

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Azithromycin Viatris 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje dihydrát azithromycinu odpovídající 500 mg azithromycinu.

Pomocné látky se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku: bílé až téměř bílé podlouhlé potahované tablety, s hlubokou půlicí rýhou na jedné straně a půlicí rýhou na druhé straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Azithromycin je indikován k léčbě následujících infekčních onemocnění, pokud jsou vyvolány mikroorganismy citlivými na azithromycin (viz bod 4.4 a 5.1):

- akutní bakteriální sinusitida (adekvátně diagnostikovaná)
- akutní bakteriální otitis media (adekvátně diagnostikovaný)
- faryngitida, tonzilitida
- akutní exacerbace chronické bronchitidy (adekvátně diagnostikovaná)
- mírná až středně těžká komunitní pneumonie
- infekce kůže a měkkých tkání mírné až střední závažnosti, např. folikulitida, celulitida, erysipel nekomplikovaná uretritida a cervicitida vyvolaná *Chlamydia trachomatis*

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

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Azithromycin se má podávat v jedné denní dávce. Trvání léčby u jednotlivých infekčních onemocnění je uvedeno níže.

Dospělí, starší pacienti, děti a dospívající nad 45 kg tělesné hmotnosti

Celková dávka azithromycinu je 1500 mg, rozložených do tří dnů (500 mg jednou denně). Alternativně může být rozložení dávky na pět dnů (500 mg v jedné dávce první den a následně 250 mg jednou denně).

U nekomplikované uretritidy a cervicitidy způsobené *Chlamydia trachomatis* se podává 1000 mg v jedné perorální dávce.

V případě sinusitidy je azithromycin určen k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 16 let a starších.

Děti a dospívající tělesné hmotnosti 45 kg a méně

Tablety nejsou u těchto pacientů indikovány. Ostatní lékové formy azithromycinu, např. suspenze, mohou být použity.

Starší pacienti

Žádné úpravy dávky nejsou u starších pacientů vyžadovány. Protože starší pacienti mohou být pacienti s trvalým sklonem k arytmiím, doporučuje se zvýšená opatrnost vzhledem k riziku vzniku srdeční arytmie a torsade de pointes (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Úprava dávky není u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 30-80 ml / min/ 1,73 m²) nutná (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (Child-Plugh třídy A nebo B) (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3. Kontraindikace

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

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Alergické reakce

Stejně jako u erythromycinu a jiných makrolidů byly hlášeny vzácné závažné alergické reakce včetně angioneurotického edému a anafylaxe (vzácně fatální) spolu s dermatologickými reakcemi, včetně akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), Stevensova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy (vzácně fatální) a syndromu DRESS (lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky). Některé z těchto reakcí vedly k opakujícímu se výskytu symptomů a vyžadovaly delší dobu pozorování a léčbu.

Dojde-li 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 ledvin

Úprava dávky není nutná u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu > 40 ml/min). U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR < 10 ml/min) bylo pozorováno 33% zvýšení systémové expozice azithromycinu (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Azithromycin se eliminuje z organismu hlavně játry, proto je třeba opatrnosti při užívání azithromycinu u pacientů se závažným onemocněním jater. U azithromycinu byly hlášeny případy fulminantní hepatitidy, potenciálně vedoucí k život ohrožujícímu selhání jater (viz bod 4.8). Někteří pacienti mohou nebo mohli již dříve trpět poruchou jater nebo mohli užívat jiné hepatotoxické léčivé přípravky.

Vyskytnou-li se známky a symptomy dysfunkce jater, např. rychle se rozvíjející astenie spojená se žloutenkou, tmavá moč, sklon ke krvácení nebo hepatická encefalopatie, je třeba ihned provést funkční testy/ vyšetření jater. Objeví-li se dysfunkce jater, je třeba podávání azithromycinu ukončit.

Poruchy funkce jater, hepatitida, cholestatická žloutenka, nekróza jater a selhání ledvin byly hlášeny a byly fatální v řadě případů. Pokud se objeví známky a příznaky hepatitidy, přestaňte azithromycin užívat.

Pseudomembranózní kolitida byla hlášena po použití makrolidových antibiotik. Tuto diagnózu je proto třeba vzít v úvahu u pacientů, u kterých se po zahájení léčby azithromycinem objeví průjem.

