

Neregistrovaný léčivý přípravek

Použití je povoleno Ministerstvem zdravotnictví podle § 8, odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, rozhodnutím MZDR 1589/2023-2/OLZP ze dne 24. ledna 2023.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TROZAMIL 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg azithromycinu (jako 524,1 mg dihydrátu azithromycinu)

Pomocné látky se známým účinkem: laktóza

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba infekcí způsobených mikroorganismy citlivými na azithromycin.

- infekce horních cest dýchacích (včetně bakteriální otitis media, sinusitidy, tonzilitidy a faryngitidy);
- infekce dolních cest dýchacích (včetně bronchitidy a pneumonie);
- stomatologické infekce;
- infekce kůže a měkkých tkání;
- negonokoková uretritida (způsobená bakterií *Chlamydia trachomatis*);
- ulcus molle (způsobený bakterií *Haemophilus ducreyi*).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

K léčbě infekcí horních a dolních cest dýchacích, infekcí kůže a měkkých tkání a stomatologických infekcí: 500 mg v jedné denní dávce po dobu tří po sobě následujících dnů.

K léčbě pohlavně přenosných chorob způsobených citlivými kmeny bakterií *Chlamydia trachomatis* nebo *Haemophilus ducreyi*: 1000 mg jednorázově perorálně.

Starší pacienti

U starších pacientů lze použít stejné dávkovací schéma jako u dospělých pacientů. Vzhledem k tomu, že starší pacienti mohou být pacienti, u nichž jsou současně přítomny jiné proarytmogenní stavy, doporučuje se zvláštní opatrnost vzhledem k riziku vzniku srdečních arytmií a torsade de pointes (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících s tělesnou hmotností 45 kg a vyšší lze použít stejné dávkování jako u dospělých (500 mg/den po dobu tří po sobě jdoucích dnů).

Maximální doporučená celková dávka pro jakoukoli pediatrickou léčbu je 1500 mg.

Způsob podání

Přípravek má být vždy podáván v jedné denní dávce.

Přípravek TROZAMIL lze užívat nalačno nebo po jídle. Příjem potravy před podáním přípravku může zmírnit případné gastrointestinální nežádoucí účinky způsobené azithromycinem.

Tablety se polykají celé.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 10 - 80 ml/min) není nutná úprava dávkování, ale u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 10 ml/min) je třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater lze použít stejné dávkování jako u pacientů s normální funkcí jater (viz body 4.4 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na azithromycin, erythromycin, jakákoli jiná makrolidová nebo ketolidová antibiotika 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 (vzácně fatální), dermatologické reakce včetně akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

Některé z těchto reakcí na azithromycin vedly k rekurenci a vyžadují delší dobu pozorování a léčby. V případě alergické reakce je třeba léčbu přerušit a zahájit vhodnou terapii. Lékaři si mají být vědomi, že po ukončení symptomatické léčby může dojít k rekurenci alergických příznaků.

Hepatotoxicita

Vzhledem k tomu, že hlavní cestou eliminace azithromycinu jsou játra, je třeba k jeho použití u pacientů s významným jaterním onemocněním přistupovat s opatrností. U azithromycinu byly hlášeny případy fulminantní hepatitidy potenciálně vedoucí k život ohrožujícímu selhání jater (viz bod 4.8).

Někteří pacienti mohou mít také již existující onemocnění jater nebo mohou být léčeni jinými hepatotoxickými léčivými přípravky.

Pokud se objeví známky a příznaky poruchy funkce jater, jako je rychle nastupující astenie spojená se žloutenkou, tmavá moč, sklon ke krvácení nebo jaterní encefalopatie, je třeba okamžitě provést testy jaterních funkcí/diagnostické vyšetření. Pokud se objeví porucha jaterních funkcí, musí být podávání azithromycinu přerušeno.

Námelové alkaloidy

U pacientů léčených námelovými alkaloidy vedlo současné podávání s makrolidy k vyvolání ergotismu. V současné době nejsou k dispozici žádné údaje o možnosti interakce mezi ergotaminem a azithromycinem. Vzhledem k teoretické možnosti ergotismu se však azithromycin a ergotamin nemají podávat současně.

Průjem vyvolaný bakterií *Clostridium difficile* (CDAD)

Stejně jako u jiných antibiotik se doporučuje zvláštní pozornost věnovat známkám superinfekce necitlivými mikroorganismy včetně hub.

