

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Azitromycin Sandoz 250 mg potahované tablety
Azitromycin Sandoz 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje azithromycinum 250 mg (jako azithromycinum dihydricum).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 3,08 mg laktózy (jako monohydrát).

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

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 6,16 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

250 mg potahované tablety:

Bílé až téměř bílé oválné potahované tablety, přibližně o délce 14,0 mm, šířce 7,0 mm a tloušťce 4,55 mm, hladké na obou stranách.

500 mg potahované tablety:

Bílé až téměř bílé oválné potahované tablety, přibližně o délce 18,7 mm, šířce 8,7 mm a tloušťce 6,45 mm, s hlubokou půlicí rýhou na jedné straně a rýhou na druhé straně. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Azitromycin Sandoz je indikován k léčbě následujících infekcí vyvolaných mikroorganismy citlivými na azithromycin (viz body 4.4 a 5.1):

- akutní bakteriální sinusitida (adekvátně diagnostikovaná),
- akutní bakteriální otitis media (adekvátně diagnostikované),
- faryngitida, tonzilitida,
- akutní zhoršení chronické bronchitidy (adekvátně diagnostikované),

- mírně až středně závažná komunitní pneumonie,
- infekce kůže a měkkých tkání,
- nekomplikované uretritidy a cervicitidy vyvolané *Chlamydia trachomatis*.

Je nutno brát v úvahu oficiální doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Při léčbě nekomplikované uretritidy a cervicitidy vyvolané *Chlamydia trachomatis* se podává 1000 mg v jedné perorální dávce.

V jiných indikacích se používá celková dávka 1500 mg, která se podává rozdělená po 500 mg denně po dobu tří po sobě následujících dnů. Alternativně lze podávat stejnou celkovou dávku (1500 mg) rozdělenou do pěti dnů, kdy se první den podá dávka 500 mg a druhý až pátý den se podávají dávky 250 mg.

Starší pacienti

U starších pacientů se používá stejná dávka, jako u dospělých. Jelikož starší pacienti mohou být pacienti s trvajícím proarytmickým stavem, s ohledem na riziko vzniku srdeční arytmie a torsade de pointes se doporučuje zvláštní opatrnost (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Tablety přípravku Azitromycin Sandoz lze podávat pouze dětem s tělesnou hmotností nad 45 kg, u nichž se používá normální dávka pro dospělé. Dětem s hmotností nižší než 45 kg lze podávat jiné lékové formy azithromycinu, např. suspenze.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 10 - 80 ml/min) není třeba upravovat dávkování (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není třeba upravovat dávkování (viz bod 4.4).

Způsob podání

Přípravek Azitromycin Sandoz se má podávat v jedné denní dávce. Tablety lze užívat s jídlem.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, erythromycin, jiná makrolidová nebo ketolidová antibiotika, laktózu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Stejně jako u erythromycinu a jiných makrolidů byly hlášeny vzácné závažné alergické reakce, včetně angioneurotického edému a anafylaxe (vzácně fatální), dermatologické reakce, včetně akutní

generalizované exantematózní pustulózy, Stevens-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy (vzácně fatální) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky. Některé z těchto reakcí na přípravek Azithromycin Sandoz vedly opakujícím se výskytu 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.

Hepatotoxicita

Jelikož hlavním místem eliminace azithromycinu jsou játra, musí se azithromycin používat u pacientů s výraznou poruchou funkce jater opatrně. U azithromycinu byly hlášeny případy fulminantní hepatitidy potenciálně vedoucí k život ohrožujícímu selhání jater (viz bod 4.8). Někteří pacienti mohli již dříve trpět onemocněním jater nebo mohli užívat jiné hepatotoxické léčivé přípravky.

V případech, kdy se objevují příznaky a projevy dysfunkce jater, jako je rychle se rozvíjející asténie doprovázená žloutenkou, tmavou močí, sklonem ke krvácení nebo hepatální encefalopatii, mají být okamžitě provedeny testy/vyšetření jaterních funkcí. Pokud se objeví jaterní dysfunkce, podávání azithromycinu má být ukončeno.

Hlášena byla abnormální funkce jater, hepatitida, cholestatická žloutenka, jaterní nekróza a selhání jater, některé případy skončily fatálně. Pokud se vyskytnou známky a symptomy hepatitidy, je nutné okamžitě přerušit užívání azithromycinu.

Infantilní hypertrofická pylorická stenóza (IHPS)

Při užívání azithromycinu u novorozenců (léčba až do 42 dnů života) byla hlášena infantilní hypertrofická pylorická stenóza (IHPS). Rodiče a pečovatelé mají být informováni, aby kontaktovali lékaře, pokud se při krmení vyskytne zvracení nebo podrážděnost.

