

Příloha III

Změny příslušných oddílů informací o přípravku

Poznámka:

Tyto změny příslušných oddílů informací o přípravku jsou výsledkem referral procedury.

Informace o přípravku mohou být následně upraveny příslušnými úřady členského státu, případně ve shodě s referenčním členským státem, podle postupů stanovených v kapitole 4 hlavy III směrnice 2001/83/ES.

Změny v příslušných oddílech příbalové informace

Stávající příbalová informace má být změněna (vložením, nahrazením nebo případně vymazáním textu), aby obsazovala níže uvedené schválené znění.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

**Pevné perorální formy (potahované tablety a tvrdé tobolky)
(registrované síly: 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg)
a dispergovatelné tablety (registrované síly: 250 mg, 500 mg, 600 mg, 1 000 mg)**

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

[Tento bod má být formulován tak, jak je uvedeno níže. Indikace se mají implementovat pouze v případě, že byl přípravek pro daný zdravotní problém již schválen.

Znění týkající se následujících indikací se má odstranit v celém dokumentu:

- Gastroduodenální infekce vyvolané bakterií *Helicobacter pylori*
- Léčba (středně těžkého) *acne vulgaris*
- Prevence exacerbací eozinofilního a neozinofilního astmatu]

<Smyšlený název> 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)
- Erythema migrans (stadium časně lokalizované lymeské borreliózy)
- Periodontální abscesy a periodontitida
- Uretritida a cervicitida vyvolaná bakterií *Chlamydia trachomatis*
- Uretritida a cervicitida vyvolaná bakterií *Neisseria gonorrhoeae*, v kombinaci s další vhodnou antibakteriální látkou (např. ceftriaxonem)
- Chronická prostatitida vyvolaná bakterií *Chlamydia trachomatis*
- Chancroid
- Diseminovaná infekce komplexem *Mycobacterium avium* (DMAC) u osob s pokročilou infekcí HIV v kombinaci s ethambutolem

<Smyšlený název> je také indikován k profylaxi infekce komplexem *Mycobacterium avium* (MAC) u osob s infekcí HIV s nedostatečnou imunitní rekonstitucí.

<Smyšlený název> je indikován k léčbě dospělých pacientů s akutní exacerbací chronické bronchitidy nebo se zánětlivým onemocněním v oblasti pánve, v druhém případě vždy v kombinaci s jiným vhodným antibakteriálním přípravkem (přípravky)(např. metronidazolem).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

[Tento bod má být formulován následovně:]

Dávkování

Dospělí a dospívající s tělesnou hmotností nejméně 45 kg

Azithromycin se má podávat v jedné denní dávce.

[Doporučení pro dávkování uvedená v tabulce 1 mají být ve shodě s bodem 3 a bodem 4.1: Tabulka má obsahovat informace o dávkování pouze u schválených indikací; 5denní režim má být uveden v tabulce dávkování pouze v případě, že jej lze s přípravkem realizovat, např. 250mg tablety nebo 500mg tablety s půlicí rýhou k rozdělení tablety na stejné dávky]

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

Indikace	Dávkovací režim azithromycinu
Akutní streptokoková tonzilitida a faryngitida	500 mg/den po dobu 3 dnů nebo 500 mg 1. den, poté od 2.–5. dne 250 mg/den
Akutní bakteriální sinusitida	
Akutní bakteriální otitis media	
Akutní exacerbace chronické bronchitidy*	
Komunitní pneumonie [#]	
Akutní bakteriální infekce kůže a měkkých tkání	
Periodontální abscesy a periodontitida	1 000 mg 1. den, poté od 2.–10. dne 500 mg/den
Erythema migrans (stadium časné lokalizované lymeské borreliózy)	
Uretritida a cervicitida vyvolaná bakterií <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg v jednorázové dávce
Uretritida a cervicitida vyvolaná bakterií <i>Neisseria gonorrhoeae</i> v kombinaci s další vhodnou antibakteriální látkou (např. ceftriaxonem)	1 000 mg nebo 2 000 mg* v jednorázové dávce
Zánětlivé onemocnění v oblasti pánve v kombinaci s jinými vhodnými látkami (např. metronidazolem)* ⁺	Pouze jako přechod na perorální formu po intravenózním podání, pokud je to klinicky indikováno: 250 mg jednou denně k dokončení 7denního režimu léčby
Chronická prostatitida vyvolaná bakterií <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/den 3 po sobě následující dny v týdnu po dobu 3 týdnů (celková dávka: 4500 mg)
Chancroid	1 000 mg v jednorázové dávce
Léčba diseminované infekce komplexem <i>Mycobacterium avium</i> (DMAC) u osob s pokročilou infekcí HIV (v kombinaci s ethambutolem)	<500 mg> nebo <600 mg> jednou denně

Profylaxe infekce komplexem <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) u osob s infekcí HIV s nedostatečnou imunitní rekonstitucí	<1200 mg> nebo <1250 mg> jednou týdně
* 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 léčkové formy azithromycinu). # perorální azithromycin se nemá používat k počáteční léčbě zánětlivého onemocnění v oblasti pánve (podrobnosti jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku pro intravenózní léčkové 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 ≥ 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

[pokud je přípravek indikován k léčbě zánětlivého onemocnění v oblasti pánve u dospělých pacientů]

Bezpečnost a účinnost přípravku <Smyslený název> při léčbě dospívajících dívek se zánětlivým onemocněním v oblasti pánve nebyly stanoveny.

[pokud je přípravek indikován k léčbě akutní exacerpace chronické bronchitidy u dospělých pacientů]

Použití přípravku <Smyslený název> k léčbě akutních exacerbací chronické bronchitidy u pediatrických pacientů není relevantní.

*[pokud je přípravek indikován k léčbě a/nebo profylaxi infekcí komplexem *Mycobacterium avium*]*

Bezpečnost a účinnost používání přípravku <Smyslený název> při prevenci nebo léčbě infekcí komplexem *Mycobacterium avium* u pediatrických pacientů < 12 let nebyly stanoveny.

[Tablety/tobolky: všechny léčivé přípravky s některou z těchto léčkových forem mají obsahovat tyto informace]

K dispozici jsou jiné léčkové formy, které mohou být vhodnější k léčbě pacientů neschopných polykat <tablety/tobolky> a také pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 45 kg.

[Dispergovatelné tablety: všechny léčivé přípravky s touto lékovou formou mají obsahovat tyto informace]

K dispozici jsou i jiné léčivé přípravky se silami, které jsou vhodnější k léčbě pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 45 kg.

Způsob podání

[Pokud je jeden souhrn údajů o přípravku použit pro několik sil nebo lékových forem přípravku, mají být příslušné informace k danému přípravku zvoleny podle informací uvedených v bodě 3. Pokud je v jednom souhrnu údajů o přípravku uvedena více než jedna síla a/nebo léková forma, má být v těchto informacích místo lékové formy uváděn smyšlený název.]

[Tablety (bez půlicí rýhy)]

Perorální podání.

Tablety 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.

[Tablety (s půlicí rýhou pouze pro snazší polykání)]

Perorální podání.

Tablety se mohou užívat s jídlem nebo bez jídla. Podání bezprostředně před jídlem může zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

Tablety se mají polykat celé nebo je lze pro snazší polykání rozdělit a užívat jako jednorázovou denní dávku.

[Tablety (s půlicí rýhou k úpravě dávky)]

Perorální podání.

Tablety 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.

[Tvrdé tobolky]

Perorální podání.

Tobolky se mají polykat celé jako jednorázová denní dávka alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle.

[Dispergovatelné tablety (s údaji o kompatibilitě a objemu)]

Perorální podání.

Tableta se má dispergovat rozmícháním v dostatečném množství tekutiny (nejméně 30 ml), např. ve vodě či jablečné nebo pomerančové šťávě, až vznikne jemná suspenze, kterou je třeba ihned užít. Jakýkoli zbytek suspenze je nutno znovu rozpustit v malém objemu vody a spolknout. Suspenzi lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Podání bezprostředně před jídlem může zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

[Dispergovatelné tablety (bez údajů o kompatibilitě a objemu)]

Perorální podání.

Neporušená tableta se má dispergovat rozmícháním ve sklenici vody, až vznikne jemná suspenze, kterou je třeba ihned užít. Jakýkoli zbytek suspenze je nutno znovu rozpustit v malém objemu vody a spolknout. Suspenzi lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Podání bezprostředně před jídlem může zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

4.3 Kontraindikace

[Tento bod má být formulován následovně:]

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

[Tento bod má být formulován následovně:]

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 arytmii (včetně torsade de pointes), což může vést k srdeční zástavě, má být azithromycin používán s opatrností u pacientů s trvalým sklonem k arytmii (hlavně u žen a starších pacientů), jako jsou:

- pacienti s vrozeným nebo dokumentovaným prodloužením QT intervalu
- pacienti současně užívací 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 arytmii 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 přerušení 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 přerušení léčby 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.

<Pomocná látka (pomocné látky) se známým účinkem>

[Do tohoto bodu má být podle šablony QRD doplněno varování ohledně kterékoli pomocné látky, která by mohla způsobit nežádoucí účinky např. u pacientů se specifickými poruchami metabolismu (např. fenylketonurií, intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo deficitem sakrosidázy/izomaltázy) nebo alergiemi. Každý žadatel o registraci bude muset uvést všechny relevantní pomocné látky a související varování k jeho lékové formě (lékovým formám).]

<Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.>

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

[Tento bod má být formulován následovně:]

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), antidepresiva (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. Atorvastatin 10 mg perorálně jednou denně.	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.
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 Očekává se: ↑ 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, methylprednisolonom, 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

[Tento bod má být formulován následovně:]

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/dětí 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

[Tento bod má být formulován následovně:]

<Smyslený název> 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

[Tento bod má být formulován následovně:]

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.

[informace o nežádoucích účincích souvisejících s léčbou a/nebo profylaxí infekcí MAC mají být uvedeny pouze v případě, že je přípravek k této léčbě indikován].

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	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace			Kandidová infekce		

			Pneumonie Mykotická infekce Bakteriální infekce Vaginální infekce Faryngitida Gastroenteritida Rinitida Orální kandidóza		
Poruchy krve a lymfatického systému		Snížený počet lymfocytů Zvýšený počet eozinofilů Zvýšený počet bazofilů Zvýšený počet monocytů Zvýšený počet neutrofilů	Leukopenie Neutropenie Eozinofilie Zvýšený počet počet trombocytů Snížený hematokrit,		Trombocytopenie Hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému			Angioedém Hypersenzitivita (viz bod 4.4)		Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy			Snížená chuť k jídlu ^{#2}		
Psychiatrické poruchy			Nervozita Insomnie	Agitovanost	Úzkost Delirium Halucinace Agrese
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy	Závrať ^{#2} Dysgeuzie ^{#2} Parestezie ^{#2} Somnolence		Myasthenia gravis (viz bod 4.4) Záchvat křečí Anosmie Ageuzie Hypestezie ^{#3} Psychomotorická hyperaktivita Parosmie Synkopa
Poruchy oka			Postižení zraku ^{#2}		
Poruchy ucha a labyrintu			Porucha ucha Vertigo		Hluchota ^{#2} Nedoslýchavost ^{#3}

					Tinitus ^{#3}
Srdeční poruchy			Palpitace		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			Návaly horka		Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dyspnoe Respirační porucha Epistaxe		
Gastrointestinální poruchy	Průjem Břišní diskomfort*	Zvracení Bolest břicha ^{#1} Nauzea ^{#1}	Gastritida Zácpa Dyspepsie Dysfagie Břišní distenze Sucho v ústech Vřed v ústech Hypersekrece slin Říhání Flatulence ^{#1}		Pankreatitida Pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4) Změna barvy jazyka
Poruchy jater a žlučových cest			Hepatitida* Zvýšená aspartátaminotransferáza Zvýšená alaninaminotransferáza Zvýšený bilirubin v krvi Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Abnormální jaterní funkce Cholestatický ikterus	Selhání jater (viz bod 4.4) Fulminantní hepatitida Jaterní nekróza
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka ^{#2} Pruritus ^{#2} Kopřivka Dermatitida Suchá kůže Hyperhidróza a	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) Léková reakce s eozinofilií	Toxická epidermální nekrolýza Stevensův-Johnsonův syndrom ^{#3}

				a systémovými příznaky (DRESS) Fotosenzitivní reakce ^{#3}	Erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Osteoartritid a Myalgie Bolest zad Bolest krku		Artralgie ^{#2}
Poruchy ledvin a močových cest			Dysurie Renální bolest Zvýšená močovina v krvi Zvýšený kreatinin v krvi		Akutní poškození ledvin Tubulointerstiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Intermenstruační krvácení Testikulární porucha		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Edém Astenie Malátnost Únava ^{#2} Edém obličeje Bolest na hrudi Pyrexie Bolest Periferní otok		
Vyšetření		Snížená hladina bikarbonátu	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			Komplikace po výkonu		

* Tyto nežádoucí účinky léku (NÚ) byly pozorovány pouze při podávání azithromycinu k profylaxi a/nebo léčbě MAC.

#1 V případě MAC byla frekvence těchto NÚ „velmi časté“ ($> 1/10$).

#2 V případě MAC byla frekvence těchto NÚ „časté“ ($> 1/100$ až $< 1/10$).

#3 V případě MAC byla frekvence těchto NÚ „méně časté“ ($> 1/1\,000$ až $< 1/100$).

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

[Tento bod má být formulován následovně:]

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 medicínálního 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

[Tento bod má být formulován následovně:]

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 metylací 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 roxitromycinem. 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.

[V následující tabulce mají být uvedeny pouze druhy relevantní pro schválené indikace, např. *Borrelia burgdorferi* má být uvedena pouze v případě, že je léčivý přípravek indikován k léčbě časné lymeské borreliózy].

Tabulka 4: Prevalence získané rezistence

Běžně citlivé druhy
<i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i>
<i>Mycobacterium avium</i> komplex
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Anaerobní mikroorganismy</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
<i>Jiné mikroorganismy</i>
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (dříve <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o

<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
<i>Prevotella intermedia</i>
Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
Viridující streptokoky
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Anaerobní mikroorganismy
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Přirozeně rezistentní organismy
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobní mikroorganismy
<i>Bacteroides</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

[Tento bod má být formulován následovně:]

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 dávkování.

Tabulka 5: AUC_{0-24} a C_{max} azithromycinu pro 3denní a 5denní režim v poslední den dávkování

Režim dávkování, léková forma	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)
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, hydrolýzu 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 AUC_{0-24} 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 Puga (n = 10) a skóre B dle Childa a Puga (n = 6). Farmakokinetika azithromycinu u subjektů se skóre A a B dle Childa a Puga byla o 3 %, resp. 19 % nižší v případě hodnoty $AUC_{0-\infty}$ 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 $C_{\max}$ and 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

[Tento bod má být formulován následovně:]

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 myší, potkanů a psů, kterým byly podány vícenásobné dávky azithromycinu, však byla pozorována fosfolipidóza (intracelulární akumulace fosfolipidů). Fosfolipidóza byla v podobném rozsahu pozorována ve tkáních novorozených 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 myší 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).

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Pevné perorální formy (potahované tablety a tvrdé tobolky) (registrované síly: 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg) a dispergovatelné tablety (registrované síly: 250 mg, 500 mg, 600 mg, 1 000 mg)

1. Co je přípravek <Smyslený název> a k čemu se používá

[Tento bod má být formulován následovně:]

Přípravek <Smyslený název> obsahuje léčivou látku azithromycin. Azithromycin je antibiotikum, které patří do skupiny antibiotik známých jako makrolidy, které blokují množení citlivých bakterií.

