.2 pontok).

Májkárosodásban szenvedő betegek

Az azitromicin farmakokinetikai tulajdonságait májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták az azitromicin retard granulátum belsőleges szuszpenzióhoz esetén. Az azonnali hatóanyagleadású gyógyszerformákkal végzett vizsgálatok alapján az adagolás módosítása nem javasolt az enyhe-közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az azitromicint súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

A betegeknél javasolni kell, hogy az azitromicin belsőleges szuszpenzióhoz való retard granulátumot éhgyomorral vegyék be (legalább 1 órával étkezés előtt vagy 2 órával azt követően) (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, eritromicinnel, bármely makrolid vagy ketolid antibiotikummal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenység

Az eritromicinhez és egyéb makrolidokhoz hasonlóan, ritkán súlyos allergiás reakciókról, köztük angioedemáról és anafilaxiáról (ritkán fatális), valamint bőrreakciókról – köztük akut generalizált exanthemás pustulosisról, Stevens-Johnson szindrómáról, toxikus epidermalis necrolysisről (ritkán fatális), továbbá eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszer okozta reakcióról – számoltak be (lásd 4.8 pont). Az azitromicin bevételekor jelentkező ezen reakciók némelyike visszatérő tünetekkel járt, és hosszabb ideig tartó megfigyelést és kezelést igényelt.

Ha allergiás reakció jelentkezik, akkor a gyógyszer szedését abba kell hagyni, és megfelelő terápiát kell bevezetni. A kezelőorvosoknak tudniuk kell arról, hogy az allergiás tünetek újra jelentkezhetnek, amikor a tüneti kezelést befejezik.

Hepatotoxicitás

Mivel az azitromicin fő eliminációs útvonala a máj, a súlyos májbetegségben szenvedő betegeknél az azitromicint körültekintően kell alkalmazni. Az azitromicinnel kapcsolatban fulmináns hepatitis eseteit jelentették, amelyek életet veszélyeztető májelégtelenséghez vezethetnek (lásd 4.8 pont). Lehetséges, hogy néhány betegnek már meglévő májbetegsége volt, vagy egyéb hepatotoxikus gyógyszereket szedett.

Májdiszfunkció jeleinek és tüneteinek a jelentkezése esetén, mint például sárgasággal társult gyorsan kialakuló asthenia, sötét színű vizelet, vérzékenységre való hajlam vagy hepatikus encephalopathia, azonnal májfunkciós tesztet/vizsgálatokat kell végezni. Ha májműködési zavar igazolódik, az azitromicin adását fel kell függeszteni.

Beszámoltak kóros májfunkcióról, hepatitisről, cholestasisos sárgaságról, májnekrózisról, valamint májelégtelenségről, amelyek némelyike halálos kimenetelű volt. Hepatitis jeleinek, illetve tüneteinek megjelenésekor az azitromicin adását azonnal meg kell szakítani.

Újszülöttkori hypertrophiás pylorus stenosis

Azitromicin (legfeljebb 42 napos életkorú) újszülötteknél történő alkalmazását követően újszülöttkori hypertrophiás pylorus stenosis (infantile hypertrophic pyloric stenosis, IHPS) jelentettek. A szülőket és gondozókat figyelmeztetni kell, hogy lépjenek kapcsolatba kezelőorvosukkal, ha etetéskor hányás vagy irritabilitás fordul elő.

Ergot-származékok

Ergot-származékokkal kezelt betegeknél ergotizmus alakult ki egyes makrolid antibiotikumok egyidejű alkalmazása kapcsán. Ergot-származékok és azitromicin közti kölcsönhatás lehetőségére vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. Az ergotizmus elméleti lehetősége miatt azonban az azitromicint és az ergot-származékokat nem szabad egyidejűleg alkalmazni.

Bármely egyéb antibiotikum-készítményhez hasonlóan a nem érzékeny mikroorganizmusok, köztük a gombák által okozott felülfertőződés tüneteinek észlelésére megfigyelés javasolt.

Clostridium difficile-vel összefüggő hasmenés

Clostridium difficile-vel összefüggő hasmenést (CDAD) jelentettek a legtöbb antibiotikummal kapcsolatban, köztük az azitromicinnel is, melynek súlyossága az enyhe hasmenéstől a fatális colitisig terjedhet. Az antibiotikumok megváltoztatják a normál bélflórát, így a *C. difficile* túlburjánzásához vezetnek.

A *Clostridium difficile* A és B toxint termel, ami a CDAD kialakulásához vezet.