Pseudomembranózní kolitida

Při užívání makrolidových antibiotik byla hlášena pseudomembranózní kolitida. S touto diagnózou se má proto počítat u pacientů, kteří mají po začátku léčby azithromycinem průjem.

Ergotové deriváty

U pacientů, kterým se podávají deriváty ergotaminu, byl při současném podávání některých makrolidových antibiotik vyvolán ergotismus. Ohledně možnosti interakce mezi deriváty ergotaminu a azithromycinem nejsou k dispozici žádné údaje. Nicméně kvůli teoretické možnosti vzniku ergotismu se azithromycin a ergotové deriváty nesmějí podávat současně (viz bod 4.5).

Zkřížená rezistence

Mezi azithromycinem a jinými makrolidy (erythromycin, klarithromycin, roxithromycin), linkosamidy a streptograminem B (MLSB fenotyp) existuje zkřížená rezistence. Současné užívání několika léčivých přípravků ze stejné nebo příbuzné skupiny antibiotik se nedoporučuje.

Kardiovaskulární příhody

Při léčbě jinými makrolidy, včetně azithromycinu, bylo pozorováno prodloužení srdeční repolarizace a intervalu QT, což vede k riziku vzniku srdeční arytmie a torsade de pointes (viz bod 4.8). Jelikož následující situace mohou vést ke zvýšenému riziku komorových arytmií (včetně torsade de pointes), což může vést k srdeční zástavě, musí se azithromycin používat s opatrností u pacientů s trvajícím proarytmickým stavem (zvláště u žen a starších pacientů), jako jsou pacienti:

- s vrozeným nebo s doloženým získaným prodloužením intervalu QT

- současně léčení jinými léčivými látkami, o nichž je známo, že prodlužují interval QT, jako jsou antiarytmika třídy IA (chinidin a prokainamid) a třídy III (dofetilid, amiodaron a sotalol), cisaprid a terfenadin; antipsychotika, jako je pimozid; antidepresiva, jako je citalopram; a fluorované chinolony, jako je moxifloxacin a levofloxacin
- s poruchami elektrolytové rovnováhy, zejména v případech hypokalemie a hypomagnezemie
- s klinicky relevantní bradykardií, srdeční arytmii nebo závažnou srdeční nedostatečností.

Epidemiologické studie zkoumající riziko nežádoucích kardiovaskulárních dopadů při užívání makrolidů poskytují variabilní výsledky. Z některých observačních studií však vyplývá vzácné krátkodobé riziko arytmií, infarktu myokardu a kardiovaskulární mortality spojené s makrolidy, včetně azithromycinu. Tato zjištění je třeba vzít při předepisování azithromycinu v úvahu stejně jako jeho léčebné přínosy.

Průjem vyvolaný *Clostridoides difficile*

Při používání téměř všech antibakteriálních látek, včetně azithromycinu, byl hlášen průjem vyvolaný *Clostridoides difficile* (CDAD), jehož závažnost se může pohybovat od mírného průjmu po smrtelnou kolitidu. Léčba antibakteriálními látkami narušuje normální flóru tlustého střeva, což vede k přerůstání *C. difficile*.

C. difficile vytváří toxiny A a B, které přispívají ke vzniku průjmu vyvolaného *C. difficile*. Kmeny *C. difficile* vytvářející hypertoxin způsobují zvýšenou morbiditu a mortalitu, protože tyto infekce mohou být refrakterní vůči antimikrobiální léčbě a mohou vyžadovat kolektomii. Průjem vyvolaný *C. difficile* musí být zvážen u všech pacientů s průjmem po používání antibiotik. Je potřeba pečlivě odebrat anamnézu, protože výskyt průjmu vyvolaného *C. difficile* byl hlášen i po více než 2 měsících po podání antibakteriálních látek. V případě vzniku průjmu vyvolaného *C. difficile* jsou antiperistaltika kontraindikována.

Myasthenie gravis

U pacientů léčených azithromycinem byly hlášeny exacerbace symptomů myasthenie gravis a nový nástup myasthenického syndromu (viz bod 4.8).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost při prevenci nebo léčbě infekcí vyvolaných *Mycobacterium avium complex* u dětí nebyla stanovena.

Před předepsáním azithromycinu je nutno zvážit následující:

Závažné infekce

Azithromycin ve formě potahovaných tablet není vhodný k léčbě závažných infekcí, kdy je potřeba rychle dosáhnout vysokých koncentrací antibiotika v krvi.

