

Neregistrovaný léčivý přípravek

Použití je povoleno Ministerstvem zdravotnictví podle § 8, odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, rozhodnutím MZDR 1567/2023-2/OLZP ze dne 24. ledna 2023.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AZITROMICINA Bluepharma 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg azithromycinu (ve formě dihydrátu azithromycinu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 3 mg laktózy a 0,37 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Azithromycin je indikován k léčbě infekcí způsobených citlivými mikroorganismy:

Infekce dolních cest dýchacích včetně bronchitidy a pneumonie, infekce kůže a měkkých tkání, akutní otitis media a infekce horních cest dýchacích včetně sinusitidy a faryngitidy/tonzilitidy. (Penicilin je obvyklým lékem volby k léčbě infekce bakterií *Streptococcus pyogenes*, včetně profylaxe revmatické horečky. Azithromycin je obecně účinný při eradikaci streptokoků z orofaryngu, v současné době však nejsou k dispozici údaje, které by prokázaly účinnost azithromycinu v následné prevenci revmatické horečky).

Pohlavně přenosné choroby: Azithromycin je indikován pro tento typ nekomplikované infekce způsobené bakteriemi *Chlamydia trachomatis* a *Neisseria gonorrhoeae*, nemultirezistentní, u mužů a žen; je třeba vyloučit souběžné infekce způsobené bakterií *Treponema pallidum*.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Azithromycin má být podáván v jedné denní dávce.

Doporučené dávkování a délka léčby v závislosti na infekci jsou následující:

Dospělí (včetně starších pacientů)

K léčbě pohlavně přenosných chorob způsobených bakterií *Chlamydia trachomatis* nebo citlivými druhy *Neisseria gonorrhoeae* se podává 1 000 mg v jedné perorální dávce. U infekcí vyvolaných citlivými druhy bakterie *Neisseria gonorrhoeae* je doporučená dávka 1 000 mg nebo 2 000 mg azithromycinu v kombinaci s 250 mg a 500 mg ceftriaxonu s ohledem na místní léčebné postupy a doporučení. U pacientů alergických na penicilin a/nebo cefalosporiny se mají předepisující lékaři řídit místními léčebnými postupy a doporučeními.

Při léčbě všech ostatních indikací je celková dávka 1 500 mg, užívá se jednotlivá dávka 500 mg denně po dobu tří po sobě jdoucích dnů.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu > 40 ml/min) není nutné upravovat dávku, použije se stejné dávkovací schéma jako u pacientů s normální funkcí ledvin. Nejsou k dispozici žádné údaje o použití azithromycinu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutné upravovat dávku, přičemž se použije stejné dávkovací schéma jako u pacientů s normální funkcí jater. U pacientů s významnými změnami jaterních funkcí má být azithromycin používán s opatrností (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Azithromycin ve formě 500mg tablet má být podáván pouze dětem a dospívajícím s tělesnou hmotností vyšší než 45 kg při dodržení doporučeného dávkovacího schématu pro dospělé.

Při akutním zánětu středního ucha a streptokokové faryngitidě u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 45 kg je dávkování 500mg tablety azithromycinu následující: celková dávka je 1 500 mg, užívá se jednotlivá dávka 500 mg (1 tableta) denně po dobu tří po sobě jdoucích dnů.

V případě streptokokové faryngitidy u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 45 kg nemá být překročena denní dávka 500 mg (1 tableta).

Způsob podání

Potahované tablety přípravku Azitromicina Bluepharma lze užívat s jídlem.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na azithromycin, erythromycin nebo na jakékoli jiné makrolidové nebo ketolidové antibiotikum 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 vzácně hlášeny závažné alergické reakce včetně angioedému a anafylaxe (zřídka fatální) a kožní reakce včetně akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP). Některé z těchto reakcí na azithromycin vedly k rekurentní symptomatologii a vyžadovaly dlouhé období pozorování a léčby.