Přípravek <Smyslený název> je určen k léčbě následujících infekcí:

Dospělí a dospívající s tělesnou hmotností 45 kg a více

- Infekce mandlí (tonzilitida) nebo krku (faryngitida) způsobené streptokokovými bakteriemi
- Bakteriální infekce vedlejších nosních dutin (sinusitida)
- Bakteriální infekce středního ucha (otitis media)
- Zápal plic (komunitní pneumonie, která nebyla získána v nemocnici)
- Bakteriální infekce kůže a měkkých tkání
- Stadium časně lokalizované lymeské borreliózy [migrující erytém (zarudnutí), způsobený především kousnutím klíštětem]
- Bakteriální infekce dásní nebo absces v dásních
- Infekce močové trubice a děložního čípku vyvolané bakterií *Chlamydia trachomatis*
- Infekce močové trubice a děložního čípku vyvolané bakterií *Neisseria gonorrhoeae*. Přípravek <Smyslený název> se má používat v kombinaci s jiným antibiotikem, které vybere lékař nebo lékárník.
- Chronický zánět prostaty vyvolaný bakterií *Chlamydia trachomatis*
- Bakteriální infekce pohlavních orgánů s bolestivými vředy (chancroid)
- Infekce vyvolané komplexem *Mycobacterium avium* (MAC) u osob s pokročilou infekcí HIV. Přípravek <Smyslený název> se má používat v kombinaci s jiným antibiotikem, které se nazývá ethambutol.

<Smyslený název> se také užívá k prevenci infekcí vyvolaných komplexem *Mycobacterium avium* (MAC) u osob s infekcí HIV.

Dospělí:

- Bakteriální infekce u pacientů s dlouhodobým zánětem plic (chronická bronchitida)
- Bakteriální infekce dělohy, vejcovodů a vaječníků (zánětlivé onemocnění v oblasti pánve) vždy v kombinaci s jiným antibiotikem (antibiotiky), které vybere lékař nebo lékárník.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <Smyslený název> užívat

[Tento bod má být formulován následovně:]

Neužívejte přípravek <Smyslený název>

- jestliže jste alergický(á) na azithromycin, erythromycin, makrolidová nebo ketolidová antibiotika nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Pokud trpíte nebo jste trpěl(a) některým z následujících stavů, poraďte se před užitím přípravku <Smyslený název> se svým lékařem nebo lékárníkem:

- srdeční problémy (např. problémy se srdečním rytmem nebo srdeční nedostatečnost) nebo nízká hladina draslíku nebo hořčíku v krvi: tyto stavy mohou přispět k závažným nežádoucím účinkům azithromycinu na srdce
- problémy s játry: lékař bude možná muset sledovat funkci jater nebo léčbu přerušit
- závažný průjem po podání jakýchkoli antibiotik

- lokální svalová slabost (myasthenia gravis), protože příznaky tohoto onemocnění se mohou během léčby zhoršit
- nebo pokud užíváte deriváty námelových alkaloidů, jako je ergotamin (používaný k léčbě migrény), protože tyto léky se nemají užívat společně s přípravkem <Smyslený název>.

Přestaňte tento přípravek užívat a okamžitě kontaktujte svého lékaře (viz také „Závažné nežádoucí účinky“ v bodě 4):

- pokud máte pocit, že se u Vás objevila alergická reakce (např. potíže s dýcháním, otok obličeje nebo hrdla, vyrážka, puchýře).
- pokud zaznamenáte kterýkoli z příznaků popsaných v bodě 4, které se týkají závažných kožních reakcí, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy, lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), které byly hlášeny v souvislosti s léčbou azithromycinem.
- pokud máte pocit, že máte při užívání přípravku <Smyslený název> abnormální srdeční tep nebo bušení srdce, závratě nebo mdloby.
- pokud se u Vás objeví příznaky jaterních problémů (např. tmavá moč, ztráta chuti k jídlu nebo zežloutnutí kůže nebo očního bělma).
- pokud se u Vás během léčby nebo po ní objeví závažný průjem. Neužívejte žádné léky k léčbě průjmu bez předchozí rady s lékařem. Pokud průjem pokračuje nebo se znovu objeví během prvních týdnů po léčbě, informujte o tom svého lékaře.

Superinfekce

Lékař Vás může sledovat, zda se u Vás neobjeví příznaky dalších bakteriálních nebo plísňových infekcí, které nelze léčit přípravkem <název přípravku> (superinfekce).

Pohlavně přenosné infekce

Lékař může provést test, aby mohl vyloučit možnou syfilidu, pohlavně přenosnou chorobu, která jinak může probíhat nepozorovaně a být diagnostikována opožděně. V případě pohlavně přenášených bakteriálních infekcí Vám lékař zajistí kontrolní laboratorní testy kvůli sledování úspěšnosti léčby.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nedoporučuje, pokud:

- *[pokud je přípravek indikován k léčbě zánětlivého onemocnění v oblasti pánve u dospělých]* je Vám méně než 18 let a bylo Vám diagnostikováno zánětlivé onemocnění v oblasti pánve
- *[je-li přípravek indikován k prevenci nebo léčbě infekcí MAC]* je Vám méně než 12 let a jste infikován(a) nebo Vám hrozí riziko infekce organismy patřícími do komplexu *Mycobacterium avium*, která obvykle postihuje osoby s HIV, které mají nízkou obranyschopnost, protože v těchto případech nebyly účinnost a bezpečnost zkoumány.

Pokud je Vaše tělesná hmotnost nižší než 45 kg, existují jiné léčivé přípravky obsahující azithromycin, jejichž užívání pro Vás může být vhodnější.

Další léčivé přípravky a přípravek <Smyslený název>

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Užívání přípravku <Smyslený název> současně s některými jinými léky může mít za následek nežádoucí účinky. Proto je obzvláště důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud užíváte některý z následujících léků:

- Atorvastatin a další léky ze skupiny statinů (ke snížení hladiny cholesterolu v krvi a prevenci srdečních onemocnění, včetně srdečního infarktu a mozkové mrtvice)
- Cyklosporin (k prevenci odmítnutí transplantovaných orgánů organismem)
- Kolchicin (k léčbě dny a familiární středomořské horečky)
- Dabigatran (k prevenci a léčbě tvorby krevních sraženin)

- Digoxin (k léčbě srdečních onemocnění)
- Warfarin nebo podobné léky používané k ředění krve.
- Léky, které mohou způsobit, že se srdeční sval stahuje a uvolňuje déle než obvykle (prodloužení QT intervalu), jako jsou např. následující:
 - chinidin, prokainamid, dofetilid, amiodaron a sotalol (k léčbě nepravidelného srdečního rytmu, včetně příliš rychlého nebo příliš pomalého srdečního rytmu – srdeční arytmie)
 - pimozid (k léčbě duševních onemocnění)
 - citalopram (k léčbě deprese)
 - moxifloxacin a levofloxacin (antibiotika)
 - cisaprid (k léčbě poruch trávicího ústrojí)
 - hydroxychlorochin nebo chlorochin (k léčbě autoimunitních onemocnění včetně revmatoidní artritidy nebo k léčbě či prevenci malárie)

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Lékař rozhodne, zda máte tento přípravek užívat během těhotenství, až poté, co se ujistí, že přínosy převažují nad možnými riziky.

Kojení

Přípravek <Smyšlený název> přechází do lidského mateřského mléka. Lékař na základě posouzení prospěšnosti kojení pro Vaše dítě a prospěšnosti léčby pro Vás rozhodne, zda máte přerušit kojení nebo léčbu přípravkem <Smyšlený název> nepodstupovat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

<Smyšlený název> má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Bylo hlášeno, že přípravek <Smyšlený název> u některých lidí způsobuje závratě, ospalost a záchvaty a také problémy se zrakem a sluchem. Tyto možné nežádoucí účinky mohou mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

<Přípravek <Smyšlený název> obsahuje {název pomocné látky/pomocných látek}>

[Do tohoto bodu má být podle šablony QRD doplněno varování ohledně pomocné látky, která by mohla způsobit nežádoucí účinky např. u pacientů s určitými poruchami metabolismu (např. fenylketonurií, intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy-galaktózy nebo deficitem sakrosidázy/izomaltázy) nebo alergie. Každý žadatel o registraci bude muset uvést každou relevantní pomocnou látku (pomocné látky) a příslušné (příslušná) varování k jeho lékové formě (lékovým formám).]

3. Jak se přípravek <Smyšlený název> užívá

[Tento bod má být formulován následovně:]

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Množství přípravku <Smyšlený název>, které musíte každý den užívat, závisí na bakteriální infekci, kterou léčíte, na konkrétním léčebném postupu, který Vám nařídil lékař nebo lékárník.

[Doporučení pro dávkování uvedená v tabulce níže mají být v souladu s indikacemi v bodě 1; 5denní režim má být uveden pouze v případě, že jej lze s přípravkem realizovat, např. 250mg tablety nebo 500mg tablety s půlicí rýhou k rozdělení tablety na stejné dávky]

Dospělí a dospívající s tělesnou hmotností nejméně 45 kg

Infekce	Průběh léčby azithromycinem
Infekce mandlí (tonzilitida) nebo krku (faryngitida) způsobené streptokokovými bakteriemi	Pro tyto infekce existuje třídní nebo pětidenní léčebný režim a množství přípravku <Smyslený název>, které je třeba užívat každý den, je pro tyto léčebné režimy popsáno níže.
Bakteriální infekce vedlejších nosních dutin (sinusitida)	<i>Třídní léčebný režim</i> 500 mg jednou denně po dobu 3 dnů.
Bakteriální infekce středního ucha (otitis media)	<i>Pětidenní léčebný režim</i> 500 mg první den léčby a poté 250 mg jednou denně po dobu následujících 4 dnů.
Bakteriální infekce u pacientů s dlouhodobým zánětem plic (chronická bronchitida)*	
Zápal plic (komunitní pneumonie, která nebyla získána v nemocnici)#	
Bakteriální infekce kůže a měkkých tkání	
Bakteriální infekce dásní (periodontitida) nebo absces v dásních (periodontální absces)	
Stadium časně lokalizované lymeské borreliózy (migrující erytém způsobený především kousnutím klíštětem)	1 000 mg první den léčby a poté 500 mg jednou denně po dobu následujících 9 dnů.
Infekce močové trubice a děložního čípku vyvolané bakterií <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg v jednorázové dávce
Infekce močové trubice a děložního čípku vyvolané bakterií <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . Přípravek <Smyslený název> se má používat v kombinaci s jiným antibiotikem, které vybere lékař nebo lékárník.	1 000 mg nebo 2 000 mg* v jednorázové dávce
Bakteriální infekce dělohy, vejcovodů a vaječníků (zánětlivé onemocnění v oblasti pánve). Přípravek <Smyslený název> se má používat v kombinaci s jiným antibiotikem, které vybere lékař nebo lékárník*#	Pouze pokud byla léčba zahájena podáním azithromycinu nitrožilně: 250 mg jednou denně k dokončení 7denního režimu léčby

Chronický zánět prostaty vyvolaný bakterií <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/den užívat 3 po sobě následující dny v týdnu po celkovou dobu 3 týdnů
Bakteriální infekce pohlavních orgánů s bolestivými vředy (chancroid)	1 000 mg v jednorázové dávce
Infekce vyvolané komplexem <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) u osob s pokročilou infekcí HIV. Přípravek <Smyslený název> se má používat v kombinaci s jiným antibiotikem, které se nazývá ethambutol.	<500 mg> nebo <600 mg> jednou denně
Prevence infekcí vyvolaných komplexem <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) u osob s infekcí HIV	<1 200 mg> nebo <1 250 mg> jednou týdně
* pouze u dospělých pacientů # u dospělých pacientů může po úvodní léčbě podané nitrožilně následovat léčba podávaná ústy	

Použití u dětí a dospívajících

Pokud je Vaše tělesná hmotnost nižší než 45 kg <nebo nejste schopni/schopna tento léčivý přípravek spolknout>, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka, protože jsou k dispozici i jiné léčivé přípravky obsahující azithromycin, které pro Vás mohou být vhodnější.

Způsob podání

[je třeba zvolit příslušné informace o přípravku]

[Tablety (bez půlicí rýhy)]

Perorální podání (podání ústy).

Přípravek <Smyslený název> se má užívat ústy v jednorázové denní dávce. Tablety se mají polykat celé s trochou vody, s jídlem nebo bez jídla. Užívání tohoto přípravku těsně před jídlem může předejít zažívacím problémům.

[Tablety (s půlicí rýhou pouze pro snazší polykání)]

Perorální podání (podání ústy).

Přípravek <Smyslený název> se má užívat ústy v jednorázové denní dávce. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety, pokud máte potíže ji polknout celou. Poloviny tablety je třeba užít bezprostředně po sobě.

Tablety se mohou užívat s jídlem nebo bez jídla. Užívání tohoto přípravku těsně před jídlem může předejít zažívacím problémům.

[Tablety (s půlicí rýhou k úpravě dávky)]

Perorální podání (podání ústy).

Přípravek <Smyslený název> se má užívat ústy v jednorázové denní dávce. Tablety se mohou užívat s jídlem nebo bez jídla. Užívání tohoto přípravku těsně před jídlem může předejít zažívacím problémům.

Tablety lze rozdělit na stejné dávky, které lze použít k úpravě dávky podle pokynů lékaře nebo lékárníka.

[Tvrdé tobolky]

Perorální podání (podání ústy).

Přípravek <Smyslený název> se má užívat ústy v jednorázové denní dávce. Tobolky se mají polykat celé s trochou vody. Tobolky se mají užívat alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle.

[Dispergovatelné tablety (s údaji o kompatibilitě a objemu)]

Perorální podání po disperzi (podání ústy po rozpuštění).

Tento léčivý přípravek se má užívat ústy v jednorázové denní dávce. Neporušenou tabletu bezprostředně před podáním rozpustíte ve sklenici přidáním přiměřeného množství (nejméně 30 ml) čisté pitné vody nebo pomerančového či jablečného džusu. Dobře promíchejte, dokud se tableta řádně nerozpustí, a poté ji spolkněte. Pokud část suspenze zůstane ve sklenici, přidejte malé množství vody, sklenici zatočte a poté zbytek suspenze spolkněte.

Suspenzi lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Užívání tohoto přípravku těsně před jídlem může předejít zažívacím problémům.

[Dispergovatelné tablety (bez údajů o kompatibilitě a objemu)]

Perorální podání po disperzi.

Tento léčivý přípravek se má užívat ústy v jednorázové denní dávce. Neporušenou tabletu bezprostředně před podáním rozpustíte ve sklenici s čistou pitnou vodou. Dobře promíchejte, dokud se tableta řádně nerozpustí, a poté ji spolkněte. Pokud část suspenze zůstane ve sklenici, přidejte malé množství vody, sklenici zatočte a poté zbytek suspenze spolkněte. Suspenzi lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Užívání tohoto přípravku těsně před jídlem může předejít zažívacím problémům.

Jestliže jste užil(a) více přípravku <Smyslený název>, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku <Smyslený název>, než jste měl(a), můžete se cítit špatně. Typickými známkami předávkování jsou zvracení, průjem, bolest břicha a pocit na zvracení. Okamžitě informujte svého lékaře nebo kontaktujte nejbližší nemocniční pohotovost.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek <Smyslený název>

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek <Smyslený název>, užíjte jej co nejdříve, pokud do plánované další dávky zbývá alespoň 12 hodin. Jestliže do další dávky zbývá méně než 12 hodin, vynechanou dávku vynechejte a vezměte si až další dávku v obvyklý čas. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek <Smyslený název>

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek <Smyslený název> příliš brzy, může se infekce vrátit. Užívejte přípravek <Smyslený název> po celou dobu léčby, a to i když se začnete cítit lépe.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

[Tento bod má být formulován následovně:]

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků, přestaňte přípravek <Smyslený název> užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc:

- náhlé sípání, potíže s dýcháním, otok očních víček, obličeje nebo rtů, vyrážka nebo svědění postihující zejména celé tělo (*anafylaktická reakce*, frekvence není známo)
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep (*srdeční arytmie nebo tachykardie torsade de pointes*, frekvence není známo)
- tmavá moč, ztráta chuti k jídlu nebo zežloutnutí kůže nebo očního bělma, což jsou příznaky poruch jater (*selhání jater nebo jaterní nekróza* (frekvence není známo), *hepatitida (zánět jater)** (méně časté: mohou postihnout až 1 osobu ze 100)).