Novorozenecká hypertrofická stenóza pyloru

Po použití azithromycinu u novorozenců (léčba až do 42 dnů života), byla hlášena novorozenecká hypertrofická stenóza pyloru (IHPS). Rodiče a pečovatelé musí být informováni, aby se obrátili na svého lékaře, pokud se během krmení dítěte objeví zvracení nebo dráždění ke zvracení.

Námelové alkaloidy a azithromycin

Při současném použití námelových alkaloidů a makrolidových antibiotik byl pozorován zrychlený rozvoj ergotismu. Interakce mezi námelovými alkaloidy a azithromycinem nebyly studovány. Rozvoj ergotismu je nicméně možný, a proto nemají být podávány azithromycin a deriváty námelových alkaloidů současně.

Prodloužení QT intervalu

Při léčbě jinými makrolidy včetně azithromycinu bylo pozorováno prodloužení srdeční repolarizace a prodloužení QT intervalu, zvyšující riziko srdeční arytmie a torsade de pointes (viz bod 4.8).

Proto mohou následující situace vést ke zvýšenému riziku ventrikulární arytmie (včetně torsade de pointes), což může vést k zástavě srdce. Azithromycin má být používán s opatrností u pacientů s trvalým sklonem k arytmiím (hlavně u žen a starších pacientů) jako jsou:

- pacienti s vrozeným nebo získaným doloženým prodloužením intervalu QT;
- pacienti současně užívající jiné léčivé látky, které prodlužují QT interval, jako jsou antiarytmika tříd IA (chinidin a prokainamid) a třídy III (dofetilid, amiodaron a sotalol), cisaprid a terfenadin. Antipsychotika jako pimozid, antidepresiva jako citalopram, fluorochinolony jako moxifloxacin a levofloxacin (viz bod 4.5);
- pacienti s poruchou elektrolytové rovnováhy, a to zejména v případech hypokalemie a hypomagnesemie;
- pacienti s klinicky významnou bradykardií, srdeční arytmií nebo závažnou srdeční nedostatečností.

Myastenia gravis a azithromycin

U pacientů léčených azithromycinem byly hlášeny exacerbace symptomů myasthenia gravis a nový výskyt myasthenie (viz bod 4.8).

Superinfekce

Jako u jiných antibiotik, je třeba věnovat pozornost možným projevům superinfekce způsobené necitlivými patogeny, jako jsou mykózy.

Clostridium difficile doprovázená průjemem

Při užívání téměř všech antibakteriálních přípravků, např. azithromycinu, byl hlášen průjem související s bakterií *Clostridium difficile* (CDAD), přičemž jeho závažnost se může pohybovat od lehkého průjmu po fatální kolitidu. Léčba antibakteriálními látkami mění běžnou flóru tlustého střeva, což vede k přerůstání *C. difficile*.

C. difficile produkuje toxiny A a B, které přispívají k rozvoji CDAD. Kmeny *C. difficile* produkující hypertoxin vedou k vyšší morbiditě i mortalitě pacientů, jelikož mohou být odolné vůči antimikrobiální léčbě a mohou si vyžádat až operativní řešení (kolektomie). CDAD se musí zvažovat u všech pacientů, kteří mají průjem po užití antibiotik. Je nutno pečlivě vést lékařské záznamy, protože výskyt CDAD byl hlášen i po více než dvou měsících po podání antibakteriálních látek.

Před předepsáním azithromycinu je třeba zvážit následující:

Přípravek Azithromycin Viatris 500 mg, potahované tablety není vhodný k léčbě závažných infekcí, kde je rychle potřebná vysoká koncentrace antibiotik v krvi.

Jako u jiných makrolidů byla vůči azithromycinu v některých evropských zemích hlášena vysoká rezistence u *Streptococcus pneumoniae* (viz bod 5.1). To je třeba vzít v úvahu při léčbě infekce způsobené *Streptococcus pneumoniae*.

Hlavní původce infekcí měkkých tkání, *Staphylococcus aureus*, je často rezistentní k azithromycinu. Proto je testování citlivosti předpokladem pro léčbu infekcí měkkých tkání azithromycinem.

Faryngitida/tonzilitida

Azithromycin není léčivá látka první volby k léčbě faryngitidy a tonzilitidy způsobené *Streptococcus pyogenes*. V tomto případě a při profylaxi revmatické horečky je lékem první volby penicilin.