A *C. difficile* toxint termelő hipervirulens törzsei a morbiditás és mortalitás emelkedését okozzák, mivel ezek a fertőzések az antibiotikum-kezeléssel szemben ellenállóak lehetnek, és colectomia válhat szükségessé.

A CDAD-re minden betegnél gondolni kell, aki antibiotikum alkalmazását követően hasmenéssel jelentkezik. A kórtörténet gondos felvétele szükséges, mivel a CDAD előfordulását az antibakteriális hatású gyógyszer alkalmazását követően két hónapon túl is jelentették.

Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR < 10 ml/perc) az azitromicin szisztémás expozíciójának 33%-os emelkedését észlelték (lásd 5.2 pont).

A QT-szakasz megnyúlása

Egyéb makrolidokkal, beleértve az azitromicinnel történő kezelés során megfigyelték a szívizom-repolarizáció és a QT-szakasz megnyúlását, ami arrhythmia és torsades de pointes

kialakulásának kockázatához vezetett (lásd 4.8 pont). Ezért, mivel az alábbi helyzetek az akár fatális kamrai arrhythmia (pl. torsades de pointes) kialakulásának fokozott kockázatához vezethetnek, az azitromicin óvatosan alkalmazandó a tartós proarrhythmias állapotok (különösen nők és időkorú betegek) esetében, például az olyan betegeknél,

- akiknél veleszületett vagy dokumentáltan szerzett QT-szakasz megnyúlás áll fenn;
- akik jelenleg olyan gyógyszereket szednek, amelyek ismertén a QT-szakasz megnyúlását okozzák, mint például IA osztályba tartozó (kinidin és prokainamid) és III osztályba tartozó antiarrhythmias szerek (dofetilid, amiodaron és szotalol), ciszaprid és terfenadin; antipszichotikumok, például pimozid; antidepresszánsok, például citalopram; valamint fluorokinolonok, pl. moxifloxacin és levofloxacin;
- akiknél az elektrolit-háztartás zavara áll fenn, különösen hypokalaemia és hypomagnesaemia esetén;
- akiknél klinikailag releváns bradycardia, szívritmuszavar vagy súlyos szívelégtelenség áll fenn.

Myasthenia gravis tüneteinek exacerbációját és myasthenia szindróma tüneteinek jelentkezését jelentették azitromicin-kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.8 pont).

Az azitromicin retard granulátum belsőleges szuszpenzióhoz 19,36 g szacharózt tartalmaz. Ritkán előforduló örökletes fruktóz intoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

Az azitromicin retard granulátum belsőleges szuszpenzióhoz 148 mg nátriumot tartalmaz.

Gyermekek és serdülők

Lásd 4.2 pont.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Antacidumok

Az azitromicin antacidumokkal történő együttes alkalmazását vizsgáló farmakokinetikai vizsgálatokban nem tapasztaltak változást a biohasznosulásra vonatkozóan, bár a plazma csúcskoncentrációk kb. 25%-kal csökkentek. Az egyidejűleg azitromicinnel és antacidumokkal kezelt betegek esetén a két készítmény nem adható együtt. Az azitromicin retard granulátum belsőleges szuszpenzióhoz és komagaldrox (alumínium-hidroxid és magnézium-hidroxid) 20 ml-es egyszeri adagjának együttes alkalmazása nem befolyásolta az azitromicin felszívódásának sebességét és mértékét.

Cetirizin

Egészséges önkénteseknél az 5 napos azitromicin-kezelés egyidejű alkalmazása 20 mg cetirizinnel egyensúlyi állapotnál nem eredményezett farmakokinetikai interakciót, és nem okozott jelentős változást a QT-szakaszban.

Didanozin

Napi 1200 mg azitromicin és napi 400 mg didanozin egyidejű alkalmazása 6 HIV-pozitív betegnél úgy tűnik, nem befolyásolta a didanozin egyensúlyi farmakokinetikáját a placebohoz képest.

Digoxin és kolchicin

Makrolid antibiotikumok, mint az azitromicin, együttes adása P-glikoprotein-szubsztráttal, mint pl. digoxinnal vagy kolchicinnel, a P-glikoprotein-szubsztrát emelkedett vérszintjét eredményezi. Ezért, amennyiben azitromicint és P-glikoprotein-szubsztrátot, mint pl. digoxint egyidejűleg kell alkalmazni, számolni kell a P-glikoprotein szubsztrát emelkedett szérumkoncentrációjának lehetőségével. Az azitromicin-kezelés alatt és annak leállítását követően is szükség van a klinikai monitorozásra, és lehetőség szerint a szérum digoxinszintjének követésére.