Hepatotoxicita

Vzhledem k tomu, že játra jsou hlavní cestou eliminace azithromycinu, je třeba zvážit jeho použití u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U azithromycinu byly hlášeny případy fulminantní hepatitidy, která může vést k život ohrožujícímu selhání jater (viz bod 4.8). Někteří pacienti mohli mít již existující onemocnění jater nebo mohli užívat jiné hepatotoxické léky.

V případě známek a příznaků jaterní dysfunkce, jako je rychlý rozvoj astenie spojené se žloutenkou, tmavou močí, sklonem ke krvácení nebo jaterní encefalopatii, mají být okamžitě provedeny jaterní testy/analýzy. Podávání azithromycinu má být přerušeno v případě nástupu jaterní dysfunkce.

Námelové alkaloidy

U pacientů léčených námelovými alkaloidy vyvolalo současné podávání některých makrolidových antibiotik nástup ergotismu. Neexistují žádné údaje o možnosti interakce mezi ergotaminem a azithromycinem. Vzhledem k teoretické možnosti ergotismu však námelové deriváty a azithromycin nemají být podávány současně.

Jako u každého antibiotika se doporučuje sledovat, zda se neobjeví známky superinfekce necitlivými organismy, včetně plísní.

Některé kmeny bakterie *Neisseria gonorrhoeae* vykazují rezistenci k azithromycinu. Je třeba vzít v úvahu národní postupy a doporučení týkající se vhodného výběru antibiotik.

Průjem spojený s bakterií *Clostridium difficile*

Průjem související s bakterií *Clostridium difficile* (pseudomembranózní kolitida) byl hlášen při užívání téměř všech antibiotik, včetně azithromycinu, závažnost průjmu se může pohybovat od mírného průjmu až po fatální kolitidu. Léčba antibiotiky mění normální flóru tlustého střeva, což umožňuje přerůstání bakterie *C. difficile*.

C. difficile produkuje toxiny A a B, které přispívají k rozvoji pseudomembranózní kolitidy. Kmeny bakterie *C. difficile* produkující hypertoxin způsobují zvýšenou morbiditu a mortalitu, protože tyto infekce mohou být rezistentní k antimikrobiální léčbě, může být nutná kolektomie.

Diagnózu pseudomembranózní kolitida je třeba zvážit u všech pacientů, u kterých se po podání antibiotik objeví průjem. Je třeba pečlivě přezkoumat klinickou anamnézu, protože případy pseudomembranózní kolitidy byly hlášeny 2 měsíce po podání antibiotik.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 10 ml/min) bylo pozorováno 33% zvýšení systémové expozice azithromycinu (viz bod 5.2).

Prodloužení intervalu QT

Při léčbě makrolidy, včetně azithromycinu, bylo pozorováno prodloužení srdeční repolarizace a intervalu QT, což bylo spojováno s rizikem rozvoje srdeční arytmie a torsades de pointes (viz bod 4.8).

Vzhledem k tomu, že následující stavy mohou vést ke zvýšenému riziku ventrikulárních arytmí (včetně torsade de pointes), které mohou být fatální, má být azithromycin používán s opatrností u pacientů s probíhajícími proarytmogenními stavy (zejména u žen a starších pacientů), jako jsou pacienti:

- s vrozeným nebo zdokumentovaným prodloužením intervalu QT
- v současné době léčeni 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, antidepressiva, jako je citalopram a fluorochinolony, jako je moxifloxacin a levofloxacin
- s poruchou rovnováhy elektrolytů, zejména v případech hypokalemie a hypomagnesemie
- s klinicky významnou bradykardií, srdeční arytmí nebo závažným srdečním selháním.

U pacientů léčených azithromycinem byly hlášeny exacerbace příznaků myasthenia gravis a nově vzniklý nástup myastenického syndromu (viz bod 4.8).

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost v prevenci a léčbě infekcí způsobených komplexem *Mycobacterium Avium* (MAC) nebyly u dětí stanoveny.

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu

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

Tento léčivý přípravek obsahuje sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antacida: ve farmakokinetické studii zkoumající účinky současného podávání antacid a azithromycinu nebyl pozorován žádný vliv na celkovou biologickou dostupnost, bylo však pozorováno snížení maximálních sérových koncentrací přibližně o 25 %. U pacientů léčených azithromycinem a antacidy se nemají tyto dva léky podávat současně.

Cetirizin: u zdravých dobrovolníků nevedlo současné podávání azithromycinu v 5denní léčebné kúře s 20 mg cetirizinu v ustáleném stavu k farmakokinetickým interakcím nebo významným změnám intervalu QT.

Didanosin: současné podávání denní dávky 1 200 mg azithromycinu s didanosinem u šesti HIV pozitivních pacientů zřejmě neovlivnilo farmakokinetiku didanosinu v ustáleném stavu ve srovnání s placebem.

Digoxin a kolchicin: existují zprávy, že současné podávání makrolidových antibiotik, včetně azithromycinu, se substráty P-glykoproteinu, jako je digoxin a kolchicin, vedlo ke zvýšeným sérovým koncentracím substrátu P-glykoproteinu. Pokud jsou tedy azithromycin a substráty

P-glykoproteinu, jako je digoxin, podávány současně, je třeba vzít v úvahu možnost zvýšených sérových koncentrací digoxinu. Během léčby azithromycinem a po jejím ukončení je nutné klinické monitorování a případně i monitorování sérových koncentrací digoxinu.

Zidovudin: jednorázové dávky 1 000 mg a opakované dávky 1 200 mg nebo 600 mg azithromycinu měly malý vliv na plazmatickou farmakokinetiku nebo na vylučování zidovudinu nebo jeho glukuronidového metabolitu močí. Podávání azithromycinu však zvýšilo koncentraci fosforylovaného zidovudinu, klinicky aktivního metabolitu v mononukleárních buňkách v periferní cirkulaci. Klinický význam tohoto nálezu je nejasný, ale může být pro pacienta přínosný.

Azithromycin významně neinteraguje s jaterním systémem cytochromu P450. Předpokládá se, že nedochází ke stejným farmakokinetickým lékovým interakcím jako u erythromycinu a jiných makrolidů. K indukci jaterního cytochromu P450 nebo k jeho inaktivaci prostřednictvím komplexu cytochrom-metabolit u azithromycinu nedochází.

Ergotamin: vzhledem k teoretické možnosti ergotismu se současné užívání azithromycinu a námelových derivátů nedoporučuje (viz bod 4.4).

Farmakokinetické studie byly provedeny mezi azithromycinem a následujícími léky, o kterých je známo, že podléhají významnému metabolismu zprostředkovanému cytochromem P450.

Atorvastatin: současné podávání atorvastatinu (10 mg denně) a azithromycinu (500 mg denně) nezměnilo plazmatické koncentrace atorvastatinu (na základě studie inhibice HMG CoA-reduktázy). V období po uvedení přípravku na trh však byly u pacientů užívajících azithromycin se statiny hlášeny případy rhabdomyolýzy.

Karbamazepin: ve farmakokinetické interakční studii provedené u zdravých dobrovolníků, kteří současně užívali azithromycin, nebyly pozorovány žádné významné účinky na plazmatické koncentrace karbamazepinu nebo jeho aktivního metabolitu.

Cimetidin: ve farmakokinetické studii zkoumající účinky jednotlivé dávky cimetidinu podané 2 hodiny před azithromycinem na farmakokinetiku azithromycinu nebyly pozorovány žádné změny ve farmakokinetice azithromycinu.

Perorální antikoagulancia kumarinového typu: ve farmakokinetické interakční studii azithromycin nezměnil antikoagulační účinek jednorázové 15mg dávky warfarinu podané zdravým dobrovolníkům. V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy potencovaného antikoagulačního účinku po současném podávání azithromycinu a perorálních antikoagulancií kumarinového typu. Ačkoli nebyla prokázána příčinná souvislost, je třeba zvážit frekvenci monitorování protrombinového času, pokud je azithromycin podáván pacientům užívajícím perorální antikoagulancia kumarinového typu.

Cyklosporin: ve farmakokinetické studii provedené na zdravých dobrovolnících, ve které byl podáván azithromycin v dávce 500 mg/den perorálně po dobu 3 dnů a cyklosporin v dávce 10 mg/kg perorálně v jedné dávce, byly pozorovány významně zvýšené hodnoty C_{max} a AUC_{0-5} pro cyklosporin. V důsledku toho je třeba zvážit současné podávání těchto dvou léků. V případě nutnosti současného podávání těchto dvou léků je třeba sledovat koncentrace cyklosporinu a upravit dávku podle získaných výsledků.

Efavirenz: současné podávání jedné denní dávky 600 mg azithromycinu a 400 mg efavirenzu po dobu 7 dnů nevedlo ke klinicky významným farmakokinetickým interakcím.

Flukonazol: současné podání jedné dávky 1 200 mg azithromycinu nezměnilo farmakokinetiku jedné dávky 800 mg flukonazolu. Celková expozice a poločas azithromycinu se při současném podávání flukonazolu nezměnily, byl však pozorován klinicky nevýznamný pokles C_{\max} (18 %) azithromycinu.

Indinavir: současné podávání jedné dávky 1 200 mg azithromycinu nemělo statisticky významný vliv na farmakokinetiku indinaviru podávaného v dávce 800 mg třikrát denně po dobu 5 dnů.

Methylprednisolon: ve farmakokinetické interakční studii provedené u zdravých dobrovolníků neměl azithromycin žádný významný vliv na farmakokinetiku methylprednisolonu.

Midazolam: současné podávání azithromycinu v dávce 500 mg/den zdravým dobrovolníkům po dobu 3 dnů nezpůsobilo klinicky významné změny ve farmakokinetice a farmakodynamice jedné dávky 15 mg midazolamu.

Nelfinavir: současné podávání azithromycinu (1 200 mg) a nelfinaviru v ustáleném stavu (750 mg 3krát denně) vedlo ke zvýšení koncentrací azithromycinu. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné nežádoucí účinky a nebyla nutná žádná úprava dávky.

Rifabutin: současné podávání azithromycinu a rifabutinu nezměnilo sérové koncentrace žádného z těchto léčiv. U osob léčených současně azithromycinem a rifabutinem byla pozorována neutropenie. Přestože neutropenie byla spojena s užíváním rifabutinu, příčinná souvislost s podáním azithromycinu nebyla stanovena (viz bod 4.8).

Sildenafil: u zdravých dospělých dobrovolníků mužského pohlaví nebyl prokázán účinek azithromycinu (500 mg denně po dobu 3 dnů) na AUC a C_{\max} sildenafilu nebo jeho hlavního cirkulujícího metabolitu.

Terfenadin: farmakokinetické studie neprokázaly žádné interakce mezi azithromycinem a terfenadinem. Byly hlášeny vzácné případy, kdy nelze zcela vyloučit možnost interakce tohoto typu, avšak neexistuje žádný důkaz, že k takové interakci došlo.

Theofylin: neexistují žádné důkazy o klinicky významné farmakokinetické interakci mezi azithromycinem a theofylinem při současném podávání zdravým dobrovolníkům.

Triazolam: u 14 zdravých dobrovolníků nemělo současné podávání 500 mg azithromycinu 1. den a 250 mg 2. den s 0,125 mg triazolamu 2. den žádný významný účinek na žádný z farmakokinetických parametrů triazolamu ve srovnání s triazolamem a placebem.