Při používání téměř všech antibiotik, včetně azithromycinu, byly hlášeny případy průjmu vyvolaného bakterií *Clostridium difficile* (CDAD), jehož závažnost se může lišit od mírného průjmu až po fatální kolitidu. Léčba antibiotiky mění normální flóru tlustého střeva a vede k přerůstání bakterie *C. difficile*.

C. difficile produkuje toxiny A a B, které přispívají ke vzniku průjmu (CDAD). Kmeny bakterie *C. difficile*, produkující hypertoxin způsobují zvýšenou morbiditu a mortalitu, protože tyto infekce jsou obvykle refrakterní k antibakteriální léčbě a mohou vyžadovat kolektomii. U všech pacientů s průjmem po léčbě antibiotiky je třeba zvážit možnost průjmu způsobeného bakterií *C. difficile* (CDAD). Pečlivá anamnéza je nezbytná také proto, že případy průjmu vyvolaného bakterií *C. difficile* (CDAD) byly hlášeny i více než dva měsíce po podání antibiotik.

V případě pohlavně přenosných infekcí je třeba vyloučit souběžnou infekci bakterií *Treponema pallidum*.

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

Prodloužení QT intervalu

Při léčbě jinými makrolidy včetně azithromycinu bylo pozorováno prodloužení srdeční repolarizace a QT intervalu s rizikem vzniku srdeční arytmie a torsades de pointes (viz bod 4.8). Vzhledem k tomu, že následující situace mohou vést ke zvýšenému riziku komorových arytmií (včetně torsades de pointes), které mohou vést až k zástavě srdce, má být azithromycin používán s opatrností u pacientů s proarytmogenními stavy (zejména u žen a starších pacientů), jako jsou pacienti:

- s vrozeným nebo prokázaným prodloužením QT intervalu;
- při léčbě jinými léčivými látkami, které prodlužují QT interval, jako jsou antiarytmika třídy IA (chinidin a prokainamid) a třídy III (dofetilid, amiodaron a sotalol), cisaprid a terfenadin; antipsychotika, jako je pimozid, antidepresiva, jako je citalopram, fluorochinolony, jako je moxifloxacin a levofloxacin, a antirevmatika, jako je hydroxychlorochin.
- s poruchou rovnováhy elektrolytů, zejména v případech hypokalemie a hypomagnesemie.
- s klinicky významnou bradykardií, srdeční arytmií nebo závažným srdečním selháním.

U pacientů užívajících azithromycin byla hlášena exacerbace příznaků onemocnění myasthenia gravis a nový nástup myastenického syndromu (viz bod 4.8).

Bezpečnost a účinnost intravenózně podávaného azithromycinu při léčbě infekcí u dětí nebyly stanoveny.

Bezpečnost a účinnost k prevenci nebo léčbě infekce komplexem *Mycobacterium Avium* u dětí nebyly stanoveny.

Pomocné látky se známým účinkem

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 tabletě, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antacida

Ve farmakokinetické studii účinků současného podávání antacid a azithromycinu nebyl zjištěn žádný vliv na biologickou dostupnost azithromycinu, ačkoli bylo pozorováno snížení maximálních sérových koncentrací přibližně o 25 %. Proto nemají pacienti užívající azithromycin a antacida užívat oba léky současně.

Cetirizin

U zdravých dobrovolníků se při současném podávání 5denního režimu azithromycinu a 20 mg cetirizinu v ustáleném stavu neprokázaly žádné farmakokinetické interakce ani významné změny QT intervalu.

Didanosin

Současné podávání azithromycinu v dávce 1200 mg/den a didanosinu v dávce 400 mg/den u 6 HIV pozitivních pacientů nemělo žádný vliv na farmakokinetiku didanosinu v ustáleném stavu ve srovnání s placebem.

Digoxin a kolchicin (P-gp substráty)

Některá makrolidová antibiotika mohou u některých pacientů narušit mikrobiální metabolismus digoxinu ve střevě. Bylo hlášeno, že současné podávání makrolidových antibiotik, včetně azithromycinu, se substráty P-glykoproteinu, jako je digoxin a kolchicin, zvyšuje sérové hladiny substrátu. Pokud se tedy azithromycin a substrát P-glykoproteinu, jako je digoxin, podávají současně, je třeba vzít v úvahu možnost zvýšených sérových koncentrací substrátu.