Zidovudin

Az azitromicin egyszeri 1000 mg és ismételt 1200 mg vagy 600 mg adagjainak csekély hatása volt a zidovudin vagy glükuronid metabolitjának plazma farmakokinetikájára vagy a vizelettel történő kiválasztására. Az azitromicin alkalmazása azonban növelte a foszforilált zidovudin, a klinikailag

aktív metabolit koncentrációját a perifériás vér mononukleáris sejtjeiben. Ezen felismerés klinikai jelentősége nem tisztázott, de a betegek számára előnyös lehet.

Az azitromicin nem lép kölcsönhatásba jelentős mértékben a máj citokróm P450 rendszerével. Nem feltételezhető, hogy az azitromicin az eritromicin és egyéb makrolidoknál megfigyelt farmakokinetikai gyógyszerkölcsönhatásokba lépne. A máj citokróm P450 indukciója vagy inaktivációja a citokróm-metabolit-komplex által az azitromicin esetén nem alakul ki.

Ergot

Az ergotizmus elméleti lehetősége miatt az azitromicin és az ergot-származékok egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Farmakokinetikai vizsgálatokat végeztek az azitromicin és az alábbi, ismertén jelentős citokróm P450 által mediált metabolizmuson áteső gyógyszerek között.

Atorvasztatin

Az atorvasztatin (napi 10 mg) és az azitromicin (napi 500 mg) egyidejű alkalmazása nem változtatta meg az atorvasztatin plazmakoncentrációit (HMG-CoA-reduktáz inhibíciós assay szerint). Ugyanakkor a forgalomba hozatal után érkeztek jelentések olyan esetekről, amikor azitromicinnel kezelt betegeknél rhabdomyolysis fordult elő.

Karbamazepin

Egy egészséges önkénteseknél végzett farmakokinetikai interakciós vizsgálatban nem figyeltek meg a karbamazepin, illetve aktív metabolitjának plazmaszintjére gyakorolt jelentős hatást az egyidejűleg azitromicin-kezelésben részesülő betegeknél.

Cimetidin

Egyszeri dózísú cimetidinnel az azitromicin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait vizsgáló farmakokinetikai tanulmányban, amikor a cimetidint 2 órával az azitromicin előtt adták, nem észlelték az azitromicin farmakokinetikájának megváltozását.

Kumarin-típusú per os antikoagulánsok

Egy farmakokinetikai interakciós vizsgálatban az azitromicin nem változtatta meg egészséges önkénteseknek adott egyszeri 15 mg warfarin antikoaguláns hatását. A forgalomba hozatalt követő időszakban beszámoltak a vérzéshajlam (antikoaguláció) fokozódásáról az azitromicin és a kumarin-típusú *per os* antikoagulánsok egyidejű alkalmazását követően. Noha ok-okozati összefüggést nem állapítottak meg, mérlegelni kell a prothrombin-idő ellenőrzésének gyakoriságát, ha az azitromicint kumarin-típusú *per os* antikoaguláns-kezelésben részesülő betegeknél alkalmazzák.

Ciklosporin

Egy egészséges önkénteseknél végzett farmakokinetikai vizsgálatban, amiben 3 napon keresztül *per os* napi 500 mg azitromicint, majd ezt követően egyszer 10 mg/ttkg *per os* ciklosporint alkalmaztak, a kialakult ciklosporin C_{max} és AUC_{0-5} értékeket jelentősen megemelkedettnek találták. Ezért ezen gyógyszerek egyidejű alkalmazásának elhatározása előtt körültekintően kell eljárni. Amennyiben ezeknek a gyógyszereknek az egyidejű alkalmazása szükséges, a ciklosporinszintet ellenőrizni kell, és az adagolást ennek megfelelően kell módosítani.

Efavirenz

Egyszeri 600 mg azitromicin és 7 napon át napi 400 mg efavirenz egyidejű alkalmazása nem okozott semmilyen, klinikailag jelentős farmakokinetikai interakciót.

Flukonazol

Egyszeri 1200 mg azitromicin egyidejű alkalmazása nem változtatja meg az egyszeri 800 mg flukonazol farmakokinetikáját. Az azitromicin teljes expozíciója és felezési ideje változatlan volt a flukonazzal történő egyidejű alkalmazásakor, azonban az azitromicin C_{max} -értékének klinikailag jelentéktelen csökkenését (18%) figyelték meg.