Azithromycin není první volbou pro empirickou léčbu infekcí v místech, kde převažují rezistentní izoláty v 10 % a více (viz bod 5.1).

V oblastech s vysokou incidencí rezistence vůči erythromycinu A je zvláště důležité vzít v potaz charakter vývoje citlivosti vůči azithromycinu a dalším antibiotikům.

Jako u všech makrolidů, byly v některých evropských zemích u azithromycinu hlášeny vysoké míry rezistence *Streptococcu pneumoniae* (> 30 %) (viz bod 5.1). To je nutno při léčení infekcí způsobených *Streptococcus pneumoniae* vzít v úvahu.

Faryngitida/tonzilitida

Azithromycin není lékem první volby k léčbě faryngitidy a tonzilitidy způsobené *Streptococcus pyogenes*. K tomu a k profylaxi akutní revmatické horečky je lékem první volby penicilin.

Sinusitida

Azithromycin není obvykle lékem první volby k léčbě sinusitidy.

Akutní otitis media

Azithromycin není obvykle lékem první volby k léčbě akutní otitis media.

Infekce kůže a měkkých tkání

Hlavní původce infekcí měkkých tkání, *Staphylococcus aureus*, je mnohdy na azithromycin rezistentní. Proto je testování citlivosti předpokladem pro léčbu infekcí měkkých tkání azithromycinem.

Infikované popáleniny

Azithromycin není k léčbě infikovaných popálenin indikován.

Pohlavně přenosné nemoci

V případě pohlavně přenosných nemocí je nutno vyloučit současnou infekci způsobenou *T. pallidum*.

Neurologické nebo psychiatrické choroby

Azithromycin je nutno u pacientů s neurologickými nebo psychiatrickými poruchami používat opatrně.

Superinfekce

Jako u každého antibiotického přípravku se doporučuje sledování příznaků superinfekce necitlivými organismy, včetně plísní.

Porucha funkce ledvin

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin ($GFR < 10 \text{ ml/min}$) bylo pozorováno 33% zvýšení systémové expozice (viz bod 5.2).

Azithromycin Sandoz obsahuje laktózu a sodík

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Působení ostatních léčivých přípravků na azithromycin:

Antacida

Ve farmakokinetické studii hodnotící vliv současného podávání antacid a azithromycinu nebyl pozorován žádný vliv na celkovou biologickou dostupnost, i když maximální sérové koncentrace se

snížily o přibližně 24 %. U pacientů léčených jak azithromycinem, tak antacidy se tyto léčivé přípravky nesmějí užívat současně, ale s odstupem kolem 2 hodin. Současné podávání azithromycinu ve formě granulí s prodlouženým uvolňováním pro perorální suspenzi s jednou dávkou komagaldroxu (hydroxid hlinitý a hydroxid hořečnatý) rychlost ani rozsah absorpce azithromycinu neovlivňovalo.

Efavirenz

Současné podávání 600 mg azithromycinu v jednorázové dávce a 400 mg efavirenzu denně po dobu 7 dnů nevedlo k žádným klinicky významným farmakokinetickým interakcím.

Flukonazol

Současné podávání jednorázové 1200 mg dávky azithromycinu neměnilo farmakokinetiku jednorázové dávky 800 mg flukonazolu. Celková expozice a biologický poločas azithromycinu zůstaly současným podáváním flukonazolu nezměněny, byl však pozorován klinicky nevýznamný pokles C_{max} azithromycinu (18 %).

Nelfinavir

Současné podání azithromycinu (1200 mg) a rovnovážné dávky nelfinaviru (750 mg 3 x denně) vedlo ke zvýšení koncentrací azithromycinu. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné nežádoucí účinky a dávku není třeba upravovat.

Rifabutin

Současné podávání azithromycinu a rifabutinu nemělo vliv na sérové koncentrace žádné z léčivých látek.

U subjektů léčených současně azithromycinem a rifabutinem byla pozorována neutropenie. I když byla neutropenie spojována s rifabutinem, nebyla příčinná souvislost s kombinací s azithromycinem stanovena (viz bod 4.8).

Terfenadin

Ve farmakokinetické studii nebyly hlášeny žádné důkazy interakcí mezi azithromycinem a terfenadinem. Existují vzácné případy, kdy možnost takových interakcí nebylo možno úplně vyloučit; nebyl zde však žádný specifický důkaz, že k takové interakci došlo.

Cimetidin

Ve farmakokinetické studii hodnotící účinky jednorázové dávky cimetidinu, podané 2 hodiny před azithromycinem, na farmakokinetiku azithromycinu, nebyla pozorována žádná změna farmakokinetiky azithromycinu.

Působení azithromycinu na ostatní léčivé přípravky:

Ergotové deriváty

Vzhledem k teoretické možnosti vzniku ergotismu se současné používání azithromycinu s ergotovými deriváty nedoporučuje (viz bod 4.4).

Digoxin a kolchicin (substráty P-gp)

Bylo hlášeno, že současné podávání makrolidových antibiotik, včetně azithromycinu, se substráty P-glykoproteinu, jako například digoxinem a kolchicinem, vede ke zvýšeným sérovým hladinám substrátu P-glykoproteinu. Pokud se tedy azithromycin a substráty P-gp, jako je digoxin, podávají současně, je nutno mít na zřeteli možnost zvýšených sérových koncentrací takového substrátu.

Perorální antikoagulancia kumarinového typu

Ve farmakokinetické interakční studii azithromycin nenarušoval antikoagulační účinky jednorázové 15 mg dávky warfarinu podané zdravým dobrovolníkům. Existují hlášení po uvedení přípravku na trh o potencované antikoagulaci po současném podávání azithromycinu a perorálních antikoagulancií kumarinového typu. I když příčinná souvislost nebyla stanovena, je nutno zvážit četnost monitorování protrombinového času, pokud se azithromycin používá u pacientů léčených perorálními antikoagulancií kumarinového typu.

Cyklosporin

Ve farmakokinetické studii na zdravých dobrovolnících, kterým byla podávána perorální dávka azithromycinu 500 mg/den po dobu 3 dní a kterým poté byla podána jednorázová perorální dávka cyklosporinu 10 mg/kg, byly výsledné hodnoty C_{max} a AUC_{0-5} cyklosporinu zjištěny jako významně zvýšené. V důsledku toho je před zvažováním současného podávání těchto léčivých látek nutná opatrnost. Pokud je současné podávání těchto léčivých látek nezbytné, musí být hladiny cyklosporinu sledovány a v souladu s tím upravena dávka.

Theofylin

Důkazy klinicky významných farmakokinetických interakcí při současném podávání azithromycinu a theofylinu zdravým dobrovolníkům nejsou k dispozici. Jelikož byly hlášeny interakce jiných makrolidů s theofylinem, doporučuje se věnovat pozornost příznakům, které ukazují na zvýšení hladin theofylinu.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Současné podávání trimethoprimu/sulfamethoxazolu DS (160 mg/800 mg) po dobu 7 dní spolu s azithromycinem v dávce 1200 mg 7. den nemělo žádný významný vliv na maximální koncentrace, celkovou expozici ani vylučování do moči jak trimethoprimu, tak sulfamethoxazolu. Sérové koncentrace azithromycinu byly podobné sérovým koncentracím pozorovaným v jiných studiích.

Zidovudin

Podání azithromycinu v jednorázové dávce 1000 mg nebo opakované podání azithromycinu v dávce 600 mg nebo 1200 mg mělo pouze malý vliv na plasmatickou farmakokinetiku nebo na renální exkreci zidovudinu nebo jeho glukuronidového metabolitu. Podávání azithromycinu však v mononukleárních buňkách v periferní krvi zvyšuje koncentrace fosforylovaného zidovudinu, klinicky aktivního metabolitu. Klinický význam těchto poznatků není jasný, může však přinášet pacientům prospěch.

Azithromycin významně neinteraguje s jaterním systémem cytochromu P450. Má se za to, že nedochází k farmakokinetickým lékovým interakcím, jak je pozorováno u erythromycinu a dalších makrolidů. K indukci nebo inaktivaci jaterního cytochromu P450 prostřednictvím cytochromového metabolického komplexu u azithromycinu nedochází.

Astemizol, alfentanil

O interakcích s astemizolem nebo alfentanilem nejsou k dispozici žádné známé údaje. Při současném podávání těchto léčivých látek s azithromycinem se doporučuje opatrnost, protože je znám zesilující účinek těchto léčivých látek při současném používání s makrolidovým antibiotikem erythromycinem.

Atorvastatin

Současné podávání atorvastatinu (10 mg denně) a azithromycinu (500 mg denně) neměnilo plasmatické koncentrace atorvastatinu (založeno na stanovení dle inhibice HMG CoA-reduktázy). Nicméně u pacientů užívajících azithromycin se statiny byly v poregistračním období hlášeny případy rhabdomyolýzy.

Karbamazepin

Ve farmakokinetické interakční studii na zdravých dobrovolnících nebyl u pacientů, kterým byl podáván současně azithromycin pozorován žádný významný vliv na plasmatické hladiny karbamazepinu nebo jeho aktivního metabolitu.

Cisaprid

Cisaprid je metabolizován v játrech enzymem CYP 3A4. Protože makrolidy inhibují tento enzym, současné užívání cisapridu může způsobit zvýšení prodloužení QT intervalu, ventrikulární arytmie a torsade de pointes.

Cetirizin

U zdravých dobrovolníků nevedlo současné podávání azithromycinu s cetirizinem v dávce 20 mg 5denním režimu v ustáleném stavu k žádným farmakokinetickým interakcím a k žádným změnám intervalu QT.

Didanosiny (Dideoxyinosin)

Současné podávání 1200 mg/den azithromycinu se 400 mg/den didanosinu 6 HIV pozitivním subjektům nemělo zdát se v porovnání s placebem vliv na farmakokinetiku didanosinu v rovnovážném stavu.

Efavirenz

Současné podávání jednorázové dávky 600 mg azithromycinu a 400 mg efavirenzu denně po dobu 7 dní nevedlo k žádným klinicky významným farmakokinetickým interakcím.

Indinavir

Současné podávání jednorázové dávky 1200 mg azithromycinu nemělo statisticky významný vliv na farmakokinetiku indinaviru podávaného v dávce 800 mg třikrát denně po dobu 5 dní.

Methylprednisolon

Ve farmakokinetické interakční studii na zdravých dobrovolnících neměl azithromycin na farmakokinetiku methylprednisolonu žádný významný vliv.

Midazolam

U zdravých dobrovolníků nezpůsobovalo současné podávání azithromycinu v dávce 500 mg/den po dobu 3 dní klinicky významné změny farmakokinetiky a farmakodynamiky jednorázové dávky 15 mg midazolamu.

Sildenafil

U normálních zdravých dobrovolníků mužského pohlaví nejsou žádné důkazy vlivu azithromycinu (500 mg denně po dobu 3 dní) na AUC a C_{max} sildenafilu nebo jeho hlavního cirkulujícího metabolitu.

Triazolam

U 14 zdravých dobrovolníků nemělo současné podávání azithromycinu v dávce 500 mg 1. den a v dávce 250 mg 2. den spolu s 0,125 mg triazolamu 2. den žádný významný vliv na farmakokinetické proměnné triazolamu v porovnání s triazolamem a placebem.

Hydroxychlorochin

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

Léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodlužují interval QT
Azithromycin nemá být podáván současně s jinými léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání azithromycinu těhotným ženám nejsou k dispozici dostatečné a dobře kontrolované klinické studie. Ve studiích reprodukční toxicity na zvířatech bylo prokázáno, že azithromycin prostupuje placentou, nicméně teratogenní účinky nebyly pozorovány (viz bod 5.3). Bezpečnost azithromycinu ohledně užívání této léčivé látky v těhotenství nebyla potvrzena. Azithromycin se proto smí v těhotenství užívat, pouze pokud přínosy převáží nad riziky.

Kojení

Azithromycin se vylučuje do mateřského mléka. Díky dlouhému poločasu je možná akumulace v mléce. Informace získané z publikované literatury ukazují, že při krátkodobém užívání se klinicky relevantní množství v mléce nevyskytuje. U kojených dětí nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky azithromycinu.

Při rozhodování, zda kojení přerušit nebo přerušit a znovu začít s léčbou azithromycinem či ne, se má zohlednit benefit kojení pro dítě a benefit léčby pro matku.

Fertilita

Ve studiích fertility provedených na potkanech byla po podávání azithromycinu zaznamenána snížená míra zabřeznutí. Relevance tohoto zjištění pro lidi není známa.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neexistují žádné důkazy naznačující, že by azithromycin mohl mít vliv na pacientovu schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Porucha zraku a rozmazané vidění mohou mít vliv na pacientovu schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Níže uvedená tabulka obsahuje nežádoucí účinky zjištěné během používání v klinických hodnoceních a po uvedení přípravku na trh, seříděné podle třídy orgánových systémů a četnosti. Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení na trh jsou uvedeny kurzívou. Seskupení dle četnosti je definováno pomocí následující 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). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny dle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky případně nebo pravděpodobně související s azithromycinem založené na zkušenostech v klinických hodnoceních a po uvedení přípravku na trh.

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Méně časté	Kandidóza Vaginální infekce Pneumonie

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
		Plísňová infekce Bakteriální infekce Faryngitida Gastroenteritida Respirační porucha Rinitida Orální kandidóza
	Není známo	<i>Pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4)</i>
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Leukopenie Neutropenie Eozinofilie
	Není známo	Trombocytopenie Hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Angioedém Hypersenzitivita
	Není známo	Závažná (částečně fatální) anafylaktická reakce, např. anafylaktický šok (viz bod 4.4)
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Anorexie
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Nervozita Insomnie
	Vzácné	Agitovanost Depersonalizace
	Není známo	<i>Agresivita</i> <i>Úzkost</i> Delirium Halucinace
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesti hlavy
	Méně časté	Závrať Ospalost (somnia) Poruchy chuti (dysgeuzie) Parestzie
	Není známo	Synkopa, záchvaty křečí Hypoestzie Psychomotorická hyperaktivita Anosmie Ztráta chuti (ageuzie) Parosmie Myasthenia gravis (viz bod 4.4).
Poruchy oka	Méně časté	Porucha zraku
	Není známo	Rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Poruchy ucha Vertigo
	Není známo	Zhoršení sluchu, včetně hluchoty a/nebo tinnitu
Srdeční poruchy	Méně časté	Palpitace
	Není známo	Torsade de pointes (viz bod 4.4)

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
		Arytmie (viz bod 4.4), včetně komorové tachykardie Prodloužení 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 Nadýmání břicha Sucho v ústech Říhání Vředy v ústech Nadměrná sekrece slin
	Není známo	<i>Pankreatitida</i> <i>Změna zbarvení jazyka</i>
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Hepatitida
	Vzácné	Abnormální funkce jater Cholestatická žloutenka
	Není známo	Selhání jater (které vzácně vedlo k úmrtí) (viz bod 4.4) Fulminantní hepatitida Nekróza jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Vyrážka Pruritus Kopřivka Dermatitida Suchá kůže Hyperhydróza
	Vzácné	Fotosenzitivní reakce Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza DRESS (léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky)
	Není známo	Stevens-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza Erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Osteoartritida Myalgie Bolesti zad

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
		Bolesti šíje
	Není známo	Artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Dysurie Bolesti ledvin
	Není známo	Akutní selhání ledvin Intersticiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Metroragie Poruchy varlat
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Edém Astenie Malátnost Únava Otok obličeje Bolesti na hrudi Pyrexie Bolesti Periferní edém
Vyšetření	Časté	Pokles počtu lymfocytů Zvýšení počtu eosinofilů Pokles hladiny hydrogenuhličitanu v krvi Zvýšení počtu basofilů Zvýšení počtu monocytů Zvýšení počtu neutrofilů
	Méně časté	Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi Zvýšení hladiny močoviny v krvi Zvýšení hladiny kreatininu v krvi Abnormální hladiny draslíku v krvi Zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi Zvýšení hladiny chloridů Zvýšení hladiny glukózy Zvýšení počtu krevních destiček Pokles hematokritu Zvýšení hladiny hydrogenuhličitanu Abnormální hladiny sodíku
Poranění a otravy	Méně časté	Komplikace po zákroku

Nežádoucí účinky případně nebo pravděpodobně související s profylaxí a léčbou infekcí vyvolaných *Mycobacterium Avium* Komplex založené na zkušenostech z klinických hodnocení a poregistračního

sledování. Tyto nežádoucí účinky se liší od nežádoucích účinků hlášených u formulací s okamžitým uvolňováním nebo s prodlouženým uvolňováním, ať už jde o typ nebo četnost:

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Anorexie
Poruchy nervového systému	Časté	Závrať Bolesti hlavy Parestezie Poruchy chuti (dysgeuzie)
	Vzácné	Hypoestezie
Poruchy oka	Časté	Porucha zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Hluchota
	Vzácné	Zhoršení sluchu Tinnitus
Srdeční poruchy	Méně časté	Palpitace
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem Bolesti břicha Nauzea Flatulence Břišní diskomfort Řídká stolice
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka Pruritus
	Vzácné	Stevens-Johnsonův syndrom Fotosenzitivní reakce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
	Vzácné	Astenie Malátnost

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Nežádoucí účinky při vyšších dávkách, než doporučených byly podobné nežádoucím účinkům pozorovaným při normálních dávkách.

Symptomy

Typickými příznaky předávkování makrolidovými antibiotiky jsou reverzibilní ztráta sluchu, závažná nauzea, zvracení a průjem.

Léčba

V případě předávkování je indikováno užití živočišného uhlí a obecná symptomatická léčba a podpurná opatření podle potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Obecné vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální látky pro systémové užití; makrolidy; azithromycin, ATC kód: J01FA10

Mechanismus účinku

Azithromycin je azalid, což je podtřída makrolidových antibiotik. Vazbou na ribozomální podjednotku 50S azithromycin brání translokaci peptidových řetězců z jedné strany ribozomu na druhou. Důsledkem je blokáda syntézy proteinů závislé na RNA u citlivých organismů.

Vztah farmakokinetiky a farmakodynamiky

U azithromycinu je hlavním parametrem vztahu farmakokinetiky a farmakodynamiky poměr AUC/MIC, který nejlépe koreluje s účinností azithromycinu.

Po vyhodnocení studií provedených u dětí se podávání azithromycinu nedoporučuje k léčbě malárie, a to ani v monoterapii, ani v kombinaci s léky na bázi chlorochinu nebo artemisininu, protože noninferiorita vůči antimalarickým léčivům doporučovaným při léčbě nekomplikované malárie nebyla stanovena.

Mechanismus rezistence

Rezistence vůči azithromycinu může být zděděná nebo získaná. Existují tři hlavní mechanismy bakteriální rezistence: změna cílového místa, změna transportu antibiotika a modifikace antibiotika. Existuje úplná zkřížená rezistence mezi *Streptococcus pneumoniae*, betahemolytickým streptokokem skupiny A, *Enterococcus faecalis* a *Staphylococcus aureus*, včetně methicilin rezistentního *S. aureus* (MRSA) vůči erythromycinu, azithromycinu, dalším makrolidům a linkosamidům.

Hraniční hodnoty

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Patogeny	citlivost (mg/l)	rezistence (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (skupiny A, B, C, G) ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	Poznámka ²	Poznámka ²
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Poznámka ³	Poznámka ³

1. Ke stanovení citlivosti vůči azithromycinu lze použít erythromycin.
2. Klinický důkaz účinnosti makrolidů u respiračních infekcí způsobených *H. influenzae* si odporuje díky vysoké míře spontánně vyléčených. Je zapotřebí testovat každý makrolid proti tomuto druhu, měly by být používány hraniční MIC k detekci zátěží se získanou rezistencí. MIC pro azithromycin je 4 mg/l.

3. Azithromycin se vždy užívá společně s další účinnou látkou. Pro účely testování se záměrem detekovat mechanismy získané rezistence, MIC je 1 mg/l.

Citlivost

Prevalence získané rezistence se může u vybraných druhů lišit geograficky a může se měnit v závislosti na době, a proto je třeba mít k dispozici místní informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. Pokud je místní výskyt rezistence takový, že použití azithromycinu je alespoň u některých typů infekcí sporné, je třeba poradit se s odborníkem.

Patogeny, u kterých může být rezistence problém: prevalence rezistence je alespoň v jedné zemi Evropské unie rovná nebo větší než 10 %.

Tabulka citlivosti

Běžně citlivé druhy
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
Další mikroorganismy
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Další mikroorganismy
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Přirozeně rezistentní organismy
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Staphylococcus aureus</i> – methicilin rezistentní a erythromycin rezistentní kmeny
<i>Streptococcus pneumoniae</i> – penicilin rezistentní kmeny
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
<i>Escherichia coli</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
Anaerobní gramnegativní mikroorganismy
Skupina <i>Bacteroides fragilis</i>

* Klinická účinnost je pro schválené klinické indikace prokázána izolací citlivých organismů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Biologická dostupnost azithromycinu po perorálním podání je přibližně 37 %. Maximální plasmatické hladiny je dosaženo za 2 až 3 hodiny ($C_{\max}$ po jednorázové perorální dávce 500 mg je přibližně 0,4 mg/l).

Distribuce

Kinetické studie prokázaly výrazně vyšší hladiny azithromycinu v tkáních než v plasmě (až 50krát vyšší než maximální koncentrace v plasmě), což ukazuje, že léčivá látka se silně váže ve tkáních (distribuční objem je v rovnovážném stavu přibližně 31 l/kg). Koncentrace v cílových tkáních, jako jsou plíce, mandle a prostata, po jednorázové dávce 500 mg přesahují MIC_{90} pravděpodobných patogenů.

V experimentálních studiích *in vitro* a *in vivo* bylo prokázáno, že azithromycin se hromadí ve fagocytech a jeho uvolňování je stimulováno aktivní fagocytózou. Podle studií na zvířatech se zdá, že tento proces přispívá k hromadění azithromycinu v tkáni.

Vazba azithromycinu na proteiny v séru je variabilní a v závislosti na koncentracích v séru se pohybuje od 50 % při koncentraci 0,05 mg/l do 12 % při koncentraci 0,5 mg/l.

Vylučování

Plasmatický poločas eliminace jasně odráží poločas vyloučení azithromycinu z tkání, který je 2 až 4 dny. Asi 12 % nitrožilně podané dávky se vyloučí v nezměněné formě během 3 dnů; většina tohoto množství během prvních 24 hodin. Hlavní cestou vylučování azithromycinu je vylučování do žluči, především v nezměněné formě.

Identifikované metabolity (vytvářejí N- a O-demetylace, hydroxylace desosaminu a aglykonových kruhů a rozštěpením kladinosového konjugátu) jsou mikrobiologicky inaktivní.

Po pětidenní léčbě byla u starších dobrovolníků (starších než 65 let) pozorována mírně vyšší hodnota AUC (o 29 %) než u mladých dobrovolníků (mladších než 45 let). Tyto rozdíly však nejsou považovány za klinicky významné, proto se nedoporučuje úprava dávkování.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Renální insuficience

Po podání jednorázové perorální dávky 1 g azithromycinu vzrostla u osob s mírnou až středně těžkou poruchou ledvin (GFR 10-80 ml/min) průměrná $C_{\max}$ o 5,1 % a AUC_{0-120} o 4,2 % ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin (GFR > 80 ml/min). U osob s těžkou poruchou ledvin vzrostla průměrná $C_{\max}$ o 61 % a AUC_{0-120} o 35 % ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin.

Jaterní insuficience

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jater neexistují žádné důkazy o významných změnách sérové farmakokinetiky azithromycinu ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater. U těchto pacientů se zdá, že dochází ke zvýšení vylučování azithromycinu v moči, snad jako kompenzace snížené jaterní clearance.

Starší pacienti

Farmakokinetika azithromycinu u starších mužů je podobná jako u dospělých mladších jedinců; u starších žen nedochází k významnému hromadění, ačkoli byly zaznamenány vyšší maximální koncentrace (zvýšené o 30 až 50 %).

Novorozenci, kojenci, děti a dospívající

Farmakokinetika byla studována u dětí ve věku 4 měsíce až 15 let, které užívaly kapsle, granule nebo suspenzi. Při dávce 10 mg/kg podané první den, po které následovalo podání dávek 5 mg/kg 2. až 5. den, je u dětí ve věku 0,6 až 5 let dosažená hodnota $C_{\max}$ 224 ug/l o něco nižší než u dospělých a u dětí ve věku 6 až 15 let dosahuje hodnota $C_{\max}$ 383 ug/l. Hodnota $t_{1/2}$ 36 hodin u starších dětí se pohybuje v očekávaném rozpětí pro dospělé.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích na zvířatech, kterým byly podávány vysoké dávky, vyvolávající koncentrace léku čtyřicetinasobně vyšší, než jaké se předpokládají v klinické praxi, způsoboval azithromycin reverzibilní fosfolipidózu, většinou bez zřejmých toxikologických následků. Neexistují důkazy, že by tento účinek měl význam pro normální používání azithromycinu u lidí.

Karcinogenní potenciál:

Nebyly provedeny dlouhodobé studie na zvířatech, které by hodnotily karcinogenní potenciál.

Mutagenní potenciál:

Ve standardních laboratorních testech: zkoušce na myším lymfomu, zkoušce na lidském lymfocytárním klastogenu a zkoušce na myším kostním dřevěném klastogenu se u azithromycinu neprokázal žádný mutagenní potenciál.

Reprodukční toxicita:

Ve studiích embryotoxicity na myších a potkanech nebyl pozorován teratogenní účinek. U potkanů vedl azithromycin v dávkách 100 a 200 mg/kg tělesné hmotnosti denně k mírné retardaci osifikace u plodu a ke zvýšení hmotnosti březí samice. V perinatálních a postnatálních studiích u potkanů byla pozorována mírná retardace po podání dávek azithromycinu 50 mg/kg/den a vyšších.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza

Předbobtnalý škrob

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Natrium-lauryl-sulfát

Magnesium-stearát

Potah tablety:

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E 171)

Monohydrát laktózy

Makrogol 4000

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

Tablety jsou zabaleny v PVC/PVDC/Al blistrech a vloženy do papírové krabičky.

Velikosti balení:

250 mg potahované tablety:

4, 6, 12, 24, 50 a 100 potahovaných tablet

500 mg potahované tablety:

2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 a 100 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Azitromycin Sandoz 250 mg: 15/290/06-C

Azitromycin Sandoz 500 mg: 15/291/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 8. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 9. 8. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 5. 2022