Zidovudin

Podávání jednorázových dávek 1000 mg a opakovaných dávek 1200 mg nebo 600 mg azithromycinu mělo malý vliv na plazmatickou farmakokinetiku nebo vylučování zidovudinu nebo jeho glukuronidového metabolitu močí. Podávání azithromycinu však vedlo ke zvýšení koncentrací fosforylovaného zidovudinu, klinicky aktivního metabolitu zidovudinu, v periferních mononukleárních buňkách. Klinický význam tohoto nálezu je nejasný, ale přesto může být pro pacienta přínosem.

Azithromycin významně neinteraguje s jaterním systémem cytochromu P450. Nepředpokládá se, že by se podílel na farmakokinetických interakcích, jako je tomu u erythromycinu a jiných makrolidů. Azithromycin ve skutečnosti neindukuje ani neaktivuje jaterní cytochrom P450 prostřednictvím komplexu metabolitů cytochromu.

Ergotamin

Vzhledem k možnému výskytu ergotismu se současné používání azithromycinu a námelových derivátů nedoporučuje (viz bod 4.4).

Byly provedeny farmakokinetické studie mezi azithromycinem a následujícími léčivy, u nichž je známa významná metabolická aktivita zprostředkovaná cytochromem P450.

Atorvastatin

Současné podávání atorvastatinu (10 mg/den) a azithromycinu (500 mg/den) nezměnilo plazmatickou koncentraci atorvastatinu (na základě testů inhibice HMG CoA-reduktázy). Nicméně po uvedení azithromycinu na trh byly hlášeny případy rhabdomyolýzy u pacientů léčených azithromycinem a statiny.

Karbamazepin

V interakční studii u zdravých dobrovolníků nebyl u pacientů současně užívajících azithromycin pozorován žádný významný vliv na plazmatické hladiny karbamazepinu nebo jeho aktivního metabolitu.

Cimetidin

Ve farmakokinetické studii provedené za účelem posouzení účinků jednorázové dávky cimetidinu podané 2 hodiny před azithromycinem nebyly pozorovány žádné změny farmakokinetiky azithromycinu.

Kumarinová perorální antikoagulancia

Ve farmakokinetické interakční studii u zdravých dobrovolníků bylo zjištěno, že azithromycin nemění antikoagulační účinek jednorázové dávky 15 mg warfarinu.

V postmarketingových hlášeních byly hlášeny případy potencovaného antikoagulačního účinku po současném podávání azithromycinu a perorálních antikoagulancií kumarinového typu. Ačkoli příčinná souvislost nebyla prokázána, doporučuje se přehodnotit frekvenci monitorování protrombinového času, pokud je azithromycin podáván pacientům, kteří dostávají antikoagulancia kumarinového typu.

Pokud jde o souběžné užívání azithromycinu a jiných léků působících na srážlivost, nebyly provedeny žádné specifické interakční studie, proto se doporučuje pečlivě sledování pacientů užívajících tyto léky v kombinaci.

Cyklosporin

Ve farmakokinetické studii provedené u zdravých dobrovolníků, kterým byla podávána perorální dávka 500 mg azithromycinu po dobu 3 dnů a následně jednorázová perorální dávka cyklosporinu 10 mg/kg, bylo zjištěno významné zvýšení hodnot C_{max} a AUC_{0-5} cyklosporinu. Proto je třeba při jakémkoli souběžném podávání těchto dvou léků postupovat s opatrností. Pokud je souběžné podávání obou léčivých látek nezbytně nutné, je třeba pečlivě monitorovat hladiny cyklosporinu a podle toho upravit dávkování cyklosporinu.

Efavirenz

Současné podávání jedné denní dávky azithromycinu (600 mg) a efavirenzu (400 mg) po dobu 7 dnů nevedlo ke klinicky významným farmakokinetickým interakcím.

Flukonazol

Současné podání jednorázové dávky azithromycinu (1200 mg) nezměnilo farmakokinetiku jednorázové dávky flukonazolu (800 mg). Celková expozice a poločas azithromycinu nebyly současným podáváním flukonazolu ovlivněny, přičemž byl pozorován klinicky nevýznamný pokles C_{\max} (18 %).

Indinavir

Současné podávání jednorázové dávky azithromycinu (1200 mg) nemělo statisticky významný vliv na farmakokinetiku indinaviru podávaného třikrát denně po dobu 5 dnů v dávkách 800 mg.

Methylprednisolon

Farmakokinetická studie provedená u zdravých dobrovolníků ukázala, že azithromycin významně neovlivňuje farmakokinetiku methylprednisolonu.