Indinavir

Egyszeri 1200 mg azitromicin egyidejű alkalmazása nem volt statisztikailag szignifikáns hatással az 5 napon át, naponta 3-szor 800 mg-os adagban adott indinavir farmakokinetikájára.

Metilprednizolon

Egy egészséges önkénteseknél végzett farmakokinetikai interakciós vizsgálatban az azitromicin nem befolyásolta a metilprednizolon farmakokinetikáját.

Midazolám

Egészséges önkénteseknél a napi 500 mg azitromicin 3 napig történő egyidejű alkalmazása nem okozott klinikailag jelentős változást az egyszeri 15 mg midazolám farmakokinetikájában és farmakodinamikájában.

Nelfinavir

Azitromicin (1200 mg) és nelfinavir együttes alkalmazása egyensúlyi állapotban (750 mg naponta három alkalommal), az azitromicin szérumszintjének emelkedését eredményezte. Klinikailag szignifikáns mellékhatásokat nem figyeltek meg, és a dózismódosítására nem volt szükség.

Rifabutin

Az azitromicin és a rifabutin egyidejű alkalmazása egyik gyógyszer szérumszintjét sem befolyásolta.

Neutropeniát figyeltek meg az egyidejű azitromicin- és rifabutin-kezelésben részesülő betegeknél. Bár a neutropenia a rifabutin alkalmazásával társult, az ok-okozati összefüggést az azitromicinnel való kombinációval nem állapították meg (lásd 4.8 pont).

Szildenafil

Egészséges férfi önkénteseknél nem volt bizonyíték az azitromicinnel (napi 500 mg, 3 napon keresztül) a sildenafil, illetve fő keringő metabolitjának AUC- vagy C_{max} -értékére gyakorolt hatására.

Terfenadin

A farmakokinetikai vizsgálatok során nem számoltak be az azitromicin és a terfenadin közti kölcsönhatásra utaló bizonyítékról. Ritkán jelentettek olyan eseteket, amelyeknél az ilyen interakció lehetősége nem zárható ki teljes mértékben, azonban nincs ilyen kölcsönhatás előfordulására utaló specifikus bizonyíték.

Teofilin

Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatásra utaló bizonyíték az azitromicin és a teofilin egészséges önkénteseknél történő együttes alkalmazása kapcsán.

Triazolám

Tizennégy egészséges önkéntesnél az első napon 500 mg azitromicin, a második napon 250 mg azitromicin és 0,125 mg triazolám egyidejű alkalmazásának nem volt jelentős hatása a triazolám egyetlen farmakokinetikai változójára sem, a triazolám és placebo egyidejű alkalmazásához képest.

Trimetoprim/szulfametoxazol

Hét napos trimetoprim/szulfametoxazol-kezelés (160 mg/800 mg) egyidejű alkalmazása a 7. napon 1200 mg azitromicinnel nem gyakorolt szignifikáns hatást sem a trimetoprim, sem a szulfametoxazol csúcshatóanyag-szintjére, a teljes expozícióra vagy a vizelettel történő kiválasztásra. Az azitromicin szérumszintjei hasonlóak voltak az egyéb vizsgálatokban észlelttekhez.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az azitromicin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre elegendő információ. Állatokkal végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban kimutatták, hogy az azitromicin átjut a placentán, de nem figyeltek meg teratogén hatást. Az azitromicin biztonságosságát nem igazolták a terhesség alatt történő alkalmazása vonatkozásában. Ezért az azitromicin terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha a várható előny meghaladja a kockázatot.

Szoptatás

A publikált szakirodalomban fellelhető korlátozott mennyiségű információ azt mutatja, hogy az azitromicin napi 0,1–0,7 mg/kg/nap becsült legmagasabb medián dózisban kiválasztódik a humán anyatejbe. Az azitromicin a megfigyelések szerint nem okozott súlyos nemkívánatos eseményt a szoptatott újszülöttek esetében.