Sinusitida

Azithromycin často není léčivá látka první volby k léčbě sinusitidy.

Akutní otitis media

Azithromycin často není léčivá látka první volby k léčbě zánětu středního ucha.

Infikované popáleninové rány

Azithromycin není indikován k léčbě infikovaných popálenin.

Pohlavně přenosné choroby

V případě léčby sexuálně přenosných nemocí je nutné vyloučit současnou infekci *T. pallidum*.

Neurologické a psychiatrické choroby

Azithromycin má být podáván s opatrností pacientům, kteří trpí neurologickými nebo psychiatrickými onemocněními.

Dlouhodobá léčba

Nejsou žádné zkušenosti týkající se bezpečnosti a účinnosti dlouhodobé léčby azithromycinem v uvedených indikacích. V případě časté opakované infekce, má být zvážena léčba jiným antibiotikem.

Vzhledem k existující zkřížené rezistenci mezi makrolidy je v oblastech s vysokým výskytem rezistence na erythromycin zvláště důležité vzít v úvahu charakter vývoje citlivosti k azithromycinu a jiným makrolidům (viz bod 5.1).

Azithromycin není první volbou k empirické léčbě infekcí v oblastech, kde výskyt rezistentních izolátů je 10 % nebo více (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost při preventivní léčbě *Mycobacterium Avium* komplexu dětí nebyly stanoveny.

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu

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 (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antacida

Při studiu vlivu současného podání antacid na farmakokinetiku azithromycinu, nebyly pozorovány změny v celkové biologické dostupnosti, i když maximální koncentrace azithromycinu měřené v plazmě poklesly přibližně o 25 %. Pokud pacient užívá azithromycin i antacida, nesmí tyto látky užívat současně. Azithromycin je třeba podat alespoň 1 hodinu před nebo 2 hodiny po podání antacida.

Cetirizin

Současné podávání azithromycinu a 20 mg cetirizinu v 5denním režimu u zdravých dobrovolníků v ustáleném stavu nevedlo k žádné farmakokinetické interakci ani k významným změnám intervalu QT.

Didanosin (dideoxyinosin)

Současné podávání denní dávky 1 200 mg azithromycinu s 400 mg didanosinu 6 HIV pozitivním pacientům nemělo ve srovnání s placebem účinek na farmakokinetiku didanosinu v ustáleném stavu.

Digoxin a kolchicin (P-gp substráty)

Bylo hlášeno, že současné podávání makrolidových antibiotik, včetně azithromycinu, se substráty P-glykoproteinu jako např. digoxinem a kolchicinem, má za následek zvýšené sérové hladiny substrátu P-glykoproteinu. Proto má být u pacientů užívajících současně azithromycin a P-gp substráty jako digoxin brána v úvahu možnost zvýšené sérové koncentrace substrátu. Během léčby azithromycinem a po jejím ukončení je nezbytné provádět klinické sledování a případně měření sérových hladin digoxinu.

Zidovudin

Jednotlivé dávky 1 000 mg azithromycinu nebo opakované dávky 1 200 mg nebo 600 mg azithromycinu měly malý vliv na plazmatickou farmakokinetiku nebo urinární exkreci zidovudinu nebo jeho glukuronidových metabolitů. 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 přínosem pro pacienty.

Azithromycin výrazně neinteraguje se systémem jaterního 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.

Deriváty ergotaminu

Vzhledem k teoretické možnosti ergotismu, není doporučováno současné podávání azithromycinu a ergotových derivátů (viz bod 4.4).

Mezi azithromycinem a níže uvedenými léčivými přípravky, o kterých je známo, že u nich probíhá výrazný metabolismus zprostředkovaný cytochromem P450, byly provedeny farmakokinetické studie.

Astemizol a alfentanil

Nejsou k dispozici žádné údaje o interakcích s astemizolem a alfentanilem. Při současném podávání těchto látek s azithromycinem je třeba dbát opatrnosti z důvodu známého zesílení jejich účinků při současném podávání s makrolidovým antibiotikem erythromycinem.

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). Ale byly hlášeny případy rhabdomyolýzy z post-marketingového sledování u pacientů užívajících azithromycin se statiny.

Karbamazepin

Ve farmakokinetické interakční studii u zdravých dobrovolníků, nebyl pozorován signifikantní účinek na hladinu karbamazepinu ani jeho aktivního metabolitu v plazmě u pacientů současně užívajících azithromycin.

Cisaprid

Cisaprid je metabolizován v játrech enzymem CYP3A4. Protože makrolidy inhibují tento enzym, současné podávání cisapridu může způsobit zvýšení prodloužení QT intervalu, ventrikulární arytmie a torsade de pointes.

Cimetidin

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

Kumarinová perorální antikoagulancia

Ve farmakokinetické interakční studii nezměnil azithromycin antikoagulační účinek jednorázové dávky 15 mg warfarinu podané zdravým dobrovolníkům. Existují poregistrační hlášení potencionované antikoagulace následně po současném podání azithromycinu a kumarinových perorálních antikoagulancií. Ačkoli nebyla prokázána kauzalita, je třeba věnovat pozornost frekvenci sledování protrombinového času, užívají-li azithromycin pacienti současně s kumarinovými perorálními antikoagulanciemi.

Cyklosporin

Ve farmakokinetické studii u zdravých dobrovolníků, 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 AUC₀₋₅ byla výrazně zvýšena. Při zvažování současného podávání těchto léčivých přípravků se tedy má postupovat velmi opatrně. Je-li současné podávání těchto

léčivých přípravků nezbytné, je třeba sledovat hladiny cyklosporinu a odpovídajícím způsobem upravit dávku.

Efavirenz

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

Flukonazol

Současné podávání jednorázové dávky 1 200 mg azithromycinu nezměnilo farmakokinetiku jednorázové dávky 800 mg flukonazolu. Celková expozice a poločas azithromycinu nebyly současným podáním flukonazolu změněny, byl však pozorován klinicky nevýznamný pokles $C_{\max}$ (18%) azithromycinu.

Hydroxychlorochin

Azithromycin má být používán s opatrností u pacientů užívajících léky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval s potenciálem vyvolat srdeční arytmií (např. hydroxychlorochin). Viz bod 4.4

Indinavir

Současné podávání jednorázové dávky 1 200 mg azithromycinu nemělo statisticky významný účinek na farmakokinetiku indinaviru podávaného v dávce 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 jednorázové dávky 15 mg midazolamu.

Nelfinavir

Současné podávání azithromycinu (1 200 mg) a nelfinaviru v ustáleném stavu (750 mg 3x denně) mělo za následek zvýšení koncentrací azithromycinu. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné nežádoucí účinky a úprava dávky není nutná.

Rifabutin

Současné podávání azithromycinu s rifabutinem neovlivnilo sérové koncentrace žádné z těchto léčivých látek. U subjektů užívajících současně azithromycin a rifabutin byla pozorována neutropenie. Přestože byla neutropenie spojována s užíváním rifabutinu, příčinná souvislost s kombinací 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 nebyly hlášeny žádné důkazy interakcí mezi azithromycinem a terfenadinem. Vzácně byly hlášeny případy, u kterých možnost takových interakcí nebylo možno 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 farmakokinetické parametry triazolamu ve srovnání s triazolamem a placebem.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Současné podávání trimethoprimu/sulfamethoxazolu DS (160 mg/800 mg) po dobu 7 dnů s 1 200 mg azithromycinu 7. den nemělo významný účinek na maximální koncentrace, celkovou expozici ani vylučování močí, a to jak u trimethoprimu, tak sulfamethoxazolu. Sérové koncentrace azithromycinu byly podobné sérovým koncentracím pozorovaným v jiných studiích.

Inhibitory proteázy

Nejsou dostupné žádné údaje o možné interaci s inhibitory proteázy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ve studiích reprodukční toxicity na zvířatech bylo prokázáno, že azithromycin prostupuje placentou, ale nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. Existuje velké množství dat z observačních studií provedených v několika zemích o expozici azithromycinu během těhotenství ve srovnání s užíváním jiných antibiotik nebo žádných antibiotik ve stejném období. Zatímco většina studií nenaznačuje spojení s nežádoucími účinky na plod jako jsou závažné vrozené malformace nebo kardiovaskulární malformace, existují omezené epidemiologické důkazy zvýšeného rizika potratu po expozici azithromycinu v časném těhotenství.

Azithromycin má být během těhotenství podáván pouze v případě, že je to klinicky potřebné a předpokládá se, že prospěšnost léčby převáží nad jakýmkoli malým nárůstem rizik, která mohou existovat.

Kojení

Azithromycin se vylučuje do mateřského mléka. Kvůli dlouhému plazmatickému poločasu je možné hromadění azithromycinu v mateřském mléce. Dle informací dostupných z publikované literatury nevede krátkodobé použití ke klinicky relevantnímu množství v mateřském mléce. U kojenců nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky azithromycinu. Má se rozhodnout, zda má být kojení přerušeno nebo zda léčbu azithromycinem ukončit/zahájit či nikoli, a to s ohledem na zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro ženu.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při provádění těchto činností je však třeba vzít v úvahu možné nežádoucí účinky, jako jsou závratě a křeče.

4.8 Nežádoucí účinky

V níže uvedené tabulce jsou podle tříd orgánových systémů a četnosti uvedeny nežádoucí účinky zjištěné v rámci klinických studií a sledování po uvedení léčiva na trh. Skupiny četností jsou definovány 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 ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky s možnou nebo pravděpodobnou souvislostí s azithromycinem získané z klinických studií a sledování po uvedení léčiva na trh:

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace			Kandidóza, vaginální infekce, pneumonie, mykotické infekce, bakteriální infekce, faryngitida, gastroenteritis, dýchací onemocnění, rinitida, orální kandidóza			Pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4)
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie, neutropenie, eozinofilie			Trombocytopenie, hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému			Angioedem, hypersenzitivita			Anafylaktická reakce (viz bod 4.4)
Poruchy metabolismu a výživy			Anorexie			
Psychiatrické poruchy			Nervozita, insomnie	Neklid, podrážděnost		Agresivita, úzkost, delirium, halucinace
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závratě, somnolence, dysgeuzie, parestezie	Hypestezie			Synkopa, křeče, psychomotorická hyperaktivita, anosmie, ageuzie, parosmie, myasthenia gravis (viz bod 4.4)
Poruchy oka		Postižení zraku				
Poruchy ucha a labyrintu		Hluchota	Porucha ucha, vertigo, porucha sluchu včetně ztráty sluchu, tinitus			

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Srdeční poruchy			Palpitace			Torsade de pointes (viz bod 4.4), arytmie (viz bod 4.4) včetně ventrikulární tachykardie, prodloužený QT interval na elektrokardiogramu (viz bod 4.4)
Cévní poruchy			Návaly horka			Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dyspnoe, epistaxe			
Gastrointestinální poruchy	Průjem, bolest břicha, nauzea, flatulence	Zvracení, dyspepsie	Zácpa, gastritida, dysfagie, břišní distenze, sucho v ústech, říhání, vředy v ústech, hypersekrece slin			Pankreatitida, zbarvení jazyka, zbarvení zubů
Poruchy jater a žlučových cest			Hepatitida, abnormální jaterní funkce	Cholestatická žloutenka,		Jaterní selhání (které výjimečně skončilo smrtí) (viz bod 4.4), fulminantní hepatitida, hepatická nekróza
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, pruritus	Urtikarie, dermatitida, suchá pokožka, hyperhidróza, Stevensův-Johnsonův syndrom, fotosenzitivní reakce	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)	Syndrom DRESS (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky)	Toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie	Osteoartritida, myalgie, bolest zad, bolest krku			
Poruchy ledvin a močových cest			Dysurie, bolest ledvin			Akutní ledvinové selhání, intersticiální nefritida
Poruchy reprodukčních orgánů a systému a prsu			Metroragie, testikulární poruchy			

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava	Edém, astenie, malátnost, otok obličeje, bolest na hrudi, pyrexie, bolest, periferní edém			
Vyšetření		Snížený počet lymfocytů, zvýšený počet eozinofilů, snížený obsah bikarbonátu v krvi, zvýšení počtu bazofilů, zvýšení hladiny monocytů, zvýšení hladiny neutrofilů	Zvýšená hladina aspartátaminotransferazy, zvýšená hladina alaninaminotransferazy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšení množství močoviny v krvi, zvýšení hladiny krevního kreatininu, abnormální hladina draslíku v krvi, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina chloridů, zvýšená hladina glukózy, zvýšené množství krevních destiček, snížení hematokritu, zvýšení hladiny bikarbonátu, abnormální hladina sodíku			
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Po-procedurální komplikace			

Nežádoucí účinky možná či pravděpodobně související s profylaktickou léčbou spojenou s *Mycobacterium Avium* komplex a léčbou založenou na zkušenosti z klinických studií a postmarketingových sledování. Tyto nežádoucí účinky se liší od těch, které byly hlášeny v souvislosti s podáváním forem s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním, ať už v typu nežádoucího účinku nebo frekvenci:

	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	
Poruchy nervového systému		Závratě, bolest hlavy, parestezie, dysguezie	Hypestezie
Poruchy oka		Postižení zraku	
Poruchy ucha a labyrintu		Hluchota	Postižení sluchu, tinnitus
Srdeční poruchy			Palpitace

	Velmi časté	Časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem, bolest břicha, nauzea, flatulence, břišní diskomfort, řidká stolice		
Poruchy jater a žlučových cest			Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, pruritus	Stevens-Johnsonův syndrom, fotosenzitivní reakce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava	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, ke kterým docházelo u dávek vyšších než doporučených, byly podobné jako nežádoucí účinky u normálních dávek. Typické příznaky předávkování makrolidovými antibiotiky zahrnují reverzibilní ztrátu sluchu, silnou nauzeu, zvracení a průjem.

V případě předávkování je indikována obecná symptomatická léčba a podpůrná opatření podle potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, makrolidy

ATC kód: J01FA10

Azithromycin je makrolidové antibiotikum patřící do skupiny azalidů.

Molekula se syntetizuje přidáním atomu dusíku do laktonového kruhu erythromycinu A. Chemický název azithromycinu je 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homo-erythromycin A. Molekulová hmotnost je 749,0.

Mechanismus účinku

Vazbou na ribozomální podjednotku 50S brání azithromycin translokaci peptidových řetězců z jedné strany ribozomu na druhou. Důsledkem je inhibice syntézy proteinů závislé na RNA u citlivých organismů.

Elektrofyzilogické vlastnosti srdce

V randomizované, placebem kontrolované paralelní studii u 116 zdravých jedinců, kteří dostávali samotný chlorochin (1000 mg) nebo chlorochin v kombinaci s azithromycinem (500 mg, 1000 mg a 1500 mg jednou denně), bylo sledováno prodloužení QTc intervalu. Při souběžném podávání s azithromycinem bylo prodloužení QTc intervalu závislé na dávce a koncentraci. Ve srovnání se samotným chlorochinem při současném podávání 500 mg, 1000 mg a 1500 mg azithromycinu byly maximální střední hodnoty (95% horní hranice intervalu spolehlivosti) QTcF zvýšeny na 5 (resp. 10) ms, 7 (resp. 12) ms a 9 (resp. 14) ms.

Mechanismus rezistence

Dva nejčastější mechanismy rezistence na makrolidová antibiotika včetně azithromycinu jsou změna cílového místa (nejčastěji methyloací 23S rRNA) a aktivní eflux. Výskyt těchto rezistentních mechanismů se liší druh od druhu, a v rámci jednoho druhu se četnost výskytu liší v závislosti na geografické lokalitě.

Nejdůležitější modifikací ribozomů, která určuje sníženou vazbu makrolidů, je posttranskripční (N6)-dimethylace adeninu v pozici nukleotidu A2058 (číselný systém *Escherichia coli*) na 23S rRNA, a to methylázami kódovanými geny *erm* (erythromycin ribosome methylase). Ribozomální modifikace často způsobují zkříženou rezistenci (fenotyp MLS_B) na další skupiny antibiotik, jejichž ribozomální vazebná místa se překrývají s vazebnými místy makrolidů: linkosamidy (včetně klindamycinu) a streptogramin B (zahrnuje např. kvinupristin, složku kvinupristin/dalfopristinu). Různé geny *erm* jsou přítomny u různých druhů bakterií, zejména u rodů *Streptococcus* a *Staphylococcus*. Citlivost na makrolidy může být rovněž ovlivněna méně často se vyskytujícími mutacemi na nukleotidech A2058 a A2059 a na některých dalších pozicích 23S rRNA nebo ve velkých podjednotkách ribozomálních proteinů L4 a L22.

Efluxní pumpy se vyskytují u mnoha druhů bakterií, včetně gramnegativních, jako je *Haemophilus influenzae* (kde mohou způsobit vyšší minimální inhibiční koncentrace (MIC)) a *Staphylococcus*. U rodů *Streptococcus* a *Enterococcus* je efluxní pumpa, která rozpozná 14členné a 15členné makrolidy (které zahrnují erythromycin a azithromycin), kódovaná geny *mef* (A).

Úplná zkřížená rezistence existuje mezi erythromycinem, azithromycinem, jinými makrolidy a linkosamidy pro *Streptococcus pneumoniae*, beta-hemolytické streptokoky skupiny A, *Enterococcus* spp. a *Staphylococcus aureus*, včetně methicilin-rezistentního *S. aureus* (MRSA).

Snížení citlivosti na makrolidy v průběhu času bylo zaznamenáno zejména u patogenů *Streptococcus pneumoniae* a *Staphylococcus aureus* a je pozorováno také u patogenů *Streptococcus viridans* a *Streptococcus agalactiae*.

S. pneumoniae citlivé na penicilin jsou pravděpodobně citlivější na azithromycin, než jsou kmeny *S. pneumoniae* rezistentní na penicilin. *S. aureus* rezistentní na methicilin (MRSA) je pravděpodobně méně citlivý na azithromycin než *S. aureus* citlivý na methicilin (MSSA).

Hraniční hodnoty testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) azithromycinu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Citlivost

Prevalence získané rezistence se může pro vybrané druhy lišit geograficky a v čase a je důležité získat lokální informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. Podle potřeby je vhodné se poradit s odborníkem,

zejména pokud je místní prevalence rezistence taková, že je účinek přípravku v jednotlivých případech sporný.

Patogeny, u kterých může být rezistence problém: prevalence rezistence je rovna nebo větší než 10 %, nejméně v jedné zemi v Evropské unii.

Tabulka č. 1: Antibakteriální spektrum azithromycinu

Druh
Běžně citlivé druhy
<i>Grampozitivní aeroby</i>
<i>Corynebacterium diptheriae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Citlivé na erythromycin Citlivé na penicilin
<i>Streptococcus pyogenes</i> Citlivé na erythromycin
<i>Gramnegativní aeroby</i>
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Escherichia coli</i> – ETEC
<i>Escherichia coli</i> – EAEC
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i> Citlivé na erythromycin Středně citlivé na erythromycin
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Anaeroby</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Porphyromonas</i> spp.
<i>Propionibacterium</i> spp.
<i>Jiné mikroorganismy</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Listeria</i> spp.
<i>Mycobacterium avium</i> komplex
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence
<i>Grampozitivní aeroby</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> Citlivé na methicilin
<i>Koaguláza negativní stafylokoky</i> Citlivé na methicilin ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Středně citlivé na penicilin Rezistentní vůči penicilinu

Středně citlivé na erythromycin
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Středně citlivé na erythromycin
Skupina <i>Streptococci viridans</i>
Středně citlivé na penicilin
Gramnegativní aeroby
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Rezistentní vůči erythromycinu
Anaeroby
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
Přirozeně rezistentní organismy
Grampozitivní aeroby
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Enterococcus</i> spp.
Staphylococcus MRSA, MRSE
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Rezistentní vůči erythromycinu
Rezistentní vůči erythromycinu a penicilinu
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Rezistentní vůči erythromycinu
Skupina <i>Streptococci viridans</i>
Rezistentní vůči penicilinu
Rezistentní vůči erythromycinu
Gramnegativní aeroby
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaeroby
Skupina <i>Bacteroides fragilis</i>

+ Rezistence větší než 50%

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, vzhledem k tomu, že neinferiorita vůči antimalarikům doporučeným při léčbě nekomplikované malárie nebyla stanovena.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

Perorálně podávaný azithromycin je široce distribuován. Farmakokinetické studie prokázaly výrazně vyšší hladiny azithromycinu v tkáních (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). Nejvyšší naměřená střední hodnota sérové koncentrace (C_{max}) po jednorázové dávce 500 mg je přibližně 0,4 mg/ml 2-3 hodiny po podání. Při doporučeném dávkování nedochází k akumulaci v plazmě nebo séru. K akumulaci dochází v tkáních, kde je koncentrace mnohem vyšší než v plazmě a séru. Tři dny po podání 500 mg v jednorázové dávce nebo rozdělených do více dávek byly zjištěny koncentrace v plicích, prostatě, mandlích a v séru 1,3 až 4,8 mg/g, 0,6 až 2,3 mg/g, 2,0 až 2,8 mg/g a 0 až 0,3 mg/ml. Koncentrace v těchto cílových tkáních přesahují MIC_{90} pravděpodobných patogenů.

V experimentálních studiích *in vitro* a *in vivo* bylo prokázáno, že se azithromycin 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 52% při koncentraci 0,005 µg/l do 18% při koncentraci 0,5 µg/l.

Biotransformace a vylučování

Plasmatický poločas eliminace odráží poločas vyloučení azithromycinu z tkání, který je 2 až 4 dny. Asi 12% nitrožilně podané dávky se vyloučí v nezměněné formě močí během 3 dnů; většina tohoto množství během prvních 24 hodin. V lidské žluči byly 2 dny po 5denní léčbě nalezeny hladiny azithromycinu až 237 µg/ml. Dále bylo nalezeno 10 metabolitů (vytvářených N- a O- demetylací, hydroxylací desoxaminu a aglykonových kruhů a rozštěpením kladinosového konjugátu). Vyšetření naznačují, že metabolity nehrají žádnou roli v mikrobiologické aktivitě azithromycinu.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Porucha funkce ledvin

Po podání jedné perorální dávky 1 g azithromycinu vzrostla u osob s mírnou až středně těžkou poruchou funkce 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 funkce ledvin (GFR < 10 ml/min) vzrostla průměrná C_{max} o 61 % a AUC_{0-120} o 35 % ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater neexistují žádné důkazy o významných změnách sérové farmakokinetiky azithromycinu ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater. O použití azithromycinu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti

Farmakokinetika azithromycinu u starších mužů je podobná farmakokinetice u mladších dospělých; u starších žen byly nicméně zaznamenány vyšší maximální koncentrace (zvýšené o 30 až 50 %). K významné akumulaci však nedocházelo.

U starších dobrovolníků (> 65 let), byly vždy po 5denní terapii pozorovány vyšší (29 %) hodnoty AUC, než u mladších dobrovolníků (< 45 let). Nicméně, tyto rozdíly nebyly považovány za klinicky významné, žádná úprava dávek se proto nedoporučuje.

Pediatrická populace

Farmakokinetika byla studována u dětí ve věku 4 měsíce až 15 let, které užívaly tobolky, 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 µg/l o něco nižší než u dospělých a u dětí ve věku 6 až 15 let dosahuje hodnota C_{max} 383 µg/l po třech dnech podávání. 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 s použitím expozice 40x vyšší než které je dosaženo při použití klinické terapeutické dávky, bylo zjištěno, že azithromycin způsoboval reverzibilní fosfolipidózu, která ale zpravidla nebyla spojena s žádnými toxikologickými důsledky. Význam tohoto zjištění pro člověka není při podávání azithromycinu v souladu s doporučeními znám.

Elektrofyzilogická vyšetření ukázala, že azithromycin prodlužuje QT interval.

Karcinogenní potenciál:

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

Mutagenní potenciál:

Testy na *in vivo* a *in vitro* modelech nepřinesly žádný důkaz o možném vlivu na rozvoj genetických a chromozomálních mutací.

Reprodukční toxicita:

Ve studiích embryotoxicity na potkanech nebyl pozorován teratogenní účinek perorálně podávaného azithromycinu. U potkanů vedl azithromycin v dávkách 100 a 200 mg/kg tělesné hmotnosti denně k mírné retardaci osifikace u plodu a ke zvýšení tělesné hmotnosti 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:

Mikrokryсталická celulóza (E460)

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Sodná sůl karboxymethylškrobu (Typ A)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

Natrium-lauryl-sulfát

Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva tablety:

Hypromelóza

Monohydrát laktózy

Oxid titaničitý (E 171)

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

PVC/PVdC/Al blistr, krabička

Velikost balení:

2, 3, 6, 12, 24, 30, 50, 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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

15/322/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 5. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 31. 7. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 3. 2025