Midazolam

U zdravých dobrovolníků nevedlo souběžné podávání azithromycinu v dávce 500 mg/den po dobu 3 dnů ke klinicky významným změnám farmakokinetiky a farmakodynamiky jednorázové dávky midazolamu 15 mg.

Nelfinavir

Současné podávání azithromycinu (1200 mg) a nelfinaviru v ustáleném stavu (750 mg třikrát denně) vedlo ke zvýšení koncentrací azithromycinu.

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné nežádoucí účinky a není nutná úprava dávkování.

Rifabutin

Současné podávání azithromycinu a rifabutinu nemění sérové koncentrace obou léčivých látek.

U některých pacientů užívajících oba léky současně byly pozorovány případy neutropenie; ačkoli je známo, že rifabutin způsobuje neutropenii, nebylo možné prokázat příčinnou souvislost mezi těmito případy neutropenie a kombinací rifabutinu a azithromycinu (viz bod 4.8).

Sildenafil

U zdravých dobrovolníků mužského pohlaví nebyl pozorován žádný vliv azithromycinu (500 mg/den po dobu tří dnů) na AUC a C_{\max} sildenafilu ani jeho hlavního cirkulujícího metabolitu.

Terfenadin

Farmakokinetické studie neprokázaly žádné interakce mezi azithromycinem a terfenadinem.

Byly zaznamenány ojedinělé případy, kdy nebylo možné zcela vyloučit možnost takové interakce; neexistuje však žádný vědecký důkaz, že k interakci došlo.

Theofylin

Současné podávání azithromycinu a theofylinu zdravým dobrovolníkům neodhalilo klinicky významnou interakci mezi oběma léčivy.

Triazolam

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

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Po sedmidenním souběžném podávání trimethoprimu/sulfamethoxazolu (160 mg/800 mg) a 1200 mg azithromycinu 7. den nebyl zjištěn žádný významný vliv na maximální koncentrace, celkovou expozici ani vylučování trimethoprimu nebo sulfamethoxazolu močí. Sérové koncentrace azithromycinu byly podobné koncentracím zjištěným v jiných studiích.

Hydroxychlorochin

Azithromycin musí být užíván s opatrností u pacientů užívajících léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval a mohou vyvolat srdeční arytmii, např. hydroxychlorochin.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné adekvátní údaje o použití azithromycinu u těhotných žen. Ve studiích reprodukční toxicity na zvířatech bylo prokázáno, že azithromycin prochází placentou, ale nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. Bezpečnost užívání azithromycinu během těhotenství nebyla potvrzena. Vzhledem k tomu, že reprodukční studie na zvířatech nejsou vždy prediktivní pro reakci u lidí, má být azithromycin během těhotenství používán pouze v případě, že přínosy převažují nad riziky.

Kojení

Azithromycin se 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. Vzhledem k tomu, že se mnoho léčivých látek vylučuje do mateřského mléka, nemá být azithromycin používán u žen v období kojení s výjimkou případů, kdy podle úsudku lékaře potenciální přínosy ospravedlňují potenciální riziko pro kojence.

Fertilita

Ve studiích fertility provedených na potkanech byla po podání azithromycinu zaznamenána snížená míra březosti. Význam tohoto zjištění u lidí není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neexistují žádné důkazy o tom, že by azithromycin mohl ovlivnit schopnost řídit vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky zjištěné během provádění klinických studií a v rámci postmarketingových zkušeností jsou uvedeny v následující tabulce podle tříd orgánových systémů a frekvence podle MedDRA (MedDRA SOCs).

Nežádoucí účinky zjištěné během postmarketingových zkušeností jsou uvedeny kurzívou. Frekvence je definována pomocí následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v sestupném pořadí podle závažnosti.

Nežádoucí účinky s možnou nebo pravděpodobnou souvislostí s azithromycinem na základě výsledků klinických studií a zkušeností po uvedení na trh.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až <1/1 000)	Není známo
Infekce a infestace			Kandidóza, vaginální infekce, pneumonie, mykotické infekce, bakteriální infekce, faryngitida, gastroenteritida, respirační onemocnění, rinitida, orální kandidóza		Pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4)
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie, neutropenie, eozinofilie		Trombocytopenie, hemolytická anemie
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, křeče, hypestezie, psychomotorická hyperaktivita, anosmie, ageuzie, parosmie, myasthenia gravis (viz bod 4.4)
Poruchy oka			Postižení zraku		
Poruchy ucha a labyrintu			Porucha ucha, vertigo,		porucha sluchu včetně hluchoty a /nebo tinitu