- závažný průjem s křečemi v břiše, krvavou stolicí a/nebo horečkou může znamenat, že máte infekci tlustého střeva (*kolitidu spojenou s antibiotiky*, frekvence není známo) Neužívejte léky proti průjmu, které potlačují pohyb střev.
- zarudlé nevyvýšené terčikovitě nebo kruhové skvrny na trupu, často s puchýřem ve středu, olupování kůže, vředy v ústech, krku, na nose, genitáliích a očích. Těmto závažným kožním vyrážkám může předcházet horečka a příznaky podobné chřipce (*Stevensův-Johnsonův syndrom*[#] nebo *toxická epidermální nekrolýza*, frekvence není známo).
- rozsáhlá vyrážka, vysoká tělesná teplota a zvětšené lymfatické uzliny (*DRESS syndrom* nebo *syndrom přecitlivělosti na lék*, vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)).
- červená, šupinatá rozsáhlá vyrážka s hrbolky pod kůží a puchýři doprovázená horečkou. Příznaky se obvykle objevují při zahájení léčby (*akutní generalizovaná exantematózní pustulóza* a jsou vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)).

Jiné nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- průjem
- nepříjemné pocity v břiše*

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- bolest hlavy
- zvracení, bolest břicha[#], pocit na zvracení[#]
- změny výsledků krevních testů (*snížení počtu lymfocytů, zvýšení počtu eozinofilů, zvýšení počtu bazofilů, zvýšení počtu monocytů, zvýšení počtu neutrofilů, snížení hladiny bikarbonátu v krvi*)

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- *kvasinková infekce* – infekce úst a pochvy, další plísňové infekce
- zápal plic, bakteriální infekce hrdla, zánět trávicího ústrojí, porucha dýchání, zánět nosní sliznice, vaginální infekce
- změny počtu bílých krvinek (snížení počtu bílých krvinek, neutrofilů, eozinofilů (určitého typu bílých krvinek))
- zvýšení počtu krevních destiček
- snížení poměru objemu červených krvinek k celkovému objemu krve (*snížení hodnoty hematokritu*)
- alergické reakce, otoky rukou, nohou a obličeje (*angioedém*)
- ztráta chuti k jídlu[#]
- nervozita, poruchy spánku (*nespavost*)
- pocit závratě[#], spavost, změna vnímání chuti[#], pocit mravenčení nebo necitlivost[#]
- zhoršené vidění[#]
- onemocnění ucha
- závratě
- bušení srdce
- návaly horka
- náhlé sípání, krvácení z nosu
- zácpa, větry[#], poruchy trávení, zánět sliznice žaludku, potíže s polykáním, vyklenutí břicha, sucho v ústech, říhání, vředy v ústech, zvýšená tvorba slin
- vyrážka[#], svědění[#], kopřivka, zánět kůže, suchá kůže, abnormálně zvýšené pocení
- otok a bolest kloubů, bolest svalů, bolest zad, bolest šíje
- bolestivé močení, bolest ledvin
- nepravidelné menstruační krvácení, porucha varlat
- otoky způsobené zadržováním tekutin, zejména v obličeji, na kotnících a nohou
- slabost, únava[#], malátnost, horečka
- bolest na hrudi, bolest
- abnormální výsledky laboratorních testů (např. krevní nebo jaterní testy)

- komplikace po výkonu

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- pocit podrážděnosti
- problémy s játry, zežloutnutí kůže nebo očního bělma
- zvýšená citlivost na sluneční světlo[#]

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- snížení počtu červených krvinek v důsledku zvýšeného rozpadu krvinek, což může způsobit únavu a bledou kůži
- snížení počtu krevních destiček, které může vést ke krvácení a tvorbě modřin
- pocit zlosti, agresivity, pocit strachu a obav (*úzkost*), akutní stav zmatenosti (*delirium*),
- halucinace
- mdloby
- záchvaty křečí
- snížená citlivost na dotek, bolest a teplotu[#]
- pocit hyperaktivity
- změna čichových vjemů
- úplná ztráta chuťových vjemů
- svalová slabost (*myasthenia gravis*)
- abnormální srdeční činnost na elektrokardiogramu (EKG) (*prodloužení QT intervalu*)
- hluchota[#], zhoršení sluchu[#] nebo ušní šelest (*tinnitus*)[#]
- nízký krevní tlak
- zánět slinivky břišní způsobující silné bolesti břicha a zad (*pankreatitida*)
- změna barvy jazyka
- bolest kloubů (*artralgie*)[#]
- zánět ledvin a selhání ledvin

[informace o nežádoucích účincích souvisejících s léčbou a/nebo profylaxí infekcí MAC mají být uvedeny pouze v případě, že je přípravek pro tuto léčbu indikován].

* Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány pouze při podávání azithromycinu k prevenci a/nebo léčbě infekcí komplexem *Mycobacterium avium* (MAC) u osob s HIV s nízkou obranyschopností.

Tyto nežádoucí účinky byly častější při podávání azithromycinu k prevenci a/nebo léčbě infekcí komplexem *Mycobacterium avium* u osob s HIV s nízkou obranyschopností.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit 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

.

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Tekuté perorální formy (prášek pro perorální roztok (v lahvičce) (registrované síly: 20 mg/ml, 40 mg/ml) nebo (v sáčku) (registrované síly: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1 000 mg) nebo (granule pro perorální roztok v lahvičce) (registrovaná síla: 40 mg/ml)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

[Tento bod má být formulován tak, jak je uvedeno níže. Indikace se mají implementovat pouze v případě, že byl přípravek pro daný zdravotní problém již schválen

Znění týkající se následujících indikací se má odstranit:

- Gastroduodenální infekce vyvolané bakterií *Helicobacter pylori*
- Léčba (středně těžkého) *acne vulgaris*
- *Prevence exacerbací eozinofilního a neeozinofilního astmatu]*

<Smyslený název> je indikován k léčbě následujících infekcí (viz body 4.4 a 5.1):

Pediatřičtí pacienti ve věku od 6 měsíců a s tělesnou hmotností do 45 kg

- Akutní streptokoková tonzilitida a faryngitida
- Akutní bakteriální sinusitida
- Akutní bakteriální otitis media
- Komunitní pneumonie (CAP)
- Akutní bakteriální infekce kůže a měkkých tkání (ABSSSI)
- Erythema migrans (stadium časně lokalizované lymeské borreliózy)
- Periodontální abscesy a periodontitida

Dospělí a dospívající s tělesnou hmotností nejméně 45 kg, kteří nejsou schopni polykat pevné lékové formy:

Kromě výše uvedených indikací je tento léčivý přípravek indikován také k léčbě následujících stavů:

- Uretritida a cervicitida vyvolaná bakterií *Chlamydia trachomatis*
- Uretritida a cervicitida vyvolaná bakterií *Neisseria gonorrhoeae*, v kombinaci s další vhodnou antibakteriální látkou (např. ceftriaxonem)
- Chronická prostatitida vyvolaná bakterií *Chlamydia trachomatis*
- Chancroid
- Diseminovaná infekce komplexem *Mycobacterium avium* (DMAC) u osob s pokročilou infekcí HIV v kombinaci s ethambutolem
- Profylaxe infekce komplexem *Mycobacterium avium* (MAC) u osob s HIV s nedostatečnou imunitní rekonstitucí.
- Dospělí pacienti s akutní exacerbací chronické bronchitidy nebo se zánětlivým onemocněním v oblasti pánve, v druhém případě vždy v kombinaci s jiným vhodným antibakteriálním přípravkem (přípravky) (např. metronidazolem).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

[Tento bod má být formulován následovně:]

Dávkování

Pediatřičtí pacienti ve věku od 6 měsíců s tělesnou hmotností do 45 kg

[Prášek pro perorální suspenzi v lahvičce, 20 mg/ml a 40 mg/ml, a granule pro perorální suspenzi 40 mg/ml, níže uvedená tabulka má obsahovat pouze informace o dávkování u schválených indikací v souladu s bodem 4.1].

Azithromycin se má podávat v jednorázové denní dávce (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Doporučení ohledně dávkování pro pediatrické pacienty ve věku od 6 měsíců s tělesnou hmotností do 45 kg

Indikace	Dávkovací režim azithromycinu
Akutní bakteriální sinusitida Komunitní pneumonie Akutní bakteriální infekce kůže a měkkých tkání Periodontální abscesy a periodontitida	10 mg/kg/den po dobu 3 dnů nebo 10 mg/kg 1. den, poté od 2.–5. dne 5 mg/kg/den
Akutní bakteriální otitis media	jednorázová dávka 30 mg/kg nebo 10 mg/kg/den po dobu 3 dnů nebo 10 mg/kg 1. den, poté od 2.–5. dne 5 mg/kg/den
Akutní streptokoková tonzilitida a faryngitida	20 mg/kg/den po dobu 3 dnů nebo 12 mg/kg/den po dobu 5 dnů
Erythema migrans (stadium časné lokalizované lymeské borreliózy)	20 mg/kg jednou denně první den, poté jednorázová dávka 10 mg/kg od 2. do 10. dne
Je třeba vzít v úvahu léčebné režimy, dávky a délku léčby doporučené v aktualizovaných pokynech k léčbě jednotlivých indikací.	

#Nemá být překročena denní dávka 500 mg pro dospělé.

Objem, který je třeba podat k dosažení výše uvedených dávek, je uveden v tabulce 3.

[Prášek pro perorální suspenzi v lahvičce, 20 mg/ml; pro dávkovací zařízení s kroky po 0,5 ml]

Tabulka 3: Maximální doporučené denní dávky a související objemy perorální suspenze (20 mg/ml) pro pediatrické pacienty ve věku 6 měsíců a starší s tělesnou hmotností nižší než 45 kg

Tělesná hmotnost (kg)	Maximální denní dávka azithromycinu				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 ml (40 mg)+	3,50 ml (70 mg)	4,50 ml (90 mg)++	7,00 ml (140 mg)*	10,50 ml (210 mg)*
8	2,00 ml (40 mg)	4,00 ml (80 mg)	5,00 ml (100 mg)++	8,00 ml (160 mg)*	12,00 ml (240 mg)*
9	2,50 ml (50 mg)+	4,50 ml (90 mg)	5,50 ml (110 mg)++*	9,00 ml (180 mg)*	13,50 ml (270 mg)*
10	2,50 ml (50 mg)	5,00 ml (100 mg)	6,00 ml (120 mg)*	10,00 ml (200 mg)*	15,00 ml (300 mg)*
11	3,00 ml (60 mg)+	5,50 ml (110 mg)*	6,50 ml (130 mg)++*	11,00 ml (220 mg)*	16,50 ml (330 mg)*
12	3,00 ml (60 mg)	6,00 ml (120 mg)*	7,50 ml (150 mg)++*	12,00 ml (240 mg)*	18,00 ml (360 mg)*

13	3,50 ml (70 mg) ⁺	6,50 ml (130 mg)*	8,00 ml (160 mg) ^{++*}	13,00 ml (260 mg)*	19,50 ml (390 mg)*
14	3,50 ml (70 mg)	7,00 ml (140 mg)*	8,50 ml (170 mg) ^{++*}	14,00 ml (280 mg)*	21,00 ml (420 mg)*
15	4,00 ml (80 mg) ⁺	7,50 ml (150 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	22,50 ml (450 mg)*
16–25	5,00 ml (100 mg)	10,00 ml (200 mg)*	12,50 ml (250 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	30,00 ml (600 mg)*
26–35	7,50 ml (150 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	17,50 ml (350 mg)*	25,00 ml (500 mg)* [#]	45,00 ml (900 mg)*
36 – < 45	10,00 ml (200 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	22,50 ml (450 mg)*	25,00 ml (500 mg)* [#]	60,00 ml (1 200 mg)*

⁺Dávka 5 mg/kg: doporučené dávky jsou 1,75 ml (35 mg); 2,25 ml (45 mg); 2,75 ml (55 mg); 3,25 ml (65 mg) a 3,75 ml (75 mg), které lze podávat pouze pomocí perorální dávkovací stříkačky s dílkou po 0,25 ml. Tyto hodnoty byly zaokrouhleny, aby se dosáhlo odpovídající dávky, která se má podat při použití perorální dávkovací stříkačky s dílkou po 0,50 ml.

⁺⁺Dávka 12 mg/kg: doporučené dávky jsou 4,20 ml (84 mg); 4,8 ml (96 mg); 5,4 ml (108 mg); 6,6 ml (132 mg); 7,2 ml (144 mg); 7,8 ml (156 mg) a 8,4 ml (168 mg), které lze podávat pouze perorální stříkačkou s dílkou po 0,20 ml. Tyto hodnoty byly zaokrouhleny, aby se dosáhlo odpovídající dávky, která se má podat při použití perorální dávkovací stříkačky s dílkou po 0,50 ml.

*K léčbě těchto pacientů je nejvhodnější azithromycin o koncentraci 40 mg/ml (200 mg/5 ml) ve formě prášku pro perorální suspenzi.

[#]Nemá být překročena denní dávka 500 mg pro dospělé.

[Prášek pro perorální suspenzi v lahvičce, 40 mg/ml; pro dávkovací zařízení s kroky po 0,25 ml]

Tabulka 3: Maximální doporučené denní dávky a související objemy perorální suspenze (40 mg/ml) pro pediatrické pacienty ve věku 6 měsíců a starší s tělesnou hmotností nižší než 45 kg

Tělesná hmotnost (kg)	Maximální denní dávka azithromycinu				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 ml (40 mg) ^{++*}	1,75 ml (70 mg)*	2,25 ml (90 mg) ⁺⁺	3,50 ml (140 mg)	5,25 ml (210 mg)
8	1,00 ml (40 mg)*	2,00 ml (80 mg)*	2,50 ml (100 mg) ⁺⁺	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)
9	1,25 ml (50 mg) ^{++*}	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg) ⁺⁺	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg)*	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg) ^{++*}	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg) ⁺⁺	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg)*	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg) ⁺⁺	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg) ^{++*}	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg) ⁺⁺	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg)*	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg) ⁺⁺	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg) ^{++*}	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16–25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)

26–35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg)#	22,50 ml (900 mg)
36 – < 45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg)#	30,00 ml (1200 mg)

⁺Dávka 5 mg/kg: doporučené dávky jsou 0,875 ml (35 mg); 1,125 ml (45 mg); 1,375 ml (55 mg); 1,625 ml (65 mg) a 1,875 ml (75 mg). Tyto hodnoty byly zaokrouhleny tak, aby byla získána odpovídající dávka, která má být podána.

⁺⁺Dávka 12 mg/kg: doporučené dávky jsou 2,10 ml (84 mg); 2,40 ml (96 mg); 2,70 ml (108 mg); 3,30 ml (132 mg); 3,60 ml (144 mg); 3,9 ml (156 mg) a 4,2 ml (168 mg). Tyto hodnoty byly zaokrouhleny tak, aby byla získána odpovídající dávka, která má být podána.

*K léčbě těchto pacientů je nejvhodnější azithromycin o koncentraci 20 mg/ml (100 mg/5 ml) ve formě prášku pro perorální suspenzi.

#Nemá být překročena denní dávku 500 mg pro dospělé.

[Prášek pro perorální roztok v lahvičce, 20 mg/ml a 40 mg/ml, granule pro perorální suspenzi 40 mg/ml]

Dospělí a dospívající s tělesnou hmotností nejméně 45 kg, kteří nejsou schopni polykat pevné lékové formy

Azithromycin se má podávat v jednorázové denní dávce (viz tabulka 4).

Tabulka 4: Doporučení ohledně dávkování pro dospělé a dospívající s tělesnou hmotností nejméně 45 kg, kteří nejsou schopni polykat pevné lékové formy

Indikace	Dávkovací režim azithromycinu
Akutní streptokoková tonzilitida a faryngitida	500 mg/den po dobu 3 dnů nebo 500 mg 1. den, poté 250 mg/den od 2.–5. dne
Akutní bakteriální sinusitida	
Akutní bakteriální otitis media	
Akutní exacerbace chronické bronchitidy*	
Komunitní pneumonie [#]	
Akutní bakteriální infekce kůže a měkkých tkání	
Periodontální abscesy a periodontitida	1 000 mg 1. den, poté od 2.–10. dne 500 mg/den
Erythema migrans (stadium časně lokalizované lymeské borreliózy)	
Uretritida a cervicitida vyvolaná bakterií <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg v jednorázové dávce
Uretritida a cervicitida vyvolaná bakterií <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , v kombinaci s další vhodnou antibakteriální látkou (např. ceftriaxonem)	1 000 mg nebo 2000 mg* v jednorázové dávce
Chronická prostatitida vyvolaná bakterií <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/den 3 po sobě následující dny v týdnu po dobu 3 týdnů (celková dávka: 4500 mg)
Chancroid	1 000 mg v jednorázové dávce
Léčba diseminované infekce komplexem <i>Mycobacterium avium</i> (DMAC) u osob s pokročilou infekcí HIV (v kombinaci	600 mg jednou denně

s ethambutolem)	
Profylaxe infekce komplexem <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) u osob s HIV s nedostatečnou imunitní rekonstitucí	1 200 mg jednou týdně
Zánětlivé onemocnění v oblasti pánve v kombinaci s jinými vhodnými antibakteriálními látkami (např. metronidazolem)* ⁺	Pouze jako přechod na perorální formu po intravenózním podání, pokud je to klinicky indikováno: 250 mg jednou denně k dokončení 7denního režimu léčby
* 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 léčivé formy azithromycinu). # perorální azithromycin se nemá používat k počáteční léčbě zánětlivého onemocnění v oblasti pánve (podrobnosti jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku pro intravenózní léčivé formy azithromycinu). Je třeba vzít v úvahu léčebné režimy, dávky a délku léčby doporučené v aktualizovaných pokynech k léčbě jednotlivých indikací.	

[Prášek pro perorální suspenzi v sáčku]

Pediatrickí pacienti ve věku od 6 měsíců s tělesnou hmotností do 45 kg

Azithromycin se má podávat v jednorázové denní dávce (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Doporučení ohledně dávkování pro pediatrické pacienty ve věku od 6 měsíců s tělesnou hmotností do 45 kg

Indikace	Dávkovací režim azithromycinu
Akutní bakteriální sinusitida Komunitní pneumonie Akutní bakteriální infekce kůže a měkkých tkání Periodontální abscesy a periodontitida	10 mg/kg/den po dobu 3 dnů nebo 10 mg/kg 1. den, poté od 2.–5. dne 5 mg/kg/den
Akutní bakteriální otitis media	jednorázová dávka 30 mg/kg nebo 10 mg/kg/den po dobu 3 dnů nebo 10 mg/kg 1. den, poté od 2.–5. dne 5 mg/kg/den
Akutní streptokoková tonzilitida a faryngitida	20 mg/kg/den po dobu 3 dnů nebo 12 mg/kg/den po dobu 5 dnů
Erythema migrans (stadium časně lokalizované lymeské borreliózy)	20 mg/kg jednou denně první den, poté jednorázová dávka 10 mg/kg od 2. do 10. dne
Je třeba vzít v úvahu léčebné režimy, dávky a délku léčby doporučené v aktualizovaných pokynech k léčbě jednotlivých indikací.	

Denní dávka azithromycinu nemá překročit denní dávku 500 mg pro dospělé s výjimkou jednodenního režimu léčby (jednorázová dávka) při akutním bakteriálním zánětu středního ucha, kdy maximální celková dávka nemá překročit 1500 mg. Maximální doporučená celková dávka pro jakoukoli léčbu pro pediatrické

pacienty do 45 kg je 1500 mg s výjimkou pětidenního režimu léčby akutní streptokokové tonzilitidy a faryngitidy a erythema migrans (stadium časně lokalizované lymeské borreliózy). Viz tabulka 2.

Prášek pro perorální suspenzi v sáčku nelze použít k podávání dětem s tělesnou hmotností nižší než 16 kg, protože chybí vhodné síly (viz tabulka 2). Pro tyto děti se má používat prášek pro perorální suspenzi v lahvičce nebo jiná vhodná léková forma.

Tabulka 2: Maximální doporučené denní dávky azithromycinu podle dávkovacího režimu

Tělesná hmotnost (kg)	Maximální denní dávka azithromycinu				
	5 mg/kg (pětidenní režim, 2. až 5. den)	10 mg/kg (třídenní nebo pětidenní režim, 1. den; desetidenní režim, 2. až 10. den erythema migrans)	12 mg/kg (pětidenní režim u streptokokové faryngotonzilitidy)	20 mg/kg (třídenní režim u streptokokové faryngotonzilitidy; desetidenní režim, 1. den erythema migrans)	30 mg/kg (jednorázová dávka při akutním zánětu středního ucha)
16–25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26–35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36 – < 45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1200 mg

#Nemá být překročena denní dávku 500 mg pro dospělé.

Dospělí a dospívající s tělesnou hmotností nejméně 45 kg, kteří nejsou schopni polykat pevné lékové formy

Azithromycin se má podávat v jedné denní dávce (viz tabulka 3).

Tabulka 3: Doporučení ohledně dávkování pro dospělé a dospívající s tělesnou hmotností nejméně 45 kg, kteří nejsou schopni polykat pevné lékové formy

Indikace	Dávkovací režim azithromycinu
Akutní streptokoková tonzilitida a faryngitida	500 mg/den po dobu 3 dnů nebo 500 mg 1. den, poté od 2.–5. dne 250 mg/den
Akutní bakteriální sinusitida	
Akutní bakteriální otitis media	
Akutní exacerbace chronické bronchitidy*	
Komunitní pneumonie [#]	
Akutní bakteriální infekce kůže a měkkých tkání	1 000 mg 1. den, poté od 2.–10. dne 500 mg/den
Periodontální abscesy a periodontitida	
Erythema migrans (stadium časně lokalizované lymeské borreliózy)	1 000 mg 1. den, poté od 2.–10. dne 500 mg/den
Uretritida a cervicitida vyvolaná bakterií <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg v jednorázové dávce

Uretritida a cervicitida vyvolaná bakterií <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , v kombinaci s další vhodnou antibakteriální látkou (např. ceftriaxonem)	1 000 mg nebo 2000 mg* v jednorázové dávce
Chronická prostatitida vyvolaná bakterií <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/den 3 po sobě následující dny v týdnu po dobu 3 týdnů (celková dávka: 4500 mg)
Chancroid	1 000 mg v jednorázové dávce
Léčba diseminované infekce komplexem <i>Mycobacterium avium</i> (DMAC) u osob s pokročilou infekcí HIV (v kombinaci s ethambutolem)	600 mg jednou denně
Profylaxe infekce komplexem <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) u osob s HIV s nedostatečnou imunitní rekonstitucí	1 200 mg jednou týdně
Zánětlivé onemocnění v oblasti pánve v kombinaci s jinými vhodnými antibakteriálními látkami (např. metronidazolem)*+	Pouze jako přechod na perorální formu po intravenózním podání, pokud je to klinicky indikováno: 250 mg jednou denně k dokončení 7denního režimu léčby
* 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 léčivé formy azithromycinu). # azithromycin podávaný perorálně se nemá používat k počáteční léčbě zánětlivého onemocnění v oblasti pánve (podrobnosti jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku pro intravenózní léčivé formy azithromycinu). Je třeba vzít v úvahu léčebné režimy, dávky a délku léčby doporučené v aktualizovaných léčebných pokynech pro jednotlivé indikace.	

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 ≥ 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

Bezpečnost a účinnost azithromycinu nebyly stanoveny u dětí ve věku do 6 měsíců pro žádnou z indikací uvedených v bodě 4.1.

[pokud je přípravek indikován k léčbě zánětlivého onemocnění v oblasti pánve u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 45 kg, kteří nejsou schopni polykat pevné lékové formy]

Bezpečnost a účinnost azithromycinu při léčbě dospívajících dívek se zánětlivým onemocněním v oblasti pánve nebyly stanoveny.

[pokud je přípravek indikován k léčbě akutní exacerpace chronické bronchitidy u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 45 kg, kteří nejsou schopni polykat pevné lékové formy]

Použití přípravku <Smyslený název> k léčbě akutních exacerbací chronické bronchitidy u pediatrických pacientů není relevantní.

[pokud je přípravek indikován k léčbě a/nebo profylaxi infekcí komplexem Mycobacterium avium]

Bezpečnost a účinnost používání přípravku <Smyslený název> při prevenci nebo léčbě infekcí komplexem *Mycobacterium avium* u pediatrických pacientů < 12 let nebyly stanoveny.

Způsob podání

[Prášek pro perorální suspenzi v lahvičce]

Perorální užití po rekonstituci.

Prášek pro perorální suspenzi má být užíván jako jedna denní dávka s jídlem nebo bez jídla. Podání bezprostředně před jídlem může zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

Pacienty je třeba upozornit, aby před každou novou dávkou protřepali lahvičku s rekonstituovanou perorální suspenzí.

Návod k rekonstituci léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

[Prášek pro perorální suspenzi v sáčku]

Perorální užití po rekonstituci.

Celý obsah sáčku je třeba důkladně promíchat s přibližně 60 ml vody na homogenní suspenzi. Rekonstituovanou suspenzi je třeba užít jako jednu denní dávku okamžitě s jídlem nebo bez jídla. Jakýkoli zbytek suspenze je nutno znovu rozpustit v malém objemu vody a spolknout. Podání bezprostředně před jídlem může zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

[Je-li k přípravě dávky třeba použít dva sáčky]

Perorální podání po rekonstituci.

Celý obsah 2 sáčků je třeba důkladně promíchat s přibližně 60 ml vody na homogenní suspenzi. Rekonstituovanou suspenzi je třeba užít jako jednu denní dávku okamžitě s jídlem nebo bez jídla. Jakýkoli zbytek suspenze je nutno znovu rozpustit v malém objemu vody a spolknout. Podání bezprostředně před jídlem může zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

[Granule pro perorální suspenzi]

[Níže uvedené pokyny jsou specifické pro granule pro perorální suspenzi registrované v době tohoto řízení a je třeba pečlivě zkontrolovat jejich správnost.]

Perorální podání po rekonstituci.

Granule pro perorální suspenzi se mají užívat jako jedna denní dávka, s jídlem nebo bez jídla. Podání bezprostředně před jídlem může zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

Pacienty je třeba upozornit, aby před každou novou dávkou protřepali lahvičku s rekonstituovanou perorální suspenzí.

Pokyny k rekonstituci

Jedna lahvička obsahuje 5 ml suspenze navíc k zajištění úplného dávkování. K rekonstituci je třeba do lahvičky s granulemi přidat odpovídající objem vody pomocí perorální stříkačky (dodávané v balení), dokud nevznikne homogenní suspenze.

- Na 20 ml (X mg): přidejte 12 ml vody.
- Na 30 ml (X mg): přidejte 16,5 ml vody.
- Na 37,5 ml (X mg): přidejte 20 ml vody.

Dávku léku je třeba odměřit pomocí přiložené perorální stříkačky.

4.3 Kontraindikace

[Tento bod má být formulován následovně:]

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[Tento bod má být formulován následovně:]

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 arytmii (včetně torsade de pointes), což může vést k srdeční zástavě, má být azithromycin používán s opatrností u pacientů s trvalým sklonem k arytmii (hlavně u žen a starších pacientů), jako jsou:

- pacienti s vrozeným nebo doloženým 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 přerušení 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.

Pediatrická populace

Hypertrofická pylorostenóza u dětí

Po podávání azithromycinu po dobu prvních 42 dnů po narození byly hlášeny případy hypertrofické pylorostenózy u dětí. Rodiče a pečovatelé mají být vyzváni, aby kontaktovali lékaře, pokud se objeví tzv. projektilové zvracení nebo podrážděnost při krmení.

Pomocné látky se známým účinkem

[Do tohoto bodu má být podle šablony QRD doplněno varování ohledně kterékoli pomocné látky, která by mohla způsobit nežádoucí účinky např. u pacientů se specifickými poruchami metabolismu (např. fenylketonurií, intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo deficitem sakrosidázy/izomaltázy) nebo alergiemi. Každý žadatel o registraci bude muset uvést všechny relevantní pomocné látky a související varování k jeho lékové formě (lékovým formám).]

<Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.>

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

[Tento bod má být formulován následovně:]

Ačkoli je azithromycin slabým inhibitorem 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 inhibitorem 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 4: 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. Atorvastatin 10 mg perorálně jednou denně.	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.
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: ND Warfarin: ND Žádná změna protrombinového času v klinické studii lékových interakcí, ale hlášení po uvedení na trh naznačují	Není známo.	Během léčby azithromycinem a po ní je třeba zvážit vyšší frekvenci monitorování protrombinového času.

Warfarin 15 mg perorálně v jednorázové dávce.	potencovanou antikoagulaci u perorálních antikoagulancií kumarinového typu při současném podávání s azithromycinem.		
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, methylprednisolonom, 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

[Tento bod má být formulován následovně:]

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/dětí 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

[Tento bod má být formulován následovně:]

<Smyšlený název> 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

[Tento bod má být formulován následovně:]

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 5: Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace			Kandidová infekce Pneumonie Mykotická infekce Bakteriální infekce Vaginální infekce Faryngitida Gastroenteritida Rinitida Orální kandidóza		
Poruchy krve a lymfatického systému		Snížený počet lymfocytů, Zvýšený počet eozinofilů, Zvýšený počet bazofilů, Zvýšený počet monocytů,	Leukopenie Neutropenie Eozinofilie Zvýšený počet trombocytů		Trombocytopenie Hemolytická anémie

			Snížený hematokrit		
Poruchy imunitního systému			Angioedém Hypersenzitivita (viz bod 4.4)		Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy			Snížená chuť k jídlu ^{#2}		
Psychiatrické poruchy			Nervozita Insomnie	Agitovanost	Úzkost Delirium Halucinace Agrese
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy	Závrať ^{#2} Dysgeuzie ^{#2} Parestzie ^{#2} Somnolence		Myasthenia gravis (viz bod 4.4) Záchvat křečí Anosmie Ageuzie Hypestezie ^{#3} Psychomotorická hyperaktivita Parosmie Synkopa
Poruchy oka			Postižení zraku ^{#2}		
Poruchy ucha a labyrintu			Porucha ucha Vertigo		Hluchota ^{#2} Nedoslýchavost ^{#3} Tinitus ^{#3}
Srdeční poruchy			Palpitace		Torsade de pointes (viz bod 4.4) Arytmie včetně ventrikulární tachykardie (viz bod 4.4) Proloužení QT intervalu na elektrokardiogramu (viz bod 4.4)
Cévní poruchy			Návaly horka		Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dyspnoe Respirační porucha Epistaxe		
Gastrointestinální poruchy	Průjem Břišní diskomfort*	Zvracení Bolest břicha ^{#1} Nauzea ^{#1}	Gastritida Zácpa Dyspepsie		Pankreatitida Pseudomembranózní

			Dysfagie Břišní distenze Sucho v ústech Vřed v ústech Hypersekrec e slin Říhání Flatulence ^{#1}		kolitida (viz bod 4.4) Změna barvy jazyka
Poruchy jater a žlučových cest			Hepatitida* Zvýšená aspartátamin o-transferáza Zvýšená alaninamino- transferáza Zvýšená bilirubin v krvi Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Abnormální jaterní funkce Cholestatický ikterus	Selhání jater (viz bod 4.4) Fulminantní hepatitida Jaterní nekróza
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka ^{#2} Pruritus ^{#2} Kopřivka Dermatitida Suchá kůže Hyperhidróz a	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) Fotosenzitivní reakce ^{#3}	Toxická epidermální nekrolýza Stevensův- Johnsonův syndrom ^{#3} Erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Osteoartritid a Myalgie Bolest zad Bolest krku		Artralgie ^{#2}
Poruchy ledvin a močových cest			Dysurie Renální bolest Zvýšená močovina v krvi Zvýšený kreatinin v krvi		Akutní poškození ledvin Tubulointerst iciální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Intermenstru ační krvácení Testikulární porucha		

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Edém Astenie Malátnost Únava ^{#2} Edém obličeje Bolest na hrudi Pyrexie Bolest Periferní otok		
Vyšetření		Snížená hladina bikarbonátu	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			Komplikace po výkonu		

* Tyto nežádoucí účinky léku (NÚ) byly pozorovány pouze při podávání azithromycinu k profylaxi a/nebo léčbě MAC.

#1 V případě MAC byla frekvence těchto NÚ „velmi časté“ (> 1/10).

#2 V případě MAC byla frekvence těchto NÚ „časté“ (> 1/100 až < 1/10).

#3 V případě MAC byla frekvence těchto NÚ „méně časté“ (> 1/1 000 až < 1/100).

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/nezadouciciucinky případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

[Tento bod má být formulován následovně:]

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 medicínálního 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

[Tento bod má být formulován následovně:]

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 inhibici 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 metylací 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.

[V následující tabulce mají být uvedeny pouze druhy relevantní pro schválené indikace, např. *Borrelia burgdorferi* má být uvedena pouze v případě, že je léčivý přípravek indikován k léčbě časné lymeské borreliózy.]

Tabulka 4: Prevalence získané rezistence

Běžně citlivé druhy
<i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i>
<i>Mycobacterium avium</i> komplex ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Anaerobní mikroorganismy</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
<i>Jiné mikroorganismy</i>
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (dříve <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
<i>Prevotella intermedia</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 agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
Viridující streptokoky
<i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Anaerobní mikroorganismy</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Přirozeně rezistentní organismy
<i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i>

<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobní mikroorganismy
<i>Bacteroides</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

[Tento bod má být formulován následovně:]

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 dávkování.

Tabulka 5: AUC_{0-24} a $C_{\max}$ azithromycinu pro 3denní a 5denní režim v poslední den dávkování

Režim dávkování, léková forma	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)
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 tonsily, plíce a tkáně 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 s 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-kyselé 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, hydrolýzu 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 AUC_{0-24} 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 (4 x 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

[Tento bod má být formulován následovně:]

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 myší, potkanů a psů, kterým byly podány vícenásobné dávky azithromycinu, však byla pozorována fosfolipidóza (intracelulární akumulace fosfolipidů). Fosfolipidóza byla v podobném rozsahu pozorována ve tkáních novorozených 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 myší 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).

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Tekuté perorální formy (prášek pro perorální roztok (v lahvičce) (registrované síly: 20 mg/ml, 40 mg/ml) nebo (v sáčku) (registrované síly: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1 000 mg)

1. Co je přípravek <Smyslený název> a k čemu se používá

[Tento bod má být formulován následovně:]

Přípravek <Smyslený název> obsahuje léčivou látku azithromycin. Azithromycin je antibiotikum, které patří do skupiny antibiotik známých jako makrolidy, které blokují množení citlivých bakterií.

Přípravek <Smyslený název> je určen k léčbě následujících infekcí:

Děti ve věku od 6 měsíců s tělesnou hmotností do 45 kg

- Infekce mandlí (tonzilitida) nebo krku (faryngitida) způsobené streptokokovými bakteriemi
- Bakteriální infekce vedlejších nosních dutin (sinusitida)
- Bakteriální infekce středního ucha (otitis media)
- Zápal plic (komunitní pneumonie, která nebyla získána v nemocnici)
- Bakteriální infekce kůže a měkkých tkání
- Stadium časně lokalizované lymeské borreliózy [migrující erytém (zarudnutí), způsobený především kousnutím klíštětem]
- Bakteriální infekce dásní nebo absces v dásních

Dospělí a dospívající s tělesnou hmotností nejméně 45 kg, kteří mají problém s polykáním:

Kromě výše uvedených infekcí lze přípravek <Smyslený název> užívat také k léčbě následujících infekcí:

- Infekce močové trubice a děložního čípku vyvolané bakterií *Chlamydia trachomatis*
- Infekce močové trubice a děložního čípku vyvolané bakterií *Neisseria gonorrhoeae*. Přípravek <Smyslený název> se má používat v kombinaci s jiným antibiotikem, které vybere lékař nebo lékárník.
- Chronický zánět prostaty vyvolaný bakterií *Chlamydia trachomatis*
- Bakteriální infekce pohlavních orgánů s bolestivými vředy (chancroid)
- Infekce vyvolané komplexem *Mycobacterium avium* (MAC) u osob s pokročilou infekcí HIV. Přípravek <Smyslený název> se má používat v kombinaci s jiným antibiotikem, které se nazývá ethambutol.
- Dospělí s dlouhodobým zánětem plic (chronickou bronchitidou) nebo s bakteriální infekcí dělohy, vejcovodů a vaječníků (zánětlivé onemocnění v oblasti pánve), a to vždy v kombinaci s jiným antibiotikem (antibiotiky), které vybere lékař.

<Smyslený název> se také užívá k prevenci infekcí vyvolaných komplexem *Mycobacterium avium* (MAC) u osob s infekcí HIV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <Smyslený název> užívat

[Tento bod má být formulován následovně:]

Neužívejte přípravek <Smyslený název>

- jestliže jste alergický(á) na azithromycin, erythromycin, makrolidová nebo ketolidová antibiotika nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Pokud trpíte nebo jste trpěl(a) některým z následujících stavů, poraďte se před užitím přípravku <Smyslený název> se svým lékařem nebo lékárníkem:

- srdeční problémy (např. problémy se srdečním rytmem nebo srdeční nedostatečnost) nebo nízká hladina draslíku nebo hořčíku v krvi: tyto stavy mohou přispět k závažným nežádoucím účinkům azithromycinu na srdce
- problémy s játry: lékař bude možná muset sledovat funkci jater nebo léčbu přerušit
- závažný průjem po podání jakýchkoli antibiotik

- lokální svalová slabost (myasthenia gravis), protože příznaky tohoto onemocnění se mohou během léčby zhoršit
- nebo pokud užíváte deriváty námelových alkaloidů, jako je ergotamin (používaný k léčbě migrény), protože tyto léky se nemají užívat společně s přípravkem <Smyslený název>.

Přestaňte tento přípravek užívat a okamžitě kontaktujte svého lékaře (viz také „Závažné nežádoucí účinky“ v bodě 4):

- pokud máte pocit, že se u Vás objevila alergická reakce (např. potíže s dýcháním, otok obličeje nebo hrdla, vyrážka, puchýře).
- pokud zaznamenáte kterýkoli z příznaků popsaných v bodě 4, které se týkají závažných kožních reakcí, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy, lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), které byly hlášeny v souvislosti s léčbou azithromycinem.
- pokud máte pocit, že máte při užívání přípravku <Smyslený název> abnormální srdeční tep nebo bušení srdce, závratě nebo mdloby.
- pokud se u Vás objeví příznaky jaterních problémů (např. tmavá moč, ztráta chuti k jídlu nebo zežloutnutí kůže nebo očního bělma).
- pokud se u Vás během léčby nebo po ní objeví závažný průjem. Neužívejte žádné léky k léčbě průjmu bez předchozí rady s lékařem. Pokud průjem pokračuje nebo se znovu objeví během prvních týdnů po léčbě, informujte o tom svého lékaře.

Superinfekce

Lékař Vás může sledovat, zda se u Vás neobjeví příznaky dalších bakteriálních nebo plísňových infekcí, které nelze léčit přípravkem <název přípravku> (superinfekce).

Pohlavně přenosné infekce

Lékař může provést test, aby mohl vyloučit možnou syfilidu, pohlavně přenosnou chorobu, která jinak může probíhat nepozorovaně a být diagnostikována opožděně. V případě pohlavně přenášených bakteriálních infekcí Vám lékař zajistí kontrolní laboratorní testy kvůli sledování úspěšnosti léčby.

Děti a dospívající

[prášek pro perorální suspenzi v lahvičce, granule pro perorální suspenzi]

Pokud je Vaše dítě mladší 6 měsíců, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, protože účinnost a bezpečnost tohoto léčivého přípravku nebyla u těchto dětí prokázána.

Tento léčivý přípravek se nedoporučuje, pokud:

- *[pokud je přípravek indikován k léčbě zánětlivého onemocnění v oblasti pánve u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 45 kg, kteří nejsou schopni polykat pevné lékové formy]* je Vám méně než 18 let a bylo Vám diagnostikováno zánětlivé onemocnění v oblasti pánve
- *[je-li přípravek indikován k prevenci nebo léčbě infekcí MAC]* je dítěti méně než 12 let a je infikován(o) nebo mu hrozí riziko infekce organismy patřícími do komplexu *Mycobacterium avium*, která obvykle postihuje osoby s HIV, které mají nízkou obranyschopnost, protože v těchto případech nebyly účinnost a bezpečnost přípravku zkoumány.

[prášek pro perorální suspenzi v sáčku]

Pokud je Vaše dítě mladší 6 měsíců, informujte se u svého lékaře nebo lékárníka, protože účinnost a bezpečnost tohoto léčivého přípravku nebyly u těchto dětí prokázány. Totéž platí u dětí s tělesnou hmotností méně než 16 kg, protože existují jiné léčivé přípravky, které jsou pro jeho léčbu vhodnější.

Tento léčivý přípravek se nedoporučuje, pokud:

- *[pokud je přípravek indikován k léčbě zánětlivého onemocnění v oblasti pánve u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 45 kg, kteří nejsou schopni polykat pevné lékové formy]* je Vám méně než 18 let a bylo Vám diagnostikováno zánětlivé onemocnění v oblasti pánve

- *[je-li přípravek indikován k prevenci nebo léčbě infekcí MAC]* je Vašemu dítěti méně než 12 let a je infikováno nebo mu hrozí riziko infekce organismy patřícími do komplexu *Mycobacterium avium*, která obvykle postihuje osoby s HIV s nízkou obranyschopností, protože v těchto případech nebyly účinnost a bezpečnost přípravku zkoumány.

Hypertrofická pylorostenóza u dětí

Pokud je Vaše dítě mladší než 6 měsíců a lékař mu doporučil léčbu azithromycinem, přestaňte svému dítěti tento přípravek podávat a neprodleně kontaktujte svého lékaře, pokud se u Vašeho dítěte objeví tzv. projektilové zvracení (zvracení obloukem) nebo podrážděnost při krmení nebo krátce po něm.

Další léčivé přípravky a přípravek <Smyslený název>

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Užívání přípravku <Smyslený název> současně s některými jinými léky může mít za následek nežádoucí účinky. Proto je obzvláště důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud užíváte některý z následujících léků:

- Atorvastatin a další léky ze skupiny statinů (ke snížení hladiny cholesterolu v krvi a prevenci srdečních onemocnění, včetně srdečního infarktu a mozkové mrtvice)
- Cyklosporin (k prevenci odmítnutí transplantovaných orgánů organismem)
- Kolchicin (k léčbě dny a familiární středomořské horečky)
- Dabigatran (k prevenci a léčbě tvorby krevních sraženin)
- Digoxin (k léčbě srdečních onemocnění)
- Warfarin nebo podobné léky používané k ředění krve.
- Léky, které mohou způsobit, že se srdeční sval stahuje a uvolňuje déle než obvykle (prodloužení QT intervalu), jako jsou např. následující:
 - chinidin, prokainamid, dofetilid, amiodaron a sotalol (k léčbě nepravidelného srdečního rytmu, včetně příliš rychlého nebo příliš pomalého srdečního rytmu – srdeční arytmie)
 - pimozid (k léčbě duševních onemocnění)
 - citalopram (k léčbě deprese)
 - moxifloxacin a levofloxacin (antibiotika)
 - cisaprid (k léčbě poruch trávicího ústrojí)
 - hydroxychlorochin nebo chlorochin (k léčbě autoimunitních onemocnění včetně revmatoidní artritidy nebo k léčbě či prevenci malárie)

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Lékař rozhodne, zda máte tento přípravek užívat během těhotenství, až poté, co se ujistí, že přínosy převažují nad možnými riziky.

Kojení

Přípravek <Smyslený název> přechází do lidského mateřského mléka. Lékař na základě posouzení prospěšnosti kojení pro Vaše dítě a prospěšnosti léčby pro Vás rozhodne, zda máte přerušit kojení nebo léčbu přípravkem <Smyslený název> nepodstupovat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

<Smyslený název> má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Bylo hlášeno, že přípravek <Smyslený název> u některých lidí způsobuje závratě, ospalost a záchvaty a také problémy se zrakem a sluchem. Tyto možné nežádoucí účinky mohou mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

<Přípravek <Smyslený název> obsahuje {název pomocné látky/pomocných látek}>

[Do tohoto bodu má být podle šablony QRD doplněno varování ohledně pomocné látky, která by mohla způsobit nežádoucí účinky např. u pacientů s určitými poruchami metabolismu (např. fenylketonurií, intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy-galaktózy nebo deficitem sakrosidázy/izomaltázy) nebo alergie. Každý žadatel o registraci bude muset uvést každou relevantní pomocnou látku (pomocné látky) a příslušné (příslušná) varování k jeho lékové formě (lékovým formám).]

3. Jak se přípravek <Smyslený název> užívá

[Tento bod má být formulován následovně:]

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučené dávky a délka léčby jsou následující.

Děti ve věku od 6 měsíců s tělesnou hmotností do 45 kg

Infekce	Průběh léčby azithromycinem
Bakteriální infekce vedlejších nosních dutin (sinusitida) Zápal plic (komunitní pneumonie, která nebyla získána v nemocnici) Bakteriální infekce kůže a měkkých tkání Bakteriální infekce dásní (periodontitida) nebo absces v dásních (periodontální absces)	Pro tyto infekce existuje třídenní nebo pětidenní léčebný režim. <i>Třídenní léčebný režim</i> 10 mg/kg/den po dobu 3 dnů <i>Pětidenní léčebný režim</i> 10 mg/kg první den léčby a poté 5 mg/kg jednou denně po dobu následujících 4 dnů.
Bakteriální infekce středního ucha (otitis media)	Pro tuto infekci existuje jednodenní, třídenní nebo pětidenní léčebný režim <i>Jednodenní léčebný režim</i> jednorázová dávka 30 mg/kg <i>3denní léčebný režim</i> 10 mg/kg/den po dobu 3 dnů <i>Pětidenní léčebný režim</i> 10 mg/kg první den léčby a poté 5 mg/kg jednou denně po dobu následujících 4 dnů.
Infekce mandlí (tonzilitida) nebo krku (faryngitida) způsobené streptokokovými bakteriemi	Pro tyto infekce existuje třídenní nebo pětidenní léčebný režim <i>3denní léčebný režim</i> 20 mg/kg/den po dobu 3 dnů <i>Pětidenní léčebný režim</i> 12 mg/kg/den po dobu 5 dnů
Stadium časně lokalizované lymeské borreliózy (erythema migrans, způsobená především	20 mg/kg první den léčby a poté 10 mg/kg jednou denně po dobu následujících 9 dnů.

kousnutím klíštětem)	
----------------------	--

Je důležité, abyste používal(a) množství přípravku <Smyslený název> uvedené v tabulce níže v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta, na infekci, kterou léčíte a na konkrétním léčebném režimu (jednodenní, třídenní, pětidenní, desetidenní), který Vám nařídil lékař nebo lékárník.

