

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 250 mg azithromycinu (jako dihydrát azithromycinu).

Pomocná látka se známým účinkem

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

Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg azithromycinu (jako dihydrát azithromycinu).

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. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Azitromycin Sandoz je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 45 kg (viz body 4.4 a 5.1):

- Akutní streptokoková tonzilitida a faryngitida
- Akutní bakteriální sinusitida
- Akutní bakteriální otitis media
- Komunitní pneumonie (CAP)
- Akutní bakteriální infekce kůže a měkkých tkání (ABSSSI)
- Uretritida a cervicitida vyvolaná bakterií *Chlamydia trachomatis*

Přípravek Azitromycin Sandoz je indikován k léčbě dospělých pacientů s akutní exacerbací chronické bronchitidy.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající s tělesnou hmotností nejméně 45 kg
Azithromycin se má podávat v jedné denní dávce.

Tabulka 1: Doporučení pro dávkování u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 45 kg

Indikace	Dávkovací režim azithromycinu
Akutní streptokoková tonzilitida a faryngitida Akutní bakteriální sinusitida Akutní bakteriální otitis media Akutní exacerbace chronické bronchitidy* Komunitní pneumonie # Akutní bakteriální infekce kůže a měkkých tkání	500 mg/den po dobu 3 dnů nebo 500 mg 1. den, poté od 2.–5. dne 250 mg/den
Uretritida a cervicitida vyvolaná bakterií <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg v jednorázové dávce
* pouze k léčbě dospělých. # u dospělých může po intravenózní léčbě následovat také perorální léčba, pokud je klinicky indikována, k dokončení 7 až 10denního celkového režimu léčby (podrobnosti jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku pro intravenózní lékové formy azithromycinu). Je třeba vzít v úvahu léčebné režimy, dávky a délku léčby doporučené v aktualizovaných pokynech k léčbě jednotlivých indikací.	

Vynechaná dávka

Pokud od vynechané dávky uplynulo 12 hodin nebo méně, je třeba pacientovi doporučit, aby ji užil co nejdříve, a poté užil další dávku v pravidelném plánovaném čase. Pokud od obvyklého podání dávky uplynulo více než 12 hodin, je třeba pacientovi doporučit, aby počkal do další plánované dávky.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (skóre A dle Childa a Pugh) nebo středně těžkou poruchou funkce jater (skóre B dle Childa a Pugh) není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater

(skóre C dle Childa a Pugh) nejsou dostupné žádné údaje. Proto se má azithromycin u těchto pacientů podávat s opatrností (viz bod 4.4).

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Použití přípravku Azitromycin Sandoz k léčbě akutních exacerbací chronické bronchitidy u pediatrických pacientů není relevantní. K dispozici jsou jiné lékové formy, které mohou být vhodnější k léčbě pacientů neschopných polykat tablety a také pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 45 kg.

Způsob podání

Perorální podání.

Potahované tablety Azitromycin Sandoz 250 mg se mají polykat celé jako jednorázová denní dávka a mohou se užívat s jídlem nebo bez jídla. Podání bezprostředně před jídlem může zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

Potahované tablety Azitromycin Sandoz 500 mg se mohou užívat s jídlem nebo bez jídla. Podání bezprostředně před jídlem může zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

Tablety lze rozdělit na stejné dávky, které lze použít k úpravě dávky. Podle doporučení pro dávkování se má užívat celá tableta nebo její polovina jako jednorázová denní dávka.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Možnost vzniku rezistence

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

Závažné kožní reakce a hypersenzitivní reakce

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

Prodloužení QT intervalu

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

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

Hepatotoxicita

Vzhledem k tomu, že jsou játra hlavní eliminační cestou azithromycinu, je třeba opatrnosti při používání azithromycinu u pacientů s významným onemocněním jater. U azithromycinu byly hlášeny případy fulminantní hepatitidy, potenciálně vedoucí k život ohrožujícímu selhání jater. V souvislosti s azithromycinem byly rovněž hlášeny hepatitida, cholestatická žloutenka, jaterní nekróza a selhání jater, z nichž některé vedly k úmrtí (viz bod 4.8). Někteří pacienti mohou nebo mohli již dříve mít onemocnění jater nebo mohli užívat jiné hepatotoxické léčivé přípravky. Vyskytnou-li se známky a příznaky dysfunkce jater, např. rychle se rozvíjející astenie spojená se žloutenkou, tmavá moč, sklon ke krvácení nebo jaterní encefalopatie, mají pacienti užívání azithromycinu ukončit a kontaktovat svého lékaře. V těchto případech je třeba ihned provést funkční testy/vyšetření jater.

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

V souvislosti s azithromycinem byly hlášeny CDAD a pseudomembranózní kolitida, jejichž závažnost se může pohybovat od lehkého průjmu až po fatální kolitidu (viz bod 4.8). CDAD a pseudomembranózní kolitidu je třeba vzít v úvahu u všech pacientů, kteří mají průjem během podávání azithromycinu nebo po něm. Je třeba zvážit přerušování léčby azithromycinem a použití podpůrných opatření spolu s podáváním specifické léčby infekce spojené s bakterií *C. difficile*. Léčivé přípravky, které inhibují peristaltiku, nesmí být podávány.

Sexuálně přenosné infekce

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

Pokud se navíc zvažuje podání jednorázové dávky azithromycinu k léčbě uretritidy a cervicitidy způsobené bakteriemi *N. gonorrhoeae* nebo *C. trachomatis* (viz bod 4.2), je třeba vyloučit souběžnou urogenitální infekci bakterií *Mycoplasma genitalium* vzhledem k vysokému riziku vzniku rezistence u tohoto organismu.

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

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

Myasthenia gravis

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

Necitlivé organismy

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

Deriváty námelových alkaloidů

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

Pomocné látky se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

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

Azithromycin se má používat s opatrností u pacientů užívajících léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval (viz bod 4.4), jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin a prokainamid) a III (např. dofetilid, amiodaron a sotalol), antipsychotika (např. pimozid), antidepressiva (např. citalopram), fluorochinolony (např. moxifloxacin a levofloxacin), cisaprid, chlorochin a hydroxychlorochin.

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

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

Léčivý přípravek (terapeutická oblast)	Interakce Vliv na expozici	Mechanismus	Doporučení ohledně současného podávání
Atorvastatin (inhibitor HMG CoA reduktázy) Azithromycin 500 mg perorálně jednou denně po dobu 3 dnů.	Azithromycin: ND Atorvastatin: ↔ AUC ↔ C _{max}	Atorvastatin je substrát CYP3A4 a P-gp.	Je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože po uvedení na trh byly hlášeny případy rhabdomyolýzy u pacientů užívajících azithromycin současně se statiny.

Atorvastatin 10 mg perorálně jednou denně.			
Cyklosporin (imunosupresivum) Azithromycin 500 mg perorálně jednou denně po dobu 3 dnů. Cyklosporin 10 mg/kg perorálně v jednorázové dávce.	Azithromycin: ND Cyklosporin: ↔ AUC ↑C _{max} 24 %	Cyklosporin je substrátem CYP3A4 a P-gp s úzkým terapeutickým indexem a/nebo kompeticí o biliární exkreci.	Během léčby azithromycinem a po ní se má provádět klinické monitorování a případně terapeutické monitorování léčiv. V případě potřeby je třeba upravit dávku cyklosporinu.
Kolchicin (dna)	Azithromycin: ND Kolchicin: ↑ 57 % AUC _{0-t} ↑ 22 % C _{max}	Kolchicin je substrátem P-gp s úzkým terapeutickým indexem.	Během léčby azithromycinem a po ní je nutné klinické monitorování.
Dabigatran (perorální antikoagulans)	ND <i>Očekává se:</i> ↑ Dabigatran	Dabigatran je substrátem P-gp s úzkým terapeutickým indexem.	Je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože údaje po uvedení na trh naznačují zvýšené riziko krvácení u pacientů, kteří dostávali azithromycin současně s dabigatranem.
Digoxin (srdeční glykosidy)	ND <i>Očekává se:</i> ↑ Digoxin	Digoxin je substrátem P-gp s úzkým terapeutickým indexem.	Během léčby azithromycinem a po ní je nutné klinické monitorování a případně monitorování hladin digoxinu.
Warfarin (perorální antikoagulans) Azithromycin 500 mg perorálně jednou denně po dobu 1 dne a poté 250 mg perorálně jednou denně po dobu 4 dnů. Warfarin 15 mg perorálně v jednorázové dávce.	Azithromycin: ND Warfarin: ND Žádná změna protrombinového času v klinické studii lékových interakcí, ale hlášení po uvedení na trh naznačují potencovanou antikoagulaci u perorálních antikoagulancií kumarinového typu při současném podávání s azithromycinem.	Není známo.	Během léčby azithromycinem a po ní je třeba zvážit vyšší frekvenci monitorování protrombinového času.

Poznámka: statisticky významné změny o více než 10 % jsou označeny jako „↑“ nebo „↓“, žádné změny jako „↔“, nezjištěné údaje jako „ND“.			