Döntést kell hozni a szoptatás felfüggesztéséről vagy az azitromicin-kezelés felfüggesztéséről/ a kezeléstől való tartózkodásról, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

A patkányokkal folytatott termékenység-vizsgálatok során, azitromicin adását követően csökkent vemhességi arányt jegyeztek fel. Humán vonatkozásban ezen észlelés jelentősége nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az azitromicin nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

a. A biztonságossági profil összefoglalása

Az azitromicin retard granulátum belsőleges szuszpenzióhoz készítményből klinikai vizsgálatokban egyetlen 2 g-os dózist kapó felnőtteknél leggyakrabban jelentett mellékhatások a hasmenés (12%), hányinger (4%), hasi fájdalom (3%), fejfájás (1%) és hányás (1%) voltak. Ha a beteg a bevételt követően 5 percn belül hányni kezd, egy második adagot is be kell venni vagy más antibiotikum-kezelést kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatgyűjtés során az emésztőrendszeri események, beleértve a hasmenés, hányinger, hasi fájdalom és hányás bejelentési gyakorisága magasabb a retard formula esetében, mint az összes többi formula esetében.

b. A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázat a klinikai vizsgálatok vagy a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során felismert mellékhatásokat szervrendszerek és előfordulási gyakoriság szerint sorolja fel. A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások dőlt betűvel kerülnek megadásra.

A gyakoriság kategóriákat a következő megállapodás szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A valószínűleg vagy feltehetően az azitromicinnel kapcsolatos mellékhatások a klinikai vizsgálatok és a forgaloma hozatalt követő tapasztalatok alapján

	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)	Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Fertőző betegségek és parazitafer-tőzések			Candidiasis, hüvelyi fertőzések, pneumonia, gombás fertőzések,			<i>Pseudomembranosus colitis</i> (lásd 4.4 pont)

	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)	Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
			bakteriális fertőzések, pharyngitis, gastroenteritis, légzési rendellenesség, rhinitis, orális candidiasis			
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			Leukopenia, neutropenia, eosinophilia			<i>Thrombocytopenia, haemolyticus anaemia</i>
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Angiooedema, túlérzékenység			<i>Anaphylaxiás reakció</i> (lásd 4.4 pont)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			Étvágytalanság			
Pszichiátriai kórképek			Idegesség, insomnia	Agitáció		<i>Aggresszió, szorongás, delirium, hallucináció</i>
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás	Szédülés, aluszékony-ság, dysgeusia, paraesthesia			<i>Syncope, convulsiók, hypaesthesia, pszichomotoros hyperaktivitás, anosmia, ageusia, parosmia, myasthenia gravis</i> (lásd 4.4 pont)
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Látáskárosodás			
A fül és az egyensúly-			Fülbetegség, vertigo			Halláskárosodás, beleértve a

	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)	Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Érzékelő szerv betegségei és tünetei						süketséget és/vagy a fülzúgást is
Szív-betegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Palpitatio			<i>Torsades de pointes</i> (lásd 4.4 pont), <i>arrhythmia</i> (lásd 4.4 pont) ideértve a <i>kamrai tachycardiát</i> is, <i>QT megnyúlás az elektrokardiogramon</i> (lásd 4.4 pont)
Érbetegségek és tünetek			Hőhullámok			<i>Hypotonia</i>
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek			Dyspnoe, epistaxis			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Diarrhoea	Hányás, hasi fájdalom, hányinger	Obstipatio, flatulencia, dyspepsia, gastritis, dysphagia, hasi feszülés, szájszárazság, eructatio, szájüregi fekély, nyál hypersecretio			<i>Pancreatitis, a nyelv elszíneződése</i>
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				Kóros májfunkció, <i>cholestaticus icterus</i>		<i>Májelégtelenség**</i> (lásd 4.4 pont), <i>fulmináns hepatitis, májnekrozis</i>
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			Bőrkiütés, viszketés, urticaria, dermatitis, bőrszárazság, hyperhidrosis	Akut generalizált exanthemás pustulosis (lásd 4.4-es pont), fényérzékenységi reakciók	Gyógyszer okozta reakció eosinophiliával és szisztémás tünetekkel (lásd 4.4 pont)	<i>Stevens-Johnson szindróma**</i> (lásd 4.4 pont), <i>toxikus epidermalis necrolysis**</i> (lásd 4.4 pont), <i>erythema multiforme</i>

	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)	Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			Osteoarthritis, myalgia, hátfájás, nyakfájás			Arthralgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Dysuria, vese eredetű fájdalom			<i>Akut veseelégtelenség, interstitialis nephritis</i>
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			Metrorrhagia, testicularis betegség			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			Oedema, asthenia, rossz közérzet, kimerültség, arc-oedema, mellkasi fájdalom, pyrexia, fájdalom, peripheriás oedema			

	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)	Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Lymphocytaszám-csökkenés, eosinophil-szám-emelkedés, csökkent vérébikarbonát-szint, basophil-szám-emelkedés, monocytaszám-emelkedés, neutrophil-szám-emelkedés	Aszpartát-aminotranszferáz-szint (SGOT) - emelkedés, alanin-aminotranszferáz-szint (SGPT) - emelkedés, a vér bilirubinszintjének emelkedése, a vér ureaszintjének emelkedése, a vér kreatininszintjének emelkedése, kóros vérékáliumsint, a vér alkalkikus foszfátaszintjének emelkedése, kloridszint emelkedése, glükózsint emelkedése, thrombocytaszám emelkedése, hematokrit csökkenése, bikarbonát-szint emelkedése, kóros nátriumszint			
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			Beavatkozás utáni szövődmény			

** amelyek ritkán halállal végződtek

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A javasoltnál magasabb adagok mellett észlelt mellékhatásokhoz hasonlóak a normál dózissal észleltekhöz. Túladagolás esetén szükség szerint általános tüneti és szupportív intézkedések javasoltak.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás antibakteriális szer, makrolidok

ATC kód: J01FA10

Hatásmechanizmus

Az azitromicin a makrolid antibiotikumok ún. azalid alcsoportjába tartozó antibiotikumok első tagja, mely kémiaiilag különbözik az eritromicintől. Kémiaiilag az eritromicin-A laktongyűrűjébe egy nitrogénatom beépítésével szintetizálták.

Kémiai neve 9-dezoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin-A. Molekulásúlya 749,0.

Az azitromicin a riboszomális 50S alegység 23S rRNS-éhez kötődik. Oly módon blokkolja a fehérjeszintézist, hogy gátolja annak transzpeptidációs/transzlokációs lépését, valamint gátolja a riboszomális 50S alegység képződését.

Cardialis elektrofiziológia

A QTc-szakasz megnyúlását egy randomizált, placebo-kontrollos, párhuzamos karos vizsgálatban értékelték 116 egészséges alany részvételével, akik vagy klorokint (1000 mg) kaptak önmagában, vagy azitromicinnel kombinálva (500 mg, 1000 mg és 1500 mg naponta egyszer). Az azitromicinnel együtt történő alkalmazás megnyújtotta a QTc-szakaszt, mégpedig a dózis és a koncentráció függvényében. A klorokin-monoterápiával összehasonlítva a QTcF növekedésének maximális átlaga (95%-os felső konfidenciahatárral) 5 (10) ms, 7 (12) ms, illetve 9 (14) ms volt, az 500 mg, az 1000 mg, illetve az 1500 mg azitromicin adag hozzáadása esetén.

Rezisztencia-mechanizmus

A makrolidok – köztük az azitromicin – elleni két leggyakrabban észlelt rezisztencia-mechanizmus a célmódosulás (leggyakrabban a 23S rRNS metilációja révén) és az aktív efflux. E rezisztencia-mechanizmusok előfordulása fajoként változó, és egyazon fajon belül is eltérhet a rezisztencia gyakorisága a földrajzi hely szerint

A legfontosabb riboszomális módosulás, amely a makrolidok csökkent kötődését meghatározza, az adenin poszt-transzkripcionális (N₆)-dimetilációja a 23S rRNS A2058-as nukleotidjánál (*E. coli* számozási rendszer), *erm* (erytromicin riboszóma metiláz) gének által kódolt metilázok által. A riboszomális módosulások gyakran meghatározzák a keresztrezisztenciát (MLS_B fenotípus) más osztályú antibiotikumok irányában, amelyek riboszomális kötődési helyei átfedésben vannak a makrolidokéval: ilyenek a linkozamidok (beleértve a klindamicint), és a sztreptogramin B antibiotikumok (amelyek közé tartozik például a kvinuprisztin/dalfoprisztin kvinuprisztin-komponense). Különböző *erm* gének vannak jelen különböző baktériumfajokban, például a Streptococcusokban és a Staphylococcusokban. A makrolidokkal szembeni érzékenységet befolyásolhatják az A2058 és A2059 nukleotidokban, valamint az 23S rRNS valamely más pozícióin, vagy pedig az L4 és L22 nagy alegység riboszomális fehérjékben ritkábban észlelt mutációs módosulások.

Efflux-pumpák fordulnak elő számos fajban, köztük a Gram-negatív baktériumokban, pl. a *Haemophilus influenzae* (ahol eleve magasabb minimális gátló koncentráció [MIC, Minimum Inhibitory Concentration] értékeket határozhatnak meg) és a Staphylococcusok esetében. A Streptococcusokban és Enterococcusokban *mef(A)* gének kódolják az efflux-pumpát, amely felismeri a 14 és 15 tagú makrolidokat (amelyek közé tartozik rendre az eritromicin és az azitromicin).

A baktériumok azitromicinnel szembeni *in vitro* érzékenységének meghatározására szolgáló módszertan

Ide tartoznak a hígítási módszerek (MIC meghatározása) és a korongos érzékenységi módszerek. Mind a Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, Klinikai és Laboratóriumi Standardok Intézete), mind a European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, Antimikrobiális Érzékenységi Vizsgálatok Európai Bizottsága) ad értelmezési kritériumokat ezekhez a módszerekhez.

Számos vizsgálat alapján javasolt, hogy az azitromicin *in vitro* aktivitását környezeti levegőn teszteljék, így biztosítva a tápközeg fiziológiás pH-ját. A Streptococcusok és anaerob baktériumok esetében gyakran, más fajok esetében alkalmanként használt magasabb CO₂-tenziók csökkentik a tápközeg pH-ját. Ez jelentősebb nemkívánatos hatást okoz az azitromicin látszólagos erősségét tekintve, mint más makrolidok esetében.

Határértékek

A European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, Antimikrobiális Érzékenységi Vizsgálatok Európai Bizottsága) érzékenységi határértékeket is megállapított az azitromicin esetében MIC-meghatározás alapján. Az EUCAST érzékenységi kritériumokat az alábbi táblázat sorolja fel.

EUCAST érzékenységi határértékek az azitromicin esetében

	MIC (mg/l)	
	Érzékeny	Rezisztens
Staphylococcus fajok	≤1	>2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25	>0,5
Béta-hemolizáló Streptococcusok ^a	≤0,25	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,12	>4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,25	>0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,25	>0,5

^a A, B, C, G csoportok.

EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Antimikrobiális Érzékenységi Vizsgálatok Európai Bizottsága);

MIC = Minimal inhibitory concentration (minimális gátló koncentráció).

Antibakteriális spektrum

A szerzett rezisztencia prevalenciája földrajzilag és időben eltérő lehet egyes fajok esetén, és a rezisztenciára vonatkozó helyi információk ismerete szükséges, különösen súlyos fertőzések kezelésekor. Szükség szerint szakértő tanácsát kell kikérni, ha a rezisztencia helyi előfordulása alapján a szer hatékonysága a fertőzések legalábbis néhány típusában megkérdőjelezhető.

Az azitromicin keresztrezisztenciát mutat az eritromicin-rezisztens Gram-pozitív izolátumokkal. A fent részletezettek szerint, néhány riboszomális módosulás határozza meg a keresztrezisztenciát más olyan antibiotikum-osztályokkal, amelyek riboszomális kötődési helyei átfedésben vannak a makrolidokéval: ilyenek a linkozamidok (beleértve a klindamicint), és a sztreptogramin B antibiotikumok (amelyek közé tartozik például a kvinuprisztin/dalfoprisztin kvinuprisztin-komponense). A makrolidokkal szembeni érzékenység időbeni csökkenését észlelték különösen a *Streptococcus pneumoniae* és a *Staphylococcus aureus* esetében, továbbá megfigyelték viridans-csoportú Streptococcusok és a *Streptococcus agalactiae* esetében is

Az azitromicinre általában érzékeny organizmusok közé tartoznak:

Aerob és fakultatív Gram-pozitív baktériumok (eritromicin-érzékeny izolátumok):

S. aureus

*Streptococcus agalactiae**

23%-kal emelkedett meg. Egészséges egyéneknél, standard étkezést követően a szérumszűcskoncentráció 119%-kal emelkedett, de a szisztémás expozíció nem változott. A klinikai vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy az azitromicin retard granulátum belsőleges szuszpenzióhoz jobban tolerálható, ha éhgyomorral veszik be.

Eloszlás

Az azitromicin szérumszűcsfehérjékhez való kötődése koncentrációfüggő, és a 0,02 µg/ml melletti 51%-ról a 2,0 µg/ml melletti 7%-ra csökken. Szájra át történő alkalmazást követően az azitromicin a szervezet egészében eloszlik, és egyensúlyi állapotban a látszólagos eloszlási térfogat 31,1 l/ttkg. Az azitromicin koncentrációk magasabbak a szövetekben mint a plazmában és a szérumban. A gyógyszer nagymértékű szöveti eloszlása fontos lehet a klinikai hatásosság szempontjából. Az azitromicin antimikrobiális hatása pH-függő, és a pH csökkenésével csökken. A magas szöveti koncentráció ezáltal nem értelmezhető a klinikai hatásosság mennyiségi mutatójaként.

Biotranszformáció

A szisztémásan hasznosuló azitromicin többsége változatlan formában választódik ki az epében. Az azitromicin metabolizmusát értékelő *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokat nem végeztek.

Elimináció

Egyszeri 2,0 g azitromicin retard granulátum belsőleges szuszpenzióhoz alkalmazását követően a szérumszűcsazitromicin koncentrációk polifázisos módon csökkentek, 59 órás terminális eliminációs felezési idővel. A megnyúlt terminális felezési időt a megnövekedett látszólagos eloszlási térfogatnak tulajdonítják. Az azitromicin epével történő kiválasztása, döntően változatlan formában, a fő eliminációs útvonal. Egy hét alatt az alkalmazott adag mintegy 6%-a jelenik meg a vizeletben változatlan formában.

Farmakokinetika speciális betegcsoportoknál:

Vesekárosodás

Az azitromicin farmakokinetikája az enyhe-, közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (GFR 10–80 ml/perc) egyszeri 1 g azonnali hatóanyagleadású azitromicin adása után nem változott. Statisztikailag szignifikáns különbséget figyeltek meg az AUC₀₋₁₂₀- (8,8 mg × óra/ml vs. 11,7 mg × óra/ml), a C_{max}- (1,0 mg/ml vs. 1,6 mg/ml) és a clearance (2,3 ml/perc/ttkg vs. 0,2 ml/perc/ttkg) értékekben a súlyos vesekárosodásban szenvedők (GFR < 10 ml/perc) és az egészséges veseműködésűek csoportja között.

Májkárosodás

Az enyhe (A-csoport) és közepes fokú (B-csoport) májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs bizonyíték az azitromicin szérumszűcsfarmakokinetikájának jelentős megváltozására az egészséges májműködésűeknél észleltekhöz képest. Úgy tűnik, az azitromicin renális-clearance-e ezeknél a betegeknél növekszik, talán a csökkent hepatikus-clearance kompenzációja miatt.

Idős kor

Ötnapos kezelést követően idős (65 év feletti) önkénteseknél az AUC-értékek kissé magasabbak voltak, mint a fiatal (40 év alatti) önkénteseknél, de ezek nem tekinthetők klinikailag jelentősnek, és ezért az adagolás módosítása nem javasolt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Foszfolipidozist (intracelluláris foszfolipid akkumulációt) figyeltek meg patkányok és kutyák több szövetében (pl. szem, hátsó gyöki ganglionok, máj, epehólyag, vese, lép és/vagy pancreas) az azitromicin ismételt dózisainak alkalmazását követően. Hasonló mértékű foszfolipidozist figyeltek meg újszülött patkányok és kutyák szöveteiben is. A hatás az azitromicin-kezelés felfüggesztését követően reverzibilisnek mutatkozott. A felismerés jelentősége emberben nem ismert.

Elektrofiziológiai vizsgálatok gyenge QT-megnyúlást kiváltó hatást mutattak.

Az azitromicin *in vivo* és *in vitro* vizsgálatokban nem volt genotoxikus.

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Patkányoknál, egereknél és nyulaknál végzett vizsgálatokban nem figyeltek meg teratogén hatást. A magzati csontosodás enyhe fokú elmaradását és a születés utáni fejlődés késését csak az anyai toxikus dózisszinteknél figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Glicerín-dibehenát
Poloxamer
Tisztított víz
Szacharóz
Vízmentes nátrium-foszfát
Magnézium-hidroxid
Hidroxipropilcellulóz
Xantán gumi
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Titán-dioxid (E171)
Mesterséges cseresznyearoma (No. 11929)
Mesterséges banánaroma (No. 15223)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Retard granulátum: 3 év.
Elkészítést követően: 12 óra.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Zmax felnőttek számára 2,0 g azitromicint (dihidrát formájában) tartalmazó tartályban kerül forgalomba, és 60 ml vízzel kell elkészíteni.

25,169 g por és granulátum keverék gyermekbiztonsági-záras [polipropilén (PP)], (HDPE) tartályba van csomagolva.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az elkészítéshez a tartályt a címkén található vastagon kiemelt szintjelig (a vastag fekete vonal két vékonyabb jel között) kell vízzel feltölteni, és a kupakot visszazárni.

Az elkészített szuszpenziót 12 órán belül fel kell használni. Használat előtt jól felrázandó. A tartály teljes tartalmát meg kell inni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ✕✕(két kereszt)

Osztályozás: **II. csoport**

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Pfizer Kft.
1123 Budapest, Alkotás u. 53.
Magyarország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-20770/01

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. február 26.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. 03. 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2018. 08. 27.