[Prášek pro perorální suspenzi v lahvičce, 20 mg/ml; pro dávkovací zařízení s dílky po 0,5 ml]

Tělesná hmotnost (kg)	Maximální denní dávka azithromycinu perorální suspenze v lahvičce po rekonstituci o koncentraci 20 mg/ml (X ml) [^]				
	5 mg/kg+	10 mg/kg	12 mg/kg++	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 ml (40 mg)	3,50 ml (70 mg)	4,50 ml (90 mg)	7,00 ml (140 mg)*	10,50 ml (210 mg)*
8	2,00 ml (40 mg)	4,00 ml (80 mg)	5,00 ml (100 mg)	8,00 ml (160 mg)*	12,00 ml (240 mg)*
9	2,50 ml (50 mg)	4,50 ml (90 mg)	5,50 ml (110 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	13,50 ml (270 mg)*
10	2,50 ml (50 mg)	5,00 ml (100 mg)	6,00 ml (120 mg)*	10,00 ml (200 mg)*	15,0 ml (300 mg)*
11	3,00 ml (60 mg)	5,50 ml (110 mg)*	6,50 ml (130 mg)*	11,00 ml (220 mg)*	16,50 ml (330 mg)*
12	3,00 ml (60 mg)	6,00 ml (120 mg)*	7,50 ml (150 mg)*	12,00 ml (240 mg)*	18,00 ml (360 mg)*
13	3,50 ml (70 mg)	6,50 ml (130 mg)*	8,00 ml (160 mg)*	13,00 ml (260 mg)*	19,50 ml (390 mg)*
14	3,50 ml (70 mg)	7,00 ml (140 mg)*	8,50 ml (170 mg)*	14,00 ml (280 mg)*	21,00 ml (420 mg)*
15	4,00 ml (80 mg)	7,50 ml (150 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	22,50 ml (450 mg)*
16–25	5,00 ml (100 mg)	10,00 ml (200 mg)*	12,50 ml (250 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	30,00 ml (600 mg)*
26–35	7,50 ml (150 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	17,50 ml (350 mg)*	25,00 ml (500 mg)*#	45,00 ml (900 mg)*
36 – < 45	10,00 ml (200 mg)	20,00 ml (400 mg)*	22,50 ml (450 mg)*	25,00 ml (500 mg)*#	60,00 ml (1200 mg)*

[^]Po rekonstituci je koncentrace perorální suspenze 20 mg/ml a celkový objem suspenze v lahvičce je X ml (resp. Y <mg, g>).

⁺Dávky byly zaokrouhleny, aby se dosáhlo odpovídající dávky, která se má podat při použití perorální dávkovací stříkačky s dílky po 0,50 ml. Přesné dávky lze podávat pomocí perorální stříkačky s dílky po 0,25 ml.

⁺⁺Dávky byly zaokrouhleny, aby se dosáhlo odpovídající dávky, která se má podat při použití perorální dávkovací stříkačky s dílky po 0,50 ml. Přesné dávky lze podávat pomocí perorální stříkačky s dílky po 0,20 ml.

*K léčbě těchto pacientů je nejvhodnější azithromycin o koncentraci 40 mg/ml (200 mg/5 ml) ve formě prášku pro perorální suspenzi.

#Nemá být překročena denní dávka 500 mg pro dospělé.

[Prášek pro perorální suspenzi v lahvičce, 40 mg/ml; pro dávkovací zařízení s dílky po 0,25 ml]

Tělesná hmotnost (kg)	Maximální denní dávka azithromycinu perorální suspenze v lahvičce po rekonstituci o koncentraci 40 mg/ml (X ml) [^]				
	5 mg/kg+	10 mg/kg	12 mg/kg++	20 mg/kg	30 mg/kg

7	1,00 ml (40 mg)*	1,75 ml (70 mg)*	2,00 ml (80 mg)	3,50 ml (140 mg)	5,25 ml (210 mg)
8	1,00 ml (40 mg)*	2,00 ml (80 mg)*	2,50 ml (100 mg)	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)
9	1,25 ml (50 mg)*	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg)	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg)*	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg)*	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg)	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg)*	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg)	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg)*	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg)	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg)*	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg)	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg)*	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16–25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)
26–35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg)#	22,50 ml (900 mg)
36 – < 45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg)#	30,00 ml (1200 mg)

*Po rekonstituci je koncentrace perorální suspenze 40 mg/ml a celkový objem suspenze v lahvičce je X ml (resp. Y <mg, g>).

+Dávky byly zaokrouhleny tak, aby byla získána odpovídající dávka, která má být podána.

++Dávky byly zaokrouhleny tak, aby byla získána odpovídající dávka, která má být podána.

*K léčbě těchto pacientů je nejvhodnější azithromycin o koncentraci 20 mg/ml (100 mg/5 ml) ve formě prášku pro perorální suspenzi.

#Nemá být překročena denní dávka 500 mg pro dospělé.

[Prášek pro perorální suspenzi v lahvičce, 20 mg/ml]

Dospělí a dospívající pacienti s tělesnou hmotností nejméně 45 kg, kteří mají problém s polykáním

Infekce	Průběh léčby azithromycinem
Infekce mandlí (tonzilitida) nebo krku (faryngitida) způsobené streptokokovými bakteriemi	Pro tyto infekce existuje třídní nebo pětidenní léčebný režim a množství přípravku <Smyslený název>, které je třeba užívat každý den, je pro tyto léčebné režimy popsáno níže.
Bakteriální infekce vedlejších nosních dutin (sinusitida)	<i>Třídní léčebný režim</i> 25 ml (500 mg) jednou denně po dobu 3 dnů
Bakteriální infekce středního ucha (otitis media)	<i>Pětidenní léčebný režim</i> 25 ml (500 mg) první den léčby a poté 12,5 ml (250 mg) jednou denně po dobu následujících 4 dnů
Bakteriální infekce u pacientů s dlouhodobým zánětem plic (<i>chronická bronchitida</i>)*	
Zápal plic (komunitní pneumonie, která nebyla získána v nemocnici)#	
Bakteriální infekce kůže a měkkých tkání	

Bakteriální infekce dásní (periodontitida) nebo absces v dásních (periodontální absces)	
Stadium časně lokalizované lymeské borreliózy (migrující erytém, způsobený především kousnutím klíštětem)	50 ml (1000 mg) první den léčby a poté 25 ml (500 mg) jednou denně po dobu následujících 9 dnů
Infekce močové trubice a děložního čípku vyvolané bakterií <i>Chlamydia trachomatis</i>	50 ml (1 000 mg) v jednorázové dávce
Infekce močové trubice a děložního čípku vyvolané bakterií <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . Přípravek <Smyslený název> se má používat v kombinaci s jiným antibiotikem, které vybere lékař nebo lékárník.	50 ml (1000 mg) nebo 100 ml* (2 000 mg) v jednorázové dávce
Chronický zánět prostaty vyvolaný bakterií <i>Chlamydia trachomatis</i>	25 ml/den (500 mg) 3 po sobě následující dny v týdnu po dobu 3 týdnů
Bakteriální infekce pohlavních orgánů s bolestivými vředy (chancroid)	50 ml (1 000 mg) v jednorázové dávce
Infekce vyvolané bakteriálním komplexem <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) u osob s pokročilou infekcí HIV. Přípravek <Smyslený název> se má používat v kombinaci s jiným antibiotikem, které se nazývá ethambutol.	30 ml (600 mg) jednou denně
Prevence infekcí vyvolaných bakteriálním komplexem <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) u osob s infekcí HIV	60 ml (1200 mg) jednou týdně
Bakteriální infekce dělohy, vejcovodů a vaječníků (zánětlivé onemocnění v oblasti pánve) v kombinaci s jiným antibiotikem (antibiotiky), které vybere lékař nebo lékárník*	Pouze pokud byla léčba zahájena podáním azithromycinu nitrožilně: 12,5 ml (250 mg) jednou denně k dokončení 7denního režimu léčby

* pouze u dospělých pacientů

u dospělých pacientů může po úvodní léčbě podané nitrožilně následovat léčba podávaná ústy

[Prášek pro perorální suspenzi v lahvičce, 40 mg/ml, granule pro perorální suspenzi, 40 mg/ml]

Dospělí a dospívající pacienti s tělesnou hmotností nejméně 45 kg, kteří mají problém s polykáním

Infekce	Průběh léčby azithromycinem
Infekce mandlí (tonzilitida) nebo krku (faryngitida) způsobené streptokokovými bakteriemi	Pro tyto infekce existuje třídní nebo pětidenní léčebný režim a množství přípravku <Smyslený název>, které je třeba užívat každý den, je pro tyto léčebné režimy popsáno níže.
Bakteriální infekce vedlejších nosních dutin (sinusitida)	<i>Třídní léčebný režim</i> 12,5 ml (500 mg) jednou denně po dobu 3 dnů
Bakteriální infekce středního ucha (otitis media)	<i>Pětidenní léčebný režim</i> 12,5 ml (500 mg) první den léčby a poté 6,25 ml (250 mg) jednou denně po dobu následujících 4 dnů
Bakteriální infekce u pacientů s dlouhodobým zánětem plic (<i>chronická bronchitida</i>)*	

Zápal plic (komunitní pneumonie, která nebyla získána v nemocnici) [#]	
Bakteriální infekce kůže a měkkých tkání	
Bakteriální infekce dásní nebo absces v dásních	
Stadium časně lokalizované lymeské borreliózy (migrující erytém, způsobený především kousnutím klíštětem)	25 ml (1 000 mg) první den léčby a poté 12,5 ml (500 mg) jednou denně po dobu následujících 9 dnů
Infekce močové trubice a děložního čípku vyvolané bakterií <i>Chlamydia trachomatis</i>	25 ml (1000 mg) v jednorázové dávce
Infekce močové trubice a děložního čípku vyvolané bakterií <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . Přípravek <Smyslený název> se má používat v kombinaci s jiným antibiotikem, které vybere lékař nebo lékárník.	25 ml (1 000 mg) nebo 50 ml* (2 000 mg) v jednorázové dávce
Chronický zánět prostaty vyvolaný bakterií <i>Chlamydia trachomatis</i>	12,5 ml/den (500 mg) 3 po sobě následující dny v týdnu po dobu 3 týdnů
Bakteriální infekce pohlavních orgánů s bolestivými vředy (chancroid)	25 ml (1 000 mg) v jednorázové dávce
Infekce vyvolané bakteriálním komplexem <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) u osob s pokročilou infekcí HIV. Přípravek <Smyslený název> se má používat v kombinaci s jiným antibiotikem, které se nazývá ethambutol.	15 ml (600 mg) jednou denně
Prevence infekcí vyvolaných bakteriálním komplexem <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) u osob s infekcí HIV	30 ml (1200 mg) jednou týdně
Bakteriální infekce dělohy, vejcovodů a vaječníků (zánětlivé onemocnění v oblasti pánve) v kombinaci s jiným antibiotikem (antibiotiky), které vybere lékař nebo lékárník*	Pouze pokud byla léčba zahájena azithromycinem podávaným intravenózně: 6,25 ml (250 mg) jednou denně k dokončení 7denního režimu léčby

* pouze u dospělých pacientů

u dospělých pacientů může po úvodní léčbě podané nitrožilně následovat léčba podávaná ústy

[Prášek pro perorální suspenzi v sáčku]

Děti ve věku od 6 měsíců a dospívající s tělesnou hmotností mezi 16 kg a 45 kg

Infekce	Průběh léčby azithromycinem
Bakteriální infekce vedlejších nosních dutin (sinusitida)	
Zápal plic (komunitní pneumonie, která nebyla získána v nemocnici)	Pro tyto infekce existuje třídení nebo pětidení léčebný režim <i>Třídení léčebný režim</i> 10 mg/kg/den po dobu 3 dnů <i>Pětidení léčebný režim</i> 10 mg/kg první den léčby a poté 5 mg/kg jednou denně po dobu následujících 4 dnů.
Bakteriální infekce kůže a měkkých tkání	
Bakteriální infekce dásní (periodontitida) nebo absces	

v dásních (periodontální absces)	
Bakteriální infekce středního ucha (otitis media)	Pro tuto infekci existuje jednodenní, třídenní nebo pětidenní léčebný režim <i>Jednodenní léčebný režim</i> jednorázová dávka 30 mg/kg <i>3denní léčebný režim</i> 10 mg/kg/den po dobu 3 dnů <i>Pětidenní léčebný režim</i> 10 mg/kg první den léčby a poté 5 mg/kg jednou denně po dobu následujících 4 dnů.
Infekce mandlí (tonzilitida) nebo krku (faryngitida) způsobené streptokokovými bakteriemi	Pro tyto infekce existuje třídenní nebo pětidenní léčebný režim <i>3denní léčebný režim</i> 20 mg/kg/den po dobu 3 dnů <i>Pětidenní léčebný režim</i> 12 mg/kg/den po dobu 5 dnů
Stadium časně lokalizované lymeské borreliózy (migrující erytém, způsobený především kousnutím klíštětem)	20 mg/kg první den léčby a poté 10 mg/kg jednou denně po dobu následujících 9 dnů.

Je důležité, abyste používal(a) množství přípravku <Smyslený název> uvedené v tabulce níže v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta, na infekci, kterou léčíte a na konkrétním léčebném režimu (jednodenní, třídenní, pětidenní, desetidenní), který Vám nařídil lékař nebo lékárník.

Tělesná hmotnost (kg)	Maximální denní dávka azithromycinu Prášek pro perorální suspenzi v sáčku				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
16–25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26–35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36 – < 45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1200 mg

#Nemá být překročena denní dávka 500 mg pro dospělé.

Pokud je tělesná hmotnost Vašeho dítěte nižší než 16 kg, je vhodnější podat tento přípravek ve formě prášku pro perorální suspenzi v lahvičce; zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Dospělí a dospívající s tělesnou hmotností nejméně 45 kg, kteří mají problém s polykáním

Doporučené dávky a délka léčby jsou následující.

Infekce	Průběh léčby azithromycinem
Infekce mandlí (tonzilitida) nebo krku (faryngitida) způsobené streptokokovými bakteriemi	Pro tyto infekce existuje třídenní nebo pětidenní léčebný režim a množství přípravku <Smyslený název>, které je třeba užívat každý den, je pro tyto léčebné režimy popsáno níže.
Bakteriální infekce vedlejších nosních dutin (sinusitida)	<i>Třídenní léčebný režim</i> 500 mg jednou denně po dobu 3 dnů

Bakteriální infekce středního ucha (otitis media) Bakteriální infekce u pacientů s dlouhodobým zánětem plic (<i>chronická bronchitida</i>)* Zápal plic (komunitní pneumonie, která nebyla získána v nemocnici)[#] Bakteriální infekce kůže a měkkých tkání Bakteriální infekce dásní (periodontitida) nebo absces v dásních (periodontální absces)	<i>Pětidenní léčebný režim</i> 500 mg první den léčby a poté 250 mg jednou denně po dobu následujících 4 dnů
Stadium časně lokalizované lymeské borreliózy (migrující erytém, způsobený především kousnutím klíštětem)	1 000 mg první den léčby a poté 500 mg jednou denně po dobu následujících 9 dnů
Infekce močové trubice a děložního čípku vyvolané bakterií <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg v jednorázové dávce
Infekce močové trubice a děložního čípku vyvolané bakterií <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . Přípravek <Smyslený název> se má používat v kombinaci s jiným antibiotikem, které vybere lékař nebo lékárník.	1 000 mg nebo 2 000 mg* v jednorázové dávce.
Chronický zánět prostaty vyvolaný bakterií <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/den 3 po sobě následující dny v týdnu po dobu 3 týdnů
Bakteriální infekce pohlavních orgánů s bolestivými vředy (chancroid)	1 000 mg v jednorázové dávce
Infekce vyvolané bakteriálním komplexem <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) u osob s pokročilou infekcí HIV. Přípravek <Smyslený název> se má používat v kombinaci s jiným antibiotikem, které se nazývá ethambutol.	600 mg jednou denně
Prevence infekcí vyvolaných bakteriálním komplexem <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) u osob s infekcí HIV	1 200 mg jednou týdně
Bakteriální infekce dělohy, vejcovodů a vaječníků (zánětlivé onemocnění v oblasti pánve) v kombinaci s jiným antibiotikem (antibiotiky), které vybere lékař nebo lékárník*	Pouze pokud byla léčba zahájena intravenózním azithromycinem: 250 mg jednou denně k dokončení 7denního režimu léčby

* pouze u dospělých pacientů

[#] u dospělých pacientů může po úvodní léčbě podané nitrožilně následovat léčba podávaná ústy

Použití u dětí a dospívajících

[Všechny tekuté lékové formy]

Bezpečnost a účinnost azithromycinu nebyly stanoveny u dětí ve věku do 6 měsíců pro žádnou z indikací uvedených v bodě 1.

Způsob podání

Perorální podání po rekonstituci.

[Prášek pro perorální suspenzi 20 mg/ml, 40 mg/ml]

Přípravek <Smyšlený název> se má užívat ústy v jednorázové denní dávce. Perorální suspenzi lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Užívání tohoto přípravku těsně před jídlem může předejít zažívacím problémům.

[Je-li to relevantní, doplňte další podrobnosti ohledně pokynů pro rekonstituci a zacházení s dávkovacími zařízeními zdravotnickými pracovníky a/nebo pacienty v souladu s místní praxí. Mají být vytvořeny a přidány obrázky, které tyto pokyny dále objasní]

Pokud lahvička přípravku <Smyšlený název>, kterou jste obdržel(a) od svého lékaře nebo lékárníka, obsahuje pouze prášek a žádnou tekutinu, musíte do ní přidat určitý objem vody, aby bylo možné přípravek používat. Pokud Vám prášek již rozpustil lékař nebo lékárník, můžete přejít přímo k části „Pokyny pro užívání denních dávek přípravku <Smyšlený název> perorální suspenze“ níže.

Jestliže jste užil(a) více přípravku <Smyšlený název>, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku <Smyšlený název>, než jste měl(a), můžete se cítit špatně. Typickými známkami předávkování jsou zvracení, průjem, bolest břicha a pocit na zvracení. Okamžitě informujte svého lékaře nebo kontaktujte nejbližší nemocniční pohotovost.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek <Smyšlený název>

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek <Smyšlený název>, užijte jej co nejdříve, pokud do plánované další dávky zbývá alespoň 12 hodin. Jestliže do další dávky zbývá méně než 12 hodin, vynechanou dávku vynechejte a vezměte si až další dávku v obvyklý čas. Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek <Smyšlený název>

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek <Smyšlený název> příliš brzy, může se infekce vrátit. Užívejte přípravek <Smyšlený název> po celou dobu léčby, a to i když se začnete cítit lépe.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

[Tento bod má být formulován následovně:]

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků, přestaňte přípravek <Smyšlený název> užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc:

- náhlé sípání, potíže s dýcháním, otok očních víček, obličeje nebo rtů, vyrážka nebo svědění postihující zejména celé tělo (*anafylaktická reakce*, frekvence není známo)
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep (*srdeční arytmie* nebo *tachykardie torsade de pointes*, frekvence není známo)
- tmavá moč, ztráta chuti k jídlu nebo zežloutnutí kůže nebo očního bělma, což jsou příznaky poruch jater (*selhání jater* nebo *jaterní nekróza* (frekvence není známo), *hepatitida (zánět jater)** (méně časté: mohou postihnout až 1 osobu ze 100))
- závažný průjem s křečemi v břiše, krvavou stolicí a/nebo horečkou může znamenat, že máte infekci tlustého střeva (*kolitidu spojenou s antibiotiky*, frekvence není známo) Neužívejte léky proti průjmům, které potlačují pohyb střev.

- zarudlé nevyvýšené terčíkovité nebo kruhové skvrny na trupu, často s puchýřem ve středu, olupování kůže, vředy v ústech, krku, na nose, genitáliích a očích. Těmto závažným kožním vyrážkám může předcházet horečka a příznaky podobné chřipce (*Stevensův-Johnsonův syndrom*[#] nebo *toxická epidermální nekrolýza*, frekvence není známo).
- rozsáhlá vyrážka, vysoká tělesná teplota a zvětšené lymfatické uzliny (*DRESS syndrom* nebo *syndrom přecitlivělosti na lék*, vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)).
- červená, šupinatá rozsáhlá vyrážka s hrbolky pod kůží a puchýři doprovázená horečkou. Příznaky se obvykle objevují při zahájení léčby (*akutní generalizovaná exantematózní pustulóza* a jsou vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)).

Jiné nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- průjem
- nepříjemné pocity v břiše*

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- bolest hlavy
- *zvracení*, bolest břicha[#], pocit na zvracení[#]
- změny výsledků krevních testů (*snížení počtu lymfocytů, zvýšení počtu eozinofilů, zvýšení počtu bazofilů, zvýšení počtu monocytů, zvýšení počtu neutrofilů, snížení hladiny bikarbonátu v krvi*)

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- *kvasinková infekce* –infekce úst a pochvy, další plísňové infekce
- zápal plic, bakteriální infekce hrdla, zánět trávicího ústrojí, porucha dýchání, zánět nosní sliznice, vaginální infekce
- změny počtu bílých krvinek (*snížení počtu bílých krvinek, neutrofilů, eozinofilů (určitého typu bílých krvinek)*)
- zvýšení počtu krevních destiček
- snížení poměru objemu červených krvinek k celkovému objemu krve (*snížení hodnoty hematokritu*)
- alergické reakce, otoky rukou, nohou a obličeje (*angioedém*)
- ztráta chuti k jídlu[#]
- nervozita, poruchy spánku (*nespavost*)
- pocit závratě[#], spavost, změna vnímání chuti[#], pocit mravenčení nebo necitlivost[#]
- zhoršené vidění[#]
- onemocnění ucha
- závratě
- bušení srdce
- návaly horka
- náhlé sípání, krvácení z nosu
- zácpa, větry[#], poruchy trávení, zánět sliznice žaludku, potíže s polykáním, vyklenutí břicha, sucho v ústech, říhání, vředy v ústech, zvýšená tvorba slin
- vyrážka[#], svědění[#], kopřivka[#], zánět kůže, suchá kůže, abnormálně zvýšené pocení
- otok a bolest kloubů, bolest svalů, bolest zad, bolest šíje
- bolestivé močení, bolest ledvin
- nepravidelné menstruační krvácení, porucha varlat
- otoky způsobené zadržováním tekutin, zejména v obličeji, na kotnících a nohou
- slabost, únava[#], malátnost, horečka
- bolest na hrudi, bolest
- abnormální výsledky laboratorních testů (např. krevní nebo jaterní testy)
- komplikace po výkonu

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- pocit podrážděnosti
- problémy s játry, zežloutnutí kůže nebo očního bělma
- zvýšená citlivost na sluneční světlo[#]

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- snížení počtu červených krvinek v důsledku zvýšeného rozpadu krvinek, což může způsobit únavu a bledou kůži
- snížení počtu krevních destiček, které může vést ke krvácení a tvorbě modřin
- pocit zlosti, agresivity, pocit strachu a obav (*úzkost*), akutní stav zmatenosti (*delirium*),
- halucinace
- mdloby
- záchvaty křečí
- snížená citlivost na dotek, bolest a teplotu[#]
- pocit hyperaktivity
- změna čichových vjemů
- úplná ztráta chuťových vjemů
- svalová slabost (*myasthenia gravis*)
- abnormální srdeční činnost na elektrokardiogramu (EKG) (*prodloužení QT intervalu*)
- hluchota[#], zhoršení sluchu[#] nebo ušní šelest (*tinnitus*)[#]
- nízký krevní tlak
- zánět slinivky břišní způsobující silné bolesti břicha a zad (*pankreatitida*)
- změna barvy jazyka
- bolest kloubů (*artralgie*)[#]
- zánět ledvin a selhání ledvin

[informace o nežádoucích účincích souvisejících s léčbou a/nebo profylaxí infekcí MAC mají být uvedeny pouze v případě, že je přípravek pro tuto léčbu indikován].

* Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány pouze při podávání azithromycinu k prevenci a nebo léčbě infekcí komplexem *Mycobacterium avium* (MAC) u osob s HIV s nízkou obranyschopností.

Tyto nežádoucí účinky byly častější při podávání azithromycinu k prevenci a/nebo léčbě infekcí komplexem *Mycobacterium avium* u osob s HIV s nízkou obranyschopností.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit 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

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípravky pro intravenózní podání (500 mg, prášek pro koncentrát pro infuzní roztok)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

[Tento bod má být formulován následovně:]

<Smyslený název> je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých (viz body 4.4 a 5.1):

- Komunitní pneumonie
- Zánětlivé onemocnění v oblasti pánve, vždy v kombinaci s jiným vhodným antibakteriálním přípravkem (přípravky) (např. metronidazolem).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

[Tento bod má být formulován následovně:]

Dávkování

Azithromycin se má podávat v jedné denní dávce. Doporučení ohledně dávkování u dospělých pacientů jsou uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučení pro dávkování azithromycinu podávaného intravenózně

Indikace	Dávkovací režim azithromycinu
Komunitní pneumonie	500 mg jednou denně po dobu nejméně 2 dnů, poté perorální dávka 500 mg denně k dokončení 7denního až 10denního režimu léčby.
Zánětlivé onemocnění v oblasti pánve v kombinaci s jiným vhodným antibakteriálním přípravkem (přípravky) (např. metronidazolem)	500 mg jednou denně po dobu 1 až 2 dnů, poté perorální dávka 250 mg jednou denně k dokončení 7denního režimu léčby.
Je třeba vzít v úvahu léčebné režimy, dávky a délku léčby doporučené v aktualizovaných pokynech k léčbě jednotlivých indikací. Načasování přechodu na perorální léčbu má být stanoveno podle uvážení lékaře a v souladu s klinickou odpovědí.	

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s GFR ≥ 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 arytmogenních stavů, doporučuje se zvláštní opatrnost vzhledem k riziku vzniku srdeční arytmie a torsade de pointes (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku <Smyslený název> podávaného intravenózně k léčbě komunitní pneumonie u pediatrické populace nebyly stanoveny.

Použití přípravku <Smyslený název> k léčbě zánětlivého onemocnění v oblasti pánve u dětí ve věku do 12 let není relevantní. Bezpečnost a účinnost u dospívajících dívek nebyly stanoveny.

Způsob podání

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

Doporučená cesta podání je pouze intravenózní infuze. Nepodávejte jako intravenózní bolus nebo intramuskulární injekci. Koncentrace roztoku a rychlost infuze má být buď 1 mg/ml během 3 hodin, nebo 2 mg/ml během 1 hodiny. Dávka 500 mg azithromycinu má být podávána infuzí po dobu minimálně 1 hodiny.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

[Tento bod má být formulován následovně:]

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

[Tento bod má být formulován následovně:]

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 arytmii 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 přerušení 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.

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 přerušení léčby 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

[Do tohoto bodu má být podle šablony QRD doplněno varování ohledně kterékoli pomocné látky, která by mohla způsobit nežádoucí účinky např. u pacientů se specifickými poruchami metabolismu]

(např. fenylketonurii, intoleranci fruktózy, malabsorpci glukózy-galaktózy nebo deficitem sakrosidázy/izomaltázy) nebo alergiemi. Každý žadatel o registraci bude muset uvést všechny relevantní pomocné látky a související varování k jeho lékové formě (lékovým formám).]

<Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.>

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

[Tento bod má být formulován následovně:]

Ačkoli je azithromycin slabým inhibitorem 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 inhibitorem 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. Atorvastatin 10 mg perorálně jednou denně.	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.
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 je substrátem P-gp	Během léčby azithromycinem a po

	Kolchicin: ↑ 57 % AUC _{0-t} ↑ 22 % C _{max}	s úzkým terapeutickým indexem.	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 potencionou 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 karbamazepinem, cetirizinem, 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.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

[Tento bod má být formulován následovně:]

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/dětí 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

[Tento bod má být formulován následovně:]

<Smyslený název> 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

[Tento bod má být formulován následovně:]

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	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace			Kandidová infekce Pneumonie Mykotická infekce Bakteriální infekce Vaginální infekce Faryngitida Gastroenterit ida Rinitida Orální kandidóza		
Poruchy krve a lymfatického systému		Snížený počet lymfocytů, Zvýšený počet eozinofilů, Zvýšený počet bazofilů, Zvýšený počet monocytů,	Leukopenie Neutropenie Eozinofilie Zvýšený počet trombocytů, Snížený hematokrit,		Trombocytopenie Hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému			Angioedém Hypersenzitivita (viz bod 4.4)		Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy			Snížená chuť k jídlu		
Psychiatrické poruchy			Nervozita Insomnie	Agitovanost	Úzkost Delirium Halucinace Agrese
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy	Závratě Dysgeuzie Parestezie Somnolence		Myasthenia gravis (viz bod 4.4) Záchvat křečí Anosmie Ageuzie Hypestezie Psychomotorická hyperaktivita Parosmie Synkopa
Poruchy oka			Postižení zraku		

Poruchy ucha a labyrintu			Porucha ucha Vertigo		Hluchota Nedoslýchavost Tinnitus
Srdeční poruchy			Palpitace		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			Návaly horka		Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dyspnoe Respirační porucha Epistaxe		
Gastrointestinální poruchy	Průjem Břišní diskomfort	Zvracení Bolest břicha Nauzea	Gastritida Zácpa Dyspepsie Dysfagie Břišní distenze Sucho v ústech Vřed v ústech Hypersekrece slin Říhání Flatulence		Pankreatitida Pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4) Změna barvy jazyka
Poruchy jater a žlučových cest			Hepatitida Zvýšená aspartátaminoo-transferáza Zvýšená alaninaminotransferáza Zvýšený bilirubin v krvi Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Abnormální jaterní funkce Cholestatický ikterus	Selhání jater (viz bod 4.4) Fulminantní hepatitida Jaterní nekróza
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka Pruritus Kopřivka Dermatitida	Akutní generalizovaná exantematózní	Toxická epidermální nekrolýza

			Suchá kůže Hyperhidróza a	pustulóza (AGEP) Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) Fotosenzitivní reakce	Stevensův- Johnsonův syndrom Erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Osteoartritida a Myalgie Bolest zad Bolest krku		Artralgie
Poruchy ledvin a močových cest			Dysurie Renální bolest Zvýšená močovina v krvi Zvýšený kreatinin v krvi		Akutní poškození ledvin Tubulointer- sticiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Intermenstru- ační krvácení Testikulární porucha		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolest v místě injekce Zánět v místě injekce	Edém Astenie Malátnost Únava Edém obličeje Bolest na hrudi Pyrexie Bolest Periferní otok		
Vyšetření		Snížená hladina bikarbonátu	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			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

[Tento bod má být formulován následovně:]

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. 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

[Tento bod má být formulován následovně:]

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 metylací 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 gramnegativní mikroorganismy</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Jiné mikroorganismy</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence
<i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</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>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Anaerobní mikroorganismy</i>
<i>Bacteroides</i> spp.

^oV době vydání tabulek nebyly k dispozici žádné aktualizované údaje. Primární literatura, vědecká standardní literatura a terapeutická doporučení předpokládají citlivost.

⁺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

[Tento bod má být formulován následovně:]

U pacientů hospitalizovaných s komunitní pneumonií, kteří dostávali v jednorázových denních hodinových intravenózních infuzích po dobu 2 až 5 dnů 500 mg azithromycinu v koncentraci 2 mg/ml, byla průměrná dosažená $C_{\max} \pm S.D.$ $3,63 \pm 1,60 \mu\text{g/ml}$, průměrná C_{trough} (C_{24}) po zahájení poslední infuzní dávky byla $0,2 \mu\text{g/ml}$ a průměrná AUC_{0-24} byla $9,6 \pm 4,8 \mu\text{g.h/ml}$.

Průměrné hodnoty $C_{\max}$, C_{trough} (C_{24}) a AUC_{0-24} byly $1,14 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$; $0,18 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$; resp. $8,03 \pm 0,86 \mu\text{g.h/ml}$ u zdravých dobrovolníků, kteří dostávali ve 3hodinových intravenózních infuzích 500 mg azithromycinu v koncentraci 1 mg/ml.

Při srovnání plazmatických farmakokinetických parametrů po první a páté denní dávce 500 mg azithromycinu podaného intravenózně u zdravých dobrovolníků se neprokázala téměř žádná změna $C_{\max}$, došlo však ke zvýšení AUC_{0-24} o 40–61 %, což odráží 2,2 až 3násobné zvýšení hladin C_{trough} (C_{24}).

Distribuce

Azithromycin je široce a rychle distribuován z plazmy do extravaskulárního kompartmentu, včetně tkání, jako jsou tonzily, plíce a tkáně 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 s 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-kyselé 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, hydrolýzu 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 AUC_{0-24} 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 (4 x 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 účinné 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. 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.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

[Tento bod má být formulován následovně:]

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 mírném 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).

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípravky pro intravenózní podání (500 mg, prášek pro koncentrát pro infuzní roztok)

1. Co je přípravek <Smyslený název> a k čemu se používá

[Tento bod má být formulován následovně:]

Přípravek <Smyslený název> obsahuje léčivou látku azithromycin. Azithromycin je antibiotikum, které patří do skupiny antibiotik známých jako makrolidy, které blokují množení citlivých bakterií.

Přípravek <Smyslený název> se používá k léčbě následujících infekcí u dospělých:

- Zápál plic (komunitní pneumonie, která nebyla získána v nemocnici)
- Bakteriální infekce dělohy, vejcovodů a vaječníků (zánětlivé onemocnění v oblasti pánve) vždy v kombinaci s jiným antibiotikem (antibiotiky), které vybere lékař nebo lékárník.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek <Smyslený název>

[Tento bod má být formulován následovně:]

Nepoužívejte přípravek <Smyslený název>

- jestliže jste alergický(á) na azithromycin, erythromycin, makrolidová nebo ketolidová antibiotika nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Pokud trpíte nebo jste trpěl(a) některým z následujících stavů, poraďte se před používáním přípravku <Smyslený název> se svým lékařem nebo lékárníkem:

- srdeční problémy (např. problémy se srdečním rytmem nebo srdeční nedostatečnost) nebo nízká hladina draslíku nebo hořčíku v krvi: tyto stavy mohou přispět k závažným nežádoucím účinkům azithromycinu na srdce
- problémy s játry: lékař bude možná muset sledovat funkci jater nebo léčbu přerušit
- závažný průjem po podání jakýchkoli antibiotik
- lokální svalová slabost (myasthenia gravis), protože příznaky tohoto onemocnění se mohou během léčby zhoršit
- nebo pokud užíváte deriváty námelových alkaloidů, jako je ergotamin (používaný k léčbě migrény), protože tyto léky se nemají používat společně s přípravkem <Smyslený název>.

Přestaňte tento přípravek používat a okamžitě kontaktujte svého lékaře (viz také „Závažné nežádoucí účinky“ v bodě 4):

- pokud máte pocit, že se u Vás objevila alergická reakce (např. potíže s dýcháním, otok obličeje nebo hrdla, vyrážka, puchýře).
- pokud zaznamenáte kterýkoli z příznaků popsaných v bodě 4, které se týkají závažných kožních reakcí, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy, lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), které byly hlášeny v souvislosti s léčbou azithromycinem.
- pokud máte pocit, že máte po podání přípravku <Smyslený název> abnormální srdeční tep nebo bušení srdce, závratě nebo mdloby.
- pokud se u Vás objeví příznaky jaterních problémů (např. tmavá moč, ztráta chuti k jídlu nebo zežloutnutí kůže nebo očního bělma).
- pokud se u Vás během léčby nebo po ní objeví závažný průjem. Neužívejte žádné léky k léčbě průjmu bez předchozí rady s lékařem. Pokud průjem pokračuje nebo se znovu objeví během prvních týdnů po léčbě, informujte o tom svého lékaře.

Superinfekce

Lékař Vás může sledovat, zda se u Vás neobjeví příznaky dalších bakteriálních nebo plísňových infekcí, které nelze léčit přípravkem <název přípravku> (superinfekce).

Pohlavně přenosné infekce

Lékař může provést test, aby mohl vyloučit možnou syfilidu, pohlavně přenosnou chorobu, která jinak může probíhat nepozorovaně a být diagnostikována opožděně. V případě pohlavně přenášených bakteriálních infekcí Vám lékař zajistí kontrolní laboratorní testy kvůli sledování úspěšnosti léčby.

Děti a dospívající

Pokud je Vaše dítě mladší 12 let nebo pokud jste dospívající (ve věku 12 až méně než 18 let), nemá Vám být tento léčivý přípravek podán, protože jeho účinnost a bezpečnost nebyly zkoumány.

Další léčivé přípravky a přípravek <Smyslený název>

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Podávání přípravku <Smyslený název> současně s některými jinými léky může mít za následek nežádoucí účinky. Proto je obzvláště důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud užíváte některý z následujících léků:

- Atorvastatin a další léky ze skupiny statinů (ke snížení hladiny cholesterolu v krvi a prevenci srdečních onemocnění, včetně srdečního infarktu a mozkové mrtvice)
- Cyklosporin (k prevenci odmítnutí transplantovaných orgánů organismem)
- Kolchicin (k léčbě dny a familiární středomořské horečky)
- Dabigatran (k prevenci a léčbě tvorby krevních sraženin)
- Digoxin (k léčbě srdečních onemocnění)
- Warfarin nebo podobné léky používané k ředění krve.
- Léky, které mohou způsobit, že se srdeční sval stahuje a uvolňuje déle než obvykle (prodloužení QT intervalu), jako jsou např. následující:
 - chinidin, prokainamid, dofetilid, amiodaron a sotalol (k léčbě nepravidelného srdečního rytmu, včetně příliš rychlého nebo příliš pomalého srdečního rytmu – srdeční arytmie)
 - pimoqid (k léčbě duševních onemocnění)
 - citalopram (k léčbě deprese)
 - moxifloxacin a levofloxacin (antibiotika)
 - cisaprid (k léčbě poruch trávicího ústrojí)
 - hydroxychlorochin nebo chlorochin (k léčbě autoimunitních onemocnění včetně revmatoidní artritidy nebo k léčbě či prevenci malárie)

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

Těhotenství

Lékař rozhodne, zda máte tento přípravek užívat během těhotenství, až poté, co se ujistí, že přínosy převažují nad možnými riziky.

Kojení

Přípravek <Smyslený název> přechází do lidského mateřského mléka. Lékař na základě posouzení prospěšnosti kojení pro Vaše dítě a prospěšnosti léčby pro Vás rozhodne, zda máte přerušit kojení nebo léčbu přípravkem <Smyslený název> nepodstupovat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

<Smyslený název> má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Bylo hlášeno, že přípravek <Smyslený název> u některých lidí způsobuje závratě, ospalost a záchvaty a také problémy se zrakem a sluchem. Tyto možné nežádoucí účinky mohou mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

<Přípravek <Smyslený název> obsahuje {název pomocné látky/pomocných látek}>

[Do tohoto bodu má být podle šablony QRD doplněno varování ohledně pomocné látky, která by mohla způsobit nežádoucí účinky např. u pacientů s určitými poruchami metabolismu (např. fenylketonurií, intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy-galaktózy nebo deficitem sakrosidázy/izomaltázy) nebo alergie. Každý žadatel o registraci bude muset uvést každou relevantní pomocnou látku (pomocné látky) a příslušné (příslušná) varování k jeho lékové formě (lékovým formám).]

3. Jak se přípravek <Smyšlený název> používá

[Tento bod má být formulován následovně:]

Tento přípravek se podává jednou denně. Bude podáván zdravotnickým pracovníkem infuzí do žíly po dobu 3 hodin nebo 1 hodiny. Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Doporučené dávkovací režimy u dospělých pacientů jsou uvedeny v tabulce níže.

Infekce	Léčebný režim
Zápal plic (komunitní pneumonie, která nebyla získána v nemocnici)	500 mg jednou denně po dobu nejméně 2 dnů, poté perorální dávka 500 mg jednou denně k dokončení 7denního až 10denního režimu léčby.
Bakteriální infekce dělohy, vejcovodů a vaječníků (zánětlivé onemocnění v oblasti pánve) Přípravek <Smyšlený název> se má používat v kombinaci s jiným antibiotikem, které vybere lékař nebo lékárník.	500 mg jednou denně po dobu 1 až 2 dnů, poté perorální dávka 250 mg jednou denně k dokončení 7denního režimu léčby

Způsob podání

[Zde mají být uvedeny informace k podávání včetně standardních termínů podle EDQM, tak jak jsou použity v bodě 4.2 souhrnu údajů o přípravku]

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku <Smyšlený název>, než byste měl(a) dostat

Lékař rozhodne o způsobu léčby, včetně přerušení léčby a sledování příznaků nežádoucích účinků. Nejčastějšími nežádoucími účinky po podání většího množství přípravku <Smyšlený název>, než byste měl(a) dostat, jsou zvracení, průjem, bolest břicha a pocit na zvracení.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

[Tento bod má být formulován následovně:]

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků, přestaňte přípravek <Smyšlený název> používat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc:

- náhlé sípání, potíže s dýcháním, otok očních víček, obličeje nebo rtů, vyrážka nebo svědění postihující zejména celé tělo (*anafylaktická reakce*, frekvence není známo)

- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep (*srdeční arytmie* nebo *tachykardie torsade de pointes*, frekvence není známo)
- tmavá moč, ztráta chuti k jídlu nebo zežloutnutí kůže nebo očního bělma, což jsou příznaky poruch jater (*selhání jater* nebo *jaterní nekróza* (frekvence není známo), *hepatitida (zánět jater)* (méně časté: mohou postihnout až 1 osobu ze 100)).
- závažný průjem s křečemi v břiše, krvavou stolicí a/nebo horečkou může znamenat, že máte infekci tlustého střeva (*kolitidu spojenou s antibiotiky*, frekvence není známo) Neužívejte léky proti průjmu, které potlačují pohyb střev.
- zarudlé nevyvýšené terčikovitě nebo kruhové skvrny na trupu, často s puchýřem ve středu, olupování kůže, vředy v ústech, krku, na nose, genitáliích a očích. Těmto závažným kožním vyrážkám může předcházet horečka a příznaky podobné chřipce (*Stevensův-Johnsonův syndrom* nebo *toxická epidermální nekrolýza*, frekvence není známo).
- rozsáhlá vyrážka, vysoká tělesná teplota a zvětšené lymfatické uzliny (*DRESS syndrom* nebo *syndrom přecitlivělosti na lék*, vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)).
- červená, šupinatá rozsáhlá vyrážka s hrbolky pod kůží a puchýři doprovázená horečkou. Příznaky se obvykle objevují při zahájení léčby (*akutní generalizovaná exantematózní pustulóza* a jsou vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)).

Jiné nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- průjem
- nepříjemné pocity v břiše

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- bolest hlavy
- *zvracení*, bolest břicha, pocit na zvracení
- změny výsledků krevních testů (*snížení počtu lymfocytů, zvýšení počtu eozinofilů, zvýšení počtu bazofilů, zvýšení počtu monocytů, zvýšení počtu neutrofilů, snížení hladiny bikarbonátu v krvi*)
- bolest v místě injekce
- zánět v místě injekce

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- *kvasinková infekce* –infekce úst a pochvy, další plísňové infekce
- zápal plic, bakteriální infekce hrdla, zánět trávicího ústrojí, porucha dýchání, zánět nosní sliznice, vaginální infekce
- změny počtu bílých krvinek (*snížení počtu bílých krvinek, neutrofilů, eozinofilů (určitého typu bílých krvinek)*)
- *zvýšení počtu krevních destiček*
- snížení poměru objemu červených krvinek k celkovému objemu krve (*snížení hodnoty hematokritu*)
- alergické reakce, otoky rukou, nohou a obličeje (*angioedém*)
- ztráta chuti k jídlu
- nervozita, poruchy spánku (*nespavost*)
- pocit závratě, spavost, změna vnímání chuti, pocit mravenčení nebo necitlivost
- zhoršené vidění
- onemocnění ucha
- závratě
- bušení srdce
- návaly horka
- náhlé sípání, krvácení z nosu
- zácpa, větry, poruchy trávení, zánět sliznice žaludku, potíže s polykáním, vyklenutí břicha, sucho v ústech, říhání, vředy v ústech, zvýšená tvorba slin
- vyrážka, svědění, kopřivka, zánět kůže, suchá kůže, abnormálně zvýšené pocení

- otok a bolest kloubů, bolest svalů, bolest zad, bolest šíje
- bolestivé močení, bolest ledvin
- nepravidelné menstruační krvácení, porucha varlat
- otoky způsobené zadržováním tekutin, zejména v obličeji, na kotnících a nohou
- slabost, únava, malátnost, horečka
- bolest na hrudi, bolest
- abnormální výsledky laboratorních testů (např. krevní nebo jaterní testy)
- komplikace po výkonu

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- pocit podrážděnosti
- problémy s játry, zežloutnutí kůže nebo očního bělma
- zvýšená citlivost na sluneční světlo

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- snížení počtu červených krvinek v důsledku zvýšeného rozpadu krvinek, což může způsobit únavu a bledou kůži
- snížení počtu krevních destiček, které může vést ke krvácení a tvorbě modřin
- pocit zlosti, agresivity, pocit strachu a obav (*úzkost*), akutní stav zmatenosti (*delirium*),
- halucinace
- mdloby
- záchvaty křečí
- snížená citlivost na dotek, bolest a teplotu
- pocit hyperaktivity
- změna čichových vjemů
- úplná ztráta chuťových vjemů
- svalová slabost (*myasthenia gravis*)
- abnormální srdeční činnost na elektrokardiogramu (EKG) (*prodloužení QT intervalu*)
- hluchota, zhoršení sluchu nebo ušní šelest (*tinitu*)
- nízký krevní tlak
- zánět slinivky břišní způsobující silné bolesti břicha a zad (*pankreatitida*)
- změna barvy jazyka
- bolest kloubů (*artralgie*)
- zánět ledvin a selhání ledvin

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.