

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Azitrox 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje azithromycinum 500 mg (jako azithromycinum dihydricum 524 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku: bílé až téměř bílé potahované tablety oválného tvaru.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Azitrox 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, otitis media
- infekce dolních cest dýchacích zahrnující bronchitidu, komunitní pneumonii
- infekce kůže a měkkých tkání zahrnující mírné acne vulgaris, erythema migrans (první stádium Lymeské borreliózy), erysipel, impetigo a sekundární pyodermii
- pohlavně přenosné choroby: nekomplikované genitální infekce (uretritida, cervicitida) vyvolané původcem *Chlamydia trachomatis*

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí, včetně starších pacientů a děti s tělesnou hmotností nad 45 kg

Při léčení infekcí horních a dolních cest dýchacích a infekcí kůže a měkkých tkání (kromě erythema migrans) je celková dávka azithromycinu 1 500 mg, která má být užitá během 3 dnů (500 mg jednou denně).

Při léčení mírného akné vulgaris je celková dávka azithromycinu 6 g doporučená v následujícím režimu: jedna 500 mg tableta jednou denně po dobu 3 dnů a následně jedna 500 mg tableta jednou týdně po dobu 9 týdnů. Dávka druhého týdne má být podána 7 dní po první podané tabletě a 8 následujících dávek má být podáváno v sedmidenních intervalech. Při léčení erythema migrans je celková dávka azithromycinu 3 g, která se má podávat následovně: 1 000 mg (dvě 500mg tablety v jednotlivé dávce) první den a dále 500 mg jednou denně od druhého do pátého dne.

Při léčení nekomplikované genitální infekce vyvolané původcem *Chlamydia trachomatis* je dávka 1000 mg podávána v jedné perorální dávce.

Tablety přípravku Azitrox jsou vhodné pouze pro děti s tělesnou hmotností nejméně 45 kg, kterým se podávají stejné dávky jako dospělým.

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 torsades de pointes (viz bod 4.4).

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 podání

Tablety přípravku Azitrox se polykají celé v jedné denní dávce, mohou být užívány s jídlem nebo bez jídla.

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, Stevensův-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy (vzácně fatální) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky. Některé z těchto reakcí na azithromycin vedly k opakujícímu 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. Použití 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.

Streptokokové infekce:

Penicilin je obvykle prvním lékem volby v léčbě faryngitidy/tonzilitidy vyvolané infekcí *Streptococcus pyogenes* a také v profylaxi akutní revmatické horečky. Azithromycin je všeobecně účinný proti streptokokům v orofaryngu, ale nejsou dostupná data, která by demonstrovala účinnost azithromycinu v prevenci revmatické horečky.

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 průjemem po užívání antibiotik. Je nutné pečlivě vést lékařské záznamy o antimikrobiální léčbě, protože komplikace spojené s CDAD se mohou projevit i více než dva měsíce po terapii.

Porucha funkce ledvin:

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 10 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 torsades de pointes (viz bod 4.8). Protože takové stavy mohou vést k zvýšenému riziku ventrikulární arytmie (včetně torsades 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 intervalu
- 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 (např. citalopram) a fluorochinolony (např. moxifloxacin a levofloxacin)
- s narušenou rovnováhou elektrolytů, zejména v případě hypokalemie a hypomagnesemie
- s klinicky relevantní bradykardií, srdeční arytmií nebo závažnou srdeční insuficiencí

Myasthenia gravis:

U pacientů prodávajících léčbu azithromycinem byly popsány exacerbace symptomů onemocnění myasthenia gravis a nový výskyt tohoto onemocnění (viz bod 4.8).

Bezpečnost a účinnost prevence a léčby onemocnění způsobeného komplexem mikroorganismů *Mycobacterium avium* u dětí nebyly stanoveny.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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 přibližně 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 400 mg didanosinu 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 1000 mg azithromycinu nebo vícenásobné dávky 1200 mg nebo 600 mg azithromycinu měly malý vliv na plazmatickou farmakokinetiku nebo urinární exkreci zidovudinu nebo jeho glukuronidového metabolitu. Podávání azithromycinu ale zvyšuje koncentrace fosforylovaného zidovudinu, klinicky aktivního metabolitu v mononukleárních buňkách v periferní cirkulaci. Klinická signifikance těchto nálezů je nejasná, ale může být k užtku pacientů.

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

Námelové alkaloidy

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

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

Atorvastatin

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

Karbamazepin

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

Cimetidin

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

Perorální antikoagulancia kumarinového typu

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

Cyklosporin

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

Efavirenz

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

Flukonazol

Současné podávání jedné dávky 1200 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 1200 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 (1200 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).

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 významný 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 1200 mg azithromycinu 7. den nemělo významný účinek na maximální koncentrace, celkovou expozici ani na 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 pro lidi 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 frekvence uvedeny nežádoucí účinky 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 ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Uvnitř každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle snižující se závažnosti.