Srdeční poruchy			Palpitace		Torsade de pointes (viz bod 4.4), arytmie (viz bod 4.4) včetně ventrikulární tachykardie, prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu (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, sucho v ústech, eruktace, vředy v ústech, hypersalivace		Pankreatitida, zbarvení jazyka
Poruchy jater a žlučových cest				Abnormální funkce jater, cholestatická žloutenka	Jaterní selhání (které výjimečně skončilo úmrtím) (viz bod 4.4), fulminantní hepatitida, nekróza jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Kožní vyrážka, svědění, kopřivka, dermatitida, suchá kůže, 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 krku		Artralgie

Poruchy ledvin a močových cest			Dysurie, bolest ledvin		Akutní selhání ledvin, intersticiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Metroragie, testikulární poruchy		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Zánět v místě vpichu, bolest v místě vpichu*	Edém, astenie, malátnost, únava, otok obličeje, bolest na hrudi, pyrexie, bolest, periferní edém		
Vyšetření		Snížení počtu lymfocytů, zvýšení počtu eozinofilů, snížení hladiny bikarbonátů v krvi, zvýšení počtu bazofilů, zvýšení počtu monocytů, zvýšení počtu neutrofilů	Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, zvýšení hladiny močoviny v krvi, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, abnormální hladina draslíku v krvi, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení hladiny chloridů, zvýšení hladiny glukózy, zvýšení počtu trombocytů, snížení hodnoty hematokritu, zvýšení hladiny bikarbonátu, abnormální hladina sodíku		
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Postprocedurální komplikace		

*Pouze pro prášek pro infuzní roztok

Nežádoucí účinky mohou souviset nebo pravděpodobně souvisejí s profylaxí a léčbou infekce komplexem *Mycobacterium Avium* na základě výsledků klinických studií a zkušeností po uvedení přípravku na trh. Tyto nežádoucí účinky se liší od nežádoucích účinků hlášených u lékové formy s okamžitým uvolňováním nebo s prodlouženým uvolňováním ať už jde o typ nebo frekvenci:

Třídy orgánových systémů	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	Poruchy sluchu, tinitus
Srdeční poruchy			Palpitace
Gastrointestinální poruchy	Průjem, bolest břicha, nauzea, flatulence, břišní diskomfort, řídká stolice		
Poruchy jater a žlučových cest			Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka, pruritus	Stevensův-Johnsonův syndrom, fotosenzitivní reakce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		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, které se vyskytly při dávkách překračujících doporučené dávky, byly podobné těm, které byly hlášeny při běžných dávkách. V případě předávkování jsou indikována odpovídající celková symptomatická a podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci,

ATC kód: J01FA10.

Azithromycin je prvním z podtřídy makrolidových antibiotik, tzv. azalidů, a chemicky se liší od erythromycinu. Chemicky vzniká vložení atomu dusíku do laktonového kruhu erythromycinu A.

Jeho chemický název je: 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-omoerithromycin A. Jeho molekulová hmotnost je 749,0.

Azithromycin působí tak, že inhibuje syntézu bakteriálních proteinů vazbou na ribozomální podjednotky 50s, čímž zabraňuje translokaci peptidů, ale neovlivňuje syntézu nukleových kyselin. Azithromycin vykazuje *in vitro* aktivitu proti širokému spektru bakterií, včetně:

Grampozitivní aeroby: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (beta-hemolytický streptokok skupiny A), *Streptococcus pneumoniae*, alfa-hemolytické streptokoky (skupina viridujících streptokoků), jiné streptokoky a *Corynebacterium diphtheriae*. Zkříženou rezistenci k azithromycinu vykazují také grampozitivní bakterie rezistentní k erythromycinu, jako je *Streptococcus faecalis* (enterokok), a mnoho kmenů stafylokoků rezistentních k meticilinu:

Gramnegativní aeroby: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter spp.*, *Yersinia spp.*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella spp.*, *Pasteurella spp.*, *Vibrio cholerae a parahaemolyticus*, *Pleisiomonas shigelloides*.

Azithromycin vykazuje proměnlivou aktivitu proti *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Enterobacter spp.*, *Aeromonas hydrophila* a *Klebsiella spp.*

V případě infekcí těmito bakteriálními druhy mají být provedeny testy citlivosti *in vitro*. *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Morganella spp.* a *Pseudomonas aeruginosa* jsou obvykle rezistentní.