Trimethoprim/sulfamethoxazol: současné podávání trimethoprimu/sulfamethoxazolu (160 mg/800 mg) po dobu 7 dnů s 1 200 mg azithromycinu 7. den nemělo žádný významný vliv na maximální koncentrace, celkovou expozici nebo vylučování trimethoprimu nebo sulfamethoxazolu močí. Sérové koncentrace azithromycinu byly podobné koncentracím pozorovaným v jiných studiích.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití azithromycinu u těhotných žen nejsou k dispozici odpovídající údaje. Ve studiích reprodukční toxicity na zvířatech bylo prokázáno, že azithromycin prochází placentou, ačkoli nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. Bezpečnost azithromycinu nebyla potvrzena s ohledem na použití léčivé látky během těhotenství. Proto má být azithromycin během těhotenství podáván pouze v případě, že přínos převáží nad riziky.

Kojení

Bylo hlášeno, že se azithromycin vylučuje do mateřského mléka, ale neexistují žádné adekvátní a dobře kontrolované klinické studie u kojících žen, které by charakterizovaly farmakokinetiku vylučování azithromycinu do mateřského mléka.

Fertilita

Ve studiích fertility provedených na potkanech bylo po podání azithromycinu pozorováno snížení míry březostí. Význam tohoto zjištění pro člověka není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neexistují žádné důkazy o tom, že by použití azithromycinu mohlo změnit schopnost pacienta řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky zjištěné z klinických studií a na základě sledování po uvedení léčivého přípravku na trh podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny kurzívou.

Skupiny popisující frekvenci výskytu 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 frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky možná nebo pravděpodobně související s azithromycinem na základě zjištění z klinických studií a sledování po uvedení léčivého přípravku na trh:

	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 $< 1/1\ 000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace			Kandidóza Vaginální infekce Pneumonie Mykotické infekce Bakteriální infekce Faryngitida Gastroenteritida		Pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4)

			Respirační infekce Rinitida Orální kandidóza		
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie Neutropenie Eozinofilie		Trombocytopenie Hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému			Angioedém Hypersenzitivita		Anafylaktická reakce (viz bod 4.4)
Poruchy metabolismu a výživy			Anorexie		
Psychiatrické poruchy			Nervozita Insomnie	Agitovanost	Agresivita Úzkost Delirium Halucinace
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy	Závratě Somnolence Dysgeuzie Parestezie		Synkopa Konvulze Hypestezie Psychomotorická hyperaktivita Anosmie Ageuzie Parosmie Myasthenia gravis (viz bod 4.4)
Poruchy oka			Porucha zraku		
Poruchy ucha a labyrintu			Porucha ucha Vertigo		Porucha sluchu včetně hluchoty a/nebo tinitu
Srdeční poruchy			Palpitace		Torsades de pointes (viz bod 4.4) Arytmie (viz bod 4.4) včetně ventrikulární tachykardie Proloužený interval QT na EKG (viz bod 4.4)
Cévní poruchy			Návaly horka		Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dyspnoe Epistaxe		
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Zvracení Bolest břicha Nauzea	Zácpa Flatulence Dyspepsie Gastritida Dysfagie Abdominální distenze Xerostomie Eruktace Ulcerace v ústech Hypersekrece slin		Pankreatitida Změna barvy jazyka

Poruchy jater a žlučových cest				Abnormální funkce jater Cholestatická žloutenka	Selhání jater (viz bod 4.4) Fulminantní hepatitida Nekróza jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Vyrážka Pruritus Kopřivka Dermatitida Xeróza Hyperhidróza	Fotosenzitivní reakce Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)	Stevensův-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza Erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Osteoartróza Myalgie Bolest zad Bolest šíje		Artralgie
Poruchy ledvin a močových cest			Dysurie Bolest ledvin		Akutní selhání ledvin Intersticiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Metroragie Onemocnění varlat		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Edém Astenie Malátnost Únava Otok obličeje Bolest na hrudi Pyrexie Bolest Periferní edém		
Vyšetření		Snížení počtu lymfocytů Zvýšení počtu eozinofilů Snížení koncentrace bikarbonátu v krvi Zvýšení počtu bazofilů Zvýšení počtu monocytů Zvýšení počtu neutrofilů	Zvýšení hodnot aspartátaminotransferázy Zvýšení hodnot alaninaminotransferázy Zvýšení bilirubinemie Zvýšení uremie Zvýšení kreatininemie Abnormální kalemie Zvýšení koncentrace alkalické fosfatázy v krvi Zvýšení koncentrace chloridů Zvýšení koncentrace glukózy Zvýšení počtu trombocytů Snížení hematokritu Zvýšení koncentrace bikarbonátu Abnormální koncentrace sodíku		
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Postprocedurální komplikace		

Nežádoucí účinky možná nebo pravděpodobně související s profylaxí a léčbou onemocnění způsobeného komplexem *Mycobacterium Avium* vyplývající ze zkušeností z klinických studií a sledování po uvedení léčivého přípravku na trh. Tyto nežádoucí účinky se liší od těch, které byly hlášeny u lékové formy s okamžitým uvolňováním nebo s prodlouženým uvolňováním, a to buď typem nebo frekvencí výskytu:

	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	
Poruchy nervového systému		Závratě Bolesti hlavy Parestezie Dysgeuzie	Hypestezie
Poruchy oka		Porucha zraku	
Poruchy ucha a labyrintu		Hluchota	Porucha sluchu Tinitus
Srdeční poruchy			Palpitace
Gastrointestinální poruchy	Průjem Bolest břicha Nauzea Flatulence Abdominální diskomfort Řídká stolice		
Poruchy jater a žlučových cest			Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Pruritus	Stevensův-Johnsonův syndrom Fotosenzitivní reakce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava	Astenie Malátnost

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Hlášené nežádoucí účinky vyskytující se při vyšších než doporučených dávkách jsou podobné těm, které byly pozorovány při normálních dávkách.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Azithromycin je první sloučeninou ze třídy antibiotik chemicky nazývaných azalidy. Chemicky je odvozen přidáním atomu dusíku do laktonového kruhu erythromycinu A. Chemický název azithromycinu je 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A. Jeho molekulová hmotnost je 749,0.

Azithromycin působí tak, že inhibuje syntézu bakteriálních proteinů vazbou na podjednotku 50S ribozomu, čímž zabraňuje translokaci peptidu.

Azithromycin se vyznačuje *in vitro* aktivitou proti širokému spektru grampozitivních a gramnegativních bakterií, jako jsou:

Grampozitivní aerobní bakterie: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (beta-hemolytické streptokoky skupiny A), *Streptococcus pneumoniae*, alfa-hemolytické viridující streptokoky a další streptokoky a *Corynebacterium diphtheriae*.

Azithromycin je zkříženě rezistentní s grampozitivními kmeny rezistentními na erythromycin, včetně *Streptococcus faecalis* (enterokoků) a většiny druhů stafylokoků rezistentních na meticilin.

Gramnegativní aerobní bakterie: *Haemophilus influenzae* a *parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter* spp., *Yersinia* spp., *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella* spp., *Pasteurella* spp., *Vibrio cholerae* a *parahaemolyticus*, *Plesiomonas shigelloides*. Aktivita proti *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Enterobacter* spp., *Aeromonas hydrophila* a *Klebsiella* spp. je proměnná a musí být provedena odpovídající stanovení citlivosti.

Proteus spp., *Serratia* spp., *Morganella* spp. a *Pseudomonas aeruginosa* jsou obvykle rezistentní.

Anaerobní bakterie: *Bacteroides fragilis* a *Bacteroides* spp., *Clostridium perfringens*, *Peptococcus* spp. a *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium necrophorum* a *Propionibacterium acnes*.

Mikroorganismy odpovědné za pohlavně přenosné choroby: Azithromycin je účinný proti *Chlamydia trachomatis* a má také dobrou účinnost proti *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* a *Haemophilus ducreyi*.

Další mikroorganismy: *Borrelia burgdorferi* (původce lymeské borreliózy), *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Campylobacter* spp. a *Listeria monocytogenes*.

Oportunní patogeny spojené s infekcemi HIV: *Mycobacterium avium* - intracelulární komplex, *Pneumocystis jirovecii* a *Toxoplasma gondii*.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: biologická dostupnost perorálně podávaného azithromycinu u lidí je přibližně 37 %. Doba k dosažení maximální plazmatické koncentrace je 2–3 hodiny.

U starších dobrovolníků (> 65 let) byly hodnoty plochy pod křivkou (AUC) plazmatických koncentrací v závislosti na čase po 5denním léčebném režimu mírně vyšší než hodnoty pozorované u mladých dobrovolníků (< 40 let), což nebylo považováno za klinicky významné. Proto není nutné doporučovat úpravu dávkování.

Distribuce: po perorálním podání lidem je azithromycin široce distribuován do celého těla.

Farmakokinetické studie prokázaly výrazně vyšší tkáňové koncentrace azithromycinu než plazmatické koncentrace (až 50násobek maximální plazmatické koncentrace), což svědčí o silné vazbě léčiva v tkáních. Koncentrace v cílových tkáních, jako jsou plíce, tonzily a prostata, překračují MIC90 běžných patogenních mikroorganismů po jednorázové dávce 500 mg. Zvýšené koncentrace azithromycinu v těchto tkáních jsou udržovány, i když koncentrace v séru nebo plazmě klesnou pod detekovatelnou úroveň.

Eliminace: plazmatický eliminační poločas odpovídá eliminačnímu poločasu ve tkáních, který činí 2–4 dny.

Po i.v. podání se přibližně 12 % dávky vyloučí v nezměněné formě močí během tří dnů, většinou během prvních 24 hodin. Velmi vysoké koncentrace nezměněného léčiva byly zaznamenány ve žluči spolu s 10 metabolity vytvořenými N- a O-demethylací, hydroxylací deosaminových a aglykonových kruhů a štěpením konjugátu kladinózy. Srovnání výsledků HPLC a mikrobiologické analýzy tkání naznačuje, že metabolity nehrají žádnou roli v mikrobiologické aktivitě azithromycinu.

Ve studiích na zvířatech byly ve fagocytech pozorovány vysoké koncentrace azithromycinu. V experimentálních modelech jsou koncentrace uvolněného azithromycinu vyšší v aktivních fagocytech než v nestimulovaných fagocytech; na zvířecích modelech to vede k uvolňování vysokých množství azithromycinu v místě infekce.

5.3 Předklinické údaje o bezpečnosti

Ve studiích na zvířatech s vysokými dávkami, ve kterých byly podávány koncentrace léčiva 40krát vyšší než koncentrace používané v klinické praxi, bylo zjištěno, že azithromycin způsobuje reverzibilní fosfolipidózu, obvykle bez znatelných toxikologických následků. Neexistují žádné důkazy, že by to mělo význam pro použití azithromycinu u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Předbobtnalý škrob

Krospovidon

Hydrogenfosforečnan vápenatý

Natrium-lauryl-sulfát

Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E 171)

Laktóza

Triacetin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr.

Velikost balení: 2 nebo 3 potahované tablety.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Nejsou žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý lék nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos, S.A.

S. Martinho do Bispo

3045-016 Coimbra

Portugalsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Balení obsahující 2 potahované tablety: Registrační číslo: 4887980

Balení obsahující 3 potahované tablety: Registrační číslo: 4888087

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. prosince 2003

10. DATUM REVIZE TEXTU

10.12.2021