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

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Epidemiologické důkazy týkající se rizika potratu po expozici azithromycinu v časném těhotenství nejsou jednoznačné. Studie na zvířatech nenaznačují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Azithromycin lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu azithromycinem.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky během léčby patří průjem, bolest hlavy, zvracení, bolest břicha, nauzea a abnormální hodnoty laboratorních testů. Mezi další významné nežádoucí účinky patří anafylaktické reakce, torsade de pointes, arytmie včetně komorové tachykardie, pseudomembranózní

kolitida a selhání jater (viz bod 4.4). V souvislosti s léčbou azithromycinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Méně časté	Kandidová infekce Pneumonie Mykotická infekce Bakteriální infekce Vaginální infekce Faryngitida Gastroenteritida Rinitida Orální kandidóza
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Snížený počet lymfocytů Zvýšený počet eozinofilů Zvýšený počet bazofilů Zvýšený počet monocytů Zvýšený počet neutrofilů
	Méně časté	Leukopenie Neutropenie Eozinofilie Zvýšený počet trombocytů Snížený hematokrit
	Není známo	Trombocytopenie Hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Angioedém Hypersenzitivita (viz bod 4.4)
	Není známo	Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Nervozita Insomnie
	Vzácné	Agitovanost
	Není známo	Úzkost

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
		Delirium Halucinace Agrese
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závratě Dysgeuzie Parestezie Somnolence
	Není známo	Myasthenia gravis (viz bod 4.4) Záchvat křečí Anosmie Ageuzie Hypestezie Psychomotorická hyperaktivita Parosmie Synkopa
Poruchy oka	Méně časté	Postižení zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Porucha ucha Vertigo
	Není známo	Hluchota Nedoslýchavost Tinitus
Srdeční poruchy	Méně časté	Palpitace
	Není známo	Torsade de pointes (viz bod 4.4) Arytmie včetně ventrikulární tachykardie (viz bod 4.4) Prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu (viz bod 4.4)
Cévní poruchy	Méně časté	Návaly horka
	Není známo	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Dyspnoe Respirační porucha Epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem
	Časté	Zvracení Bolest břicha Nauzea
	Méně časté	Gastritida

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
		Zácpa Dyspepsie Dysfagie Břišní distenze Sucho v ústech Vřed v ústech Hypersekrece slin Řihání Flatulence
	Není známo	Pankreatitida Pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4) Změna barvy jazyka
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Zvýšená aspartátaminotransferáza Zvýšená alaninaminotransferáza Zvýšený bilirubin v krvi Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi
	Vzácné	Abnormální jaterní funkce Cholestatický ikterus
	Není známo	Selhání jater (viz bod 4.4) Fulminantní hepatitida Jaterní nekróza
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Vyrážka Pruritus Kopřivka Dermatitida Suchá kůže Hyperhidróza
	Vzácné	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) Fotosenzitivní reakce
	Není známo	Toxická epidermální nekrolýza Stevensův-Johnsonův syndrom Erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	Osteoartritida Myalgie Bolest zad Bolest krku
	Není známo	Artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Dysurie Renální bolest

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
		Zvýšená močovina v krvi Zvýšený kreatinin v krvi
	Není známo	Akutní poškození ledvin Tubulointersticiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Intermenstruační krvácení Testikulární porucha
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Edém Astenie Malátnost Únava Edém obličeje Bolest na hrudi Pyrexie Bolest Periferní otok
Vyšetření	Časté	Snížená hladina bikarbonátu
	Méně časté	Abnormální hladina draslíku v krvi Zvýšené chloridy v krvi Zvýšená glykemie Zvýšená hladina bikarbonátu v krvi Abnormální hladina sodíku v krvi
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté	Komplikace po výkonu

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

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

Léčba

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

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

Mechanismy rezistence

Rezistence k azithromycinu může být založena na následujících mechanismech:

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

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

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

Kritéria interpretace testování citlivosti

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

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

Prevalence získané rezistence

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

Tabulka 4: Prevalence získané rezistence

Běžně citlivé druhy
<i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i> [°] <i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Jiné mikroorganismy</i>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°] <i>Chlamydia trachomatis</i> [°] <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence
<i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺ <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus hominis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
<i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Přirozeně rezistentní organismy
<i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i>
<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp.

[°] V době vydání tabulek nebyly k dispozici žádné aktualizované údaje. Primární literatura, vědecká standardní literatura a terapeutická doporučení předpokládají citlivost.

⁺ Nejméně jeden region vykazuje u bakterie *Staphylococcus aureus* rezistentní k meticilinu vyšší míru rezistence než 50 %.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Nejvyšší sérové koncentrace (C_{max}) azithromycinu po podání 500 mg ve formě perorální suspenze (40 mg/ml), 1 000 mg ve formě prášku pro perorální suspenzi, 500 mg (2x 250 mg) ve formě tablet a 1 000 mg (4x 250 mg) ve formě tobolek u zdravých dobrovolníků nalačno byly 0,29; 0,75; 0,34 resp. 1,07 mg/l. Doba do dosažení maximální plazmatické koncentrace (t_{max}) azithromycinu po perorálním podání se pohybuje od 2 do 3 hodin. Průměrná absolutní biologická dostupnost u zdravých dobrovolníků po podání 500 mg azithromycinu ve formě perorální suspenze a 1 000 mg ve formě prášku pro perorální suspenzi v sáčku nalačno byla 37 %, resp. 44 %.

Vliv jídla na relativní perorální biologickou dostupnost azithromycinu je závislý na lékové formě. Po podání 500 mg ve formě perorální suspenze (40 mg/ml), 1 000 mg ve formě prášku pro perorální suspenzi a 500 mg perorální dávky azithromycinu v tabletách (2x 250 mg) bylo dosaženo podobné expozice při jídle s vysokým obsahem tuku oproti stavu nalačno. Po podání jednorázové dávky 500 mg (2x 250 mg) ve formě tobolek s jídlem s vysokým obsahem tuku oproti stavu nalačno byl průměrný poměr C_{max} a AUC_{0-24} o 52 %, resp. 43 % nižší.

V tabulce 5 jsou uvedeny průměrné farmakokinetické parametry (SD) u dospělých zdravých dobrovolníků po podávání tablet a tobolek podle obvyklých režimů dávání.

Tabulka 5: AUC₀₋₂₄ a C_{max} azithromycinu pro 3denní a 5denní režim v poslední den dávání

Režim dávání, léková forma	AUC ₀₋₂₄ (µg•h/ml)	C _{max} (µg/ml)
3denní režim (500 mg denně), tableta	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
5denní režim (500 mg 1. den, 250 mg 2. až 5. den), tableta	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
5denní režim (500 mg 1. den, 250 mg 2. až 5. den), tobolka	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Distribuce

Azithromycin je široce a rychle distribuován z plazmy do extravaskulárního kompartmentu včetně tkání, jako jsou tonzily, plíce a tkáň pohlavních orgánů, a také do intracelulárního kompartmentu, zejména do polymorfonukleárních leukocytů, makrofágů a monocytů. Farmakokinetické studie prokázaly výrazně vyšší koncentrace azithromycinu v určitých tkáních (až 50násobek maximální koncentrace pozorované v plazmě). To naznačuje rozsáhlou vazbu distribučním objemem v ustáleném stavu v rozmezí od 23 do 31 l/kg. Fáze redistribuce z intracelulárního do extracelulárního kompartmentu a do plazmy může vést k dlouhodobě nízkým koncentracím po ukončení léčby. Azithromycin vykazuje nízkou vazbu na plazmatické bílkoviny, především na alfa-1-kyselý glykoprotein; ta se snižuje se zvyšující se koncentrací antibiotika: 50%, 23% a 7% vazba na bílkoviny při koncentracích 0,05, 0,1 a 1 mg/l.

Biotransformace

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

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

Eliminace

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

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

Linearita/nelinearita

Po perorálním podání lékové formy s okamžitým uvolňováním byla prokázána úměrná závislost dávky na AUC₀₋₂₄ a C_{max} v rozmezí 250 mg až 1 000 mg.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

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

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

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

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Farmakokinetika azithromycinu ve formě perorální suspenze byla sledována u 14 dětí a dospívajících ve věku 6 až 15 let s faryngitidou a u 7 dětí ve věku 1 rok až 5 let se zánětem středního ucha. V těchto dvou studiích byl azithromycin podáván formou perorální suspenze v dávce 10 mg/kg 1. den a následně 5 mg/kg 2. až 5. den. Po 5 dnech léčby byly průměrné hodnoty AUC_{0-24} 3,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, resp. 1,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Průměrná hodnota C_{max} byla 0,38 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a odpovídající průměrná hodnota T_{max} byla 2,4 hodin u dětí ve věku 6 až 15 let a 0,22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a 1,9 hodin u dětí ve věku 1 až 5 let. Průměrné hodnoty C_{max} a AUC_{0-24} jsou 1,7krát vyšší u dětí a dospívajících ve věku 6 až 15 let než u dětí ve věku 1 rok až 4 roky.

U 16 dětí ve věku od 6 měsíců do 10 let s bakteriálními infekcemi byla rovněž hodnocena farmakokinetika azithromycinu podávaného po dobu 3 dnů v perorální suspenzi v dávce 10 mg/kg denně. Průměrná hodnota AUC_{0-24} u 7 dětí ve věku 2 až 4 roky byla 2,90 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, zatímco u 8 dětí ve věku 5 až 10 let byla tato hodnota 2,08 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. U jednoho dítěte ve věkové skupině od 6 měsíců do 2 let byla zaznamenána nízká hodnota AUC_{0-24} 0,74 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Farmakokinetika jednorázové dávky azithromycinu u pediatrických pacientů, jimž byla podána dávka 30 mg/kg, nebyla zkoumána.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza
Předbobtnalý škrob
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Natrium-lauryl-sulfát
Magnesium-stearát

Potahová vrstva 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:

250mg potahované tablety:

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

500mg 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 ČÍSLO/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

27. 2. 2026