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

Mikroorganismy způsobující pohlavní choroby: *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* a *Haemophilus ducreyi*.

Další mikroorganismy: *Borrelia burgdorferi* (původce Lymeské borreliózy), *Chlamydia pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium avium*, *Campylobacter spp.* a *Listeria monocytogenes*.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Azithromycin je při žaludečním pH stabilnější než erythromycin.

U lidí se azithromycin po perorálním podání rychle a široce distribuuje do celého těla; doba potřebná k dosažení maximální plazmatické hladiny je 2 až 3 hodiny.

Distribuce

Ve studiích na zvířatech byly pozorovány vysoké koncentrace azithromycinu ve fagocytech. V experimentálních modelech se z aktivovaných fagocytů uvolňují vysoké koncentrace azithromycinu ve

srovnání s neaktivovanými fagocyty. Tento jev vede k vysokým koncentracím azithromycinu v místě infekce na zvířecím modelu.

Farmakokinetické studie u lidí prokázaly vyšší tkáňové hladiny azithromycinu než plazmatické (až padesátinásobek maximálních koncentrací pozorovaných v plazmě), což naznačuje, že léčivo je vysoce vázáno na tkáň. Koncentrace v cílových orgánech, jako jsou plíce, tonzily a prostata, překročily hodnoty MIC₉₀ pro nejběžnější patogeny po jednorázovém perorálním podání 500 mg.

Eliminace

Terminální plazmatický poločas přesně odpovídá poločasu tkáňové deplece (2 až 4 dny). Přibližně 12 % dávky EV se vyloučí močí v nezměněné formě během 3 dnů, většina během prvních 24 hodin. Biliární exkrece je hlavní cestou eliminace nezměněné formy léčiva po perorálním podání. V lidské žluči byly nalezeny velmi vysoké koncentrace nezměněné formy léčiva spolu s 10 metabolity, které vznikají N- a O-demethylací, hydroxylací desosaminu a aglykonového kruhu a štěpením konjugátů kladinózy. Studie využívající HPLC a mikrobiologické metody k hodnocení tkáňových koncentrací těchto metabolitů ukázaly, že nehrají žádnou roli v antimikrobiální aktivitě azithromycinu.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti

Studie u zdravých dobrovolníků ukázala, že po pětidenní léčbě byly hodnoty AUC mírně vyšší u starších pacientů (> 65 let) než u mladších osob (< 40 let); protože však tyto údaje nejsou klinicky významné, není nutná žádná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

Po perorálním jednorázovém podání 1 g azithromycinu nebyly u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 10 - 80 ml/min) pozorovány žádné farmakokinetické účinky. Na druhé straně byly zjištěny statisticky významné rozdíly v AUC₀₋₁₂₀ (8,8 µg/hod/ml vs. 11,7 µg/hod/ml), C_{max} (1,0 µg/ml vs. 1,6 µg/ml) a CL_r (2,3 ml/min./kg vs. 0,2 ml/min.kg) mezi skupinou s těžkou renální dysfunkcí (GFR < 10 ml/min.) a skupinou s normální renální funkcí.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (třída A) a středně těžkou (třída B) poruchou funkce jater nebyly prokázány žádné významné změny sérové farmakokinetiky azithromycinu ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater. U těchto pacientů se zřejmě zvyšuje eliminace azithromycinu močí, pravděpodobně jako kompenzace snížené jaterní clearance.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích na zvířatech provedených s dávkami 40krát vyšších, než dávky používané v klinické praxi bylo pozorováno, že azithromycin způsobuje reverzibilní fosfolipidózu, obvykle bez zjevných toxikologických následků. Ukázalo se, že tento účinek je po ukončení léčby azithromycinem reverzibilní. Význam těchto zjištění pro zvířata i lidi není znám.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMACE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety: hydrogenfosforečnan vápenatý, předbobtnalý škrob, natrium-lauryl-sulfát, sodná sůl kroskarmelózy, sodná sůl karmelózy, magnesium-stearát.

Potahová vrstva tablety: hypromelóza (E 464), oxid titaničitý (E 171), triacetin (E 1518), monohydrát laktózy.

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 blistr obsahující 3 x 500 mg potahované tablety.

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

So.Se.PHARM s.r.l.- Via dei Castelli Romani,22 - 00071 Pomezia (RM), Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

AIC: 039069012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. října 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 22. října 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU