

### **Neregistrovaný léčivý přípravek**

Použití je povoleno Ministerstvem zdravotnictví podle § 8, odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, rozhodnutím MZDR 1587/2023-2/OLZP ze dne 24. ledna 2023.

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Azitromicina Azevedos 500 mg potahované tablety

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg azithromycinu (jako 524,01 mg dihydrátu azithromycinu).

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 3 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Potahovaná tableta

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Přípravek Azitromicina Azevedos je indikován k léčbě infekcí způsobených citlivými mikroorganismy:

-infekce dolních cest dýchacích, včetně bronchitidy a pneumonie,

-infekce kůže a měkkých tkání,

-akutní otitis media,

-Infekce horních cest dýchacích, včetně sinusitidy a faryngitidy/tonzilitidy (Penicilin je obvyklým lékem volby k léčbě faryngitidy způsobené bakterií *Streptococcus pyogenes*, včetně profylaxe revmatické horečky. Azithromycin je obecně účinný při eradikaci streptokoků z orofaryngu, avšak údaje, které by prokázaly účinnost azithromycinu v následné prevenci revmatické horečky, nejsou v současné době k dispozici.)

Přípravek Azitromicina Azevedos je indikován k léčbě nekomplikovaných pohlavně přenosných chorob způsobených bakteriemi *Chlamydia trachomatis* a nemultirezistentní *Neisseria gonorrhoeae*, u mužů a žen; je třeba vyloučit souběžnou infekci bakterií *Treponema pallidum*.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Přípravek Azitromicina Azevedos má být podáván v jedné denní dávce.

Délka léčby jednotlivých infekčních onemocnění je uvedena níže.

### Dospělí

Při léčbě pohlavně přenosných chorob způsobených bakterií *Chlamydia trachomatis* je dávka 1 000 mg podávána v jedné perorální dávce. Při léčbě pohlavně přenosných chorob vyvolaných citlivými druhy bakterie *Neisseria gonorrhoeae* je doporučená dávka 1 000 mg nebo 2 000 mg azithromycinu v kombinaci s 250 mg nebo 500 mg ceftriaxonu podle lokálních terapeutických doporučení.

U pacientů alergických na penicilin a/nebo cefalosporiny je třeba se řídit lokálními terapeutickými doporučeními.

Při léčbě všech ostatních indikací má být celková dávka 1 500 mg podávána v dávkách 500 mg denně po dobu 3 dnů.

### Pediatrická populace

Tablety přípravku Azitromycina Azevedos mají být podávány pouze dětem a dospívajícím s tělesnou hmotností vyšší než 45 kg.

### Zvláštní populace:

#### Starší pacienti

U starších pacientů se používá stejná dávka jako u dospělých pacientů. U starších pacientů se mohou vyskytnout proarytmogenní stavy, proto se doporučuje zvláštní opatrnost vzhledem k riziku vzniku srdeční arytmie a torsades de pointes (viz bod 4.4).

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 10 – 80 ml/min) není nutná úprava dávky. Azithromycin má být podáván s opatrností pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR <10 ml/min) (viz body 4.4 a 5.2).

#### Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater lze použít stejný dávkovací režim jako u pacientů s normální funkcí jater. (viz bod 4.4).

## Způsob podání

Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na azithromycin, erythromycin, jakékoli jiné makrolidové nebo ketolidové antibiotikum nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Hypersenzitivita

Stejně jako u erythromycinu a jiných makrolidů byly vzácně hlášeny závažné alergické reakce včetně angioedému, anafylaxe (vzácně fatální), kožní reakce včetně akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), Stevensova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy (vzácně fatální) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.8). Některé z těchto reakcí na azithromycin vedly k opakujícímu se výskytu příznaků a vyžadovaly dlouhou dobu pozorování a léčby.

Pokud dojde k alergické reakci je třeba léčbu přerušit a zahájit vhodnou terapii. Lékaři si mají být vědomi toho, že po přerušení symptomatické léčby může dojít k opětovnému výskytu alergických příznaků.

#### Hepatotoxicita

Vzhledem k tomu, že hlavní cestou eliminace azithromycinu jsou játra, má se jeho použití zvážit u pacientů se závažným jaterním onemocněním. U pacientů léčených azithromycinem byly hlášeny případy fulminantní hepatitidy potenciálně vedoucí k život ohrožujícímu selhání jater (viz bod 4.8). Některí pacienti mohou mít již existující onemocnění jater nebo mohli užívat jiné hepatotoxické léky. V případě známek a příznaků poruchy funkce jater, jako je rychlý rozvoj astenie spojené se žloutenkou, tmavou močí, sklonem ke krvácení nebo hepatální encefalopatii, mají být okamžitě provedeny testy/analýzy jaterních funkcí. Podávání azithromycinu má být přerušeno, pokud se objeví jaterní dysfunkce.

#### Infantilní hypertrofická stenóza pyloru

Po použití azithromycinu u novorozenců (léčba do 42. dne života) byla hlášena infantilní hypertrofická stenóza pyloru. Rodiče a poskytovatelé zdravotní péče mají být upozorněni, aby v případě zvracení nebo nucení na zvracení během krmení informovali lékaře.