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Méně časté	Kandidóza, vaginální infekce, pneumonie, mykotické infekce, bakteriální infekce, faryngitida, gastroenteritida, respirační potíže, rinitida, orální kandidóza

	Není známo	Pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4)
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Leukopenie, neutropenie, eozinofilie
	Není známo	Trombocytopenie, hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Angioedém, hypersenzitivita
	Není známo	Anafylaktická reakce (viz bod 4.4)
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Anorexie
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Nervozita, insomnie
	Vzácné	Agitovanost
	Není známo	Agresivita, úzkost, delirium, halucinace
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesti hlavy
	Méně časté	Somnolence, závratě, parestzie, dysgeuzie
	Není známo	Synkopa, konvulze, hypestezie, psychomotorická hyperaktivita, anosmie, ageuzie, parosmie, myasthenia gravis (viz bod 4.4)
Poruchy oka	Méně časté	Poškození zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Poškození ucha, vertigo
	Není známo	Poškození sluchu včetně hluchoty a/nebo tinitu
Srdeční poruchy	Méně časté	Palpitace
	Není známo	Torsades de pointes a arytmie (viz bod 4.4) včetně ventrikulární tachykardie, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu (viz bod 4.4)
Cévní poruchy	Méně časté	Návaly horka
	Není známo	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Dyspnoe, epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem
	Časté	Zvracení, bolesti břicha, nauzea
	Méně časté	Zácpa, flatulence, dyspepsie, gastritida, dysfagie, abdominální distenze, sucho v ústech, eruktace, ulcerace v ústech, hypersekrece slin
	Není známo	Pankreatitida, diskolorace jazyka
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Abnormální funkce jater, cholestatická žloutenka
	Není známo	Selhání jater (které v ojedinělých případech vedlo k úmrtí) (viz bod 4.4), fulminantní hepatitida, nekróza jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Vyrážka, pruritus, kopřivka, dermatitida, suchá pokožka, hyperhidróza
	Vzácné	Fotosenzitivní reakce, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza

	Není známo	Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, léková kožní reakce s eozinofilií a celkovými projevy (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Osteoartróza, myalgie, bolest zad, bolest šije
	Není známo	Artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Dysurie, bolest ledvin
	Není známo	Akutní selhání ledvin, intersticiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Metroragie, testikulární porucha
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Edém, astenie, malátnost, únava, edém obličeje, bolest na hrudi, pyrexie, periferní edém
Vyšetření	Časté	Snížení počtu lymfocytů, zvýšení počtu eozinofilů, snížení hladiny hydrogenuhličitanů v krvi, zvýšení počtu bazofilů, monocytů a neutrofilů
	Méně časté	Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, alaninaminotransferázy, bilirubinu, močoviny v krvi, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, abnormální hladina draslíku v krvi, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení hladiny chloridů, zvýšení glykemie, zvýšení počtu trombocytů, snížení hematokritu, zvýšení hladiny hydrogenuhličitanů, abnormální hladina sodíku v krvi
Poranění a otravy	Méně časté	Postprocedurální komplikace

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 frekvencí:

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Anorexie
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat, 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 tkáně	Časté	Vyrážka, pruritus

	Méně časté	Stevensův-Johnsonův syndrom, fotosenzitivní reakce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
	Méně časté	Malátnost, astenie

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 ztrátou sluchu, silnou nauzeu, zvracení a průjem. Tam, kde je to nutné, je v případech předávkování, indikováno podávání živočišného uhlí a všeobecná symptomatická léčba, stejně jako podpora životních funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, makrolidy.

ATC kód: J01FA10

Mechanismus účinku:

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

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

Mechanismus rezistence:

Rezistence na azithromycin může být základní nebo získaná. Jsou tři základní mechanismy rezistence bakterií: 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 meticilin rezistentní *S. aureus* (MRSA) existuje kompletní zkřížená rezistence na erythromycin, azithromycin, jiné makrolidy a linkosamidy.

Limitní hodnoty

Klinické limitní hodnoty MIC podle Evropského výboru pro testování antimikrobiální citlivosti EUCAST (verze 3.1, 2013):

Patogen	Limitní hodnoty podle druhů ($S \leq /R >$) 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 k jiným makrolidům (azithromycinu, klarithromycinu a roxithromycinu) lze použít erythromycin. Makrolidy podávané intravenózně jsou účinné proti bakterii *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</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Porphyromonas</i> spp.
Další mikroorganismy
<i>Chlamydia trachomatis</i>
DRUHY, U KTERÝCH SE VYSKYTUJE ZÍSKANÁ REZISTENCE
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Streptococcus pneumoniae</i> intermediární rezistence na penicilin rezistentní na penicilin
PŘÍROZENĚ REZISTENTNÍ ORGANISMY
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE*
Anaerobní mikroorganismy
Skupina <i>Bacteroides fragilis</i> spp.

* Stafylokoky rezistentní na meticilin 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 50×) 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 (V_{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 močí 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 nárůstu hmotnosti během březosti. 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

Jádro tablety:

předbobtnalý kukuřičný škrob
sodná sůl kroskarmelosy
hydrogenfosforečnan vápenatý
magnesium-stearát
natrium-lauryl-sulfát

Potahová vrstva tablety:

hypromelosa 2910/5
oxid titaničitý (E171)
makrogol 6000
mastek
simetikonová emulze SE 4
polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čirý bezbarvý PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 3 potahované tablety

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/273/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 8. 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 9. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 4. 2022