#### Námelové alkaloidy

U pacientů užívajících námelové alkaloidy může současné podávání některých makrolidových antibiotik vyvolat ergotismus. Nejsou k dispozici žádné údaje o možnosti interakce mezi ergotaminem a azithromycinem. Vzhledem k teoretické možnosti ergotismu se však námelové alkaloidy a přípravek Azitromycina Azevedos nemají podávat společně.

### Superinfekce

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

### Průjem vyvolaný bakterií *Clostridium difficile*

Při užívání antibiotik, včetně azithromycinu, byly hlášeny průjmy vyvolané bakterií *Clostridium difficile* (pseudomembranózní kolitida), jejichž závažnost se pohybuje od mírného průjmu až po fatální kolitidu. Antibiotická léčba mění normální flóru tlustého střeva, což umožňuje přerůstání bakterie *C. difficile*.

*C. difficile* produkuje toxiny A a B, které přispívají k rozvoji pseudomembranózní kolitidy. Hypertoxin produkovaný kmeny bakterie *C. difficile* způsobují zvýšenou morbiditu a mortalitu, protože tyto infekce mohou být rezistentní k antimikrobiální léčbě a vyžadují kolektomii.

U pacientů, u nichž se po podání antibiotik objeví průjem, je třeba zvážit diagnózu pseudomembranózní kolitidy.

Je třeba pečlivě přezkoumat anamnézu, protože byly hlášeny případy pseudomembranózní kolitidy 2 měsíce po podání antibiotik.

### Porucha funkce ledvin

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

### Prodloužení QT intervalu

U pacientů léčených makrolidy včetně azithromycinu bylo zjištěno prodloužení srdeční repolarizace a QT intervalu, které bylo spojeno s rizikem vzniku srdeční arytmie a torsades de pointes (viz bod 4.8). Vzhledem k tomu, že následující stavy mohou vést ke zvýšenému riziku ventrikulárních arytmií (včetně torsades de pointes), které mohou být fatální, je třeba azithromycin užívat s opatrností u pacientů s proarytmogenními stavy, zejména u žen a starších pacientů, jako jsou pacienti:

- s vrozeným nebo prokázaným prodloužením QT intervalu
- v současné době léčení jinými léčivými látkami, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, jako jsou antiarytmika třídy IA (chinidin a prokainamid) a třídy III (dofetilid, amiodaron a sotalol), cisaprid a terfenadin, antipsychotika (např. pimozid), antidepresiva (např. citalopram) a fluorochinolony (např. moxifloxacin a levofloxacin).
- s poruchou rovnováhy elektrolytů, zejména v případě hypokalemie a hypomagnesemie
- s bradykardií, klinicky významnou srdeční arytmií nebo závažným srdečním selháním.

### Myasthenia gravis

U pacientů léčených azithromycinem byla hlášena exacerbace příznaků onemocnění myasthenia gravis a nový nástup onemocnění myasthenia gravis (viz bod 4.8).

#### Přípravek Azitromycina Azevedos obsahuje laktózu.

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

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Antacida: Ve farmakokinetické studii zkoumající účinky současného podávání antacid a azithromycinu nebyl zjištěn žádný vliv na celkovou biologickou dostupnost, ale došlo ke snížení maximálních sérových hladin přibližně o 25 %. U pacientů léčených přípravkem Azitromycina Azevedos a antacidy se tyto dva léky nemají podávat současně.

Cetirizin: U zdravých pacientů nevedlo podávání azithromycinu s 20 mg cetirizinu v 5denním režimu v ustáleném stavu k farmakokinetickým interakcím nebo ke změnám QT intervalu.

Didanosin: Zdá se, že současné podávání denních dávek 1 200 mg azithromycinu se 400 mg didanosinu šesti HIV pozitivním pacientům neovlivnilo farmakokinetiku didanosinu v ustáleném stavu ve srovnání s placebem.

Digoxin a kolchicin: Zvýšené hladiny substrátu P-glykoproteinu v séru byly hlášeny v důsledku současného podávání makrolidových antibiotik, včetně azithromycinu, se substráty P-glykoproteinu, jako je digoxin a kolchicin. Proto je třeba zvážit možnost zvýšení sérových koncentrací digoxinu, pokud se azithromycin a substráty P-glykoproteinu, jako je digoxin, podávají současně. Během léčby azithromycinem a po jejím vysazení je nutné klinické sledování a možná i monitorování hladin digoxinu v séru.

Ergotamin: Vzhledem k teoretické možnosti ergotismu se nedoporučuje současné užívání azithromycinu s námelovými alkaloidy (viz bod 4.4).

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

Chlorochin: Chlorochin má být používán s opatrností u pacientů léčených léky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, např. antiarytmiky třídy IA a III, tricyklickými antidepresivy, antipsychotiky, některými antiinfektivy (např. makrolidy včetně azithromycinu), a to z důvodu zvýšeného rizika komorové arytmie (viz body 4.4 a 4.9). Halofantrin nemá být podáván s chlorochinem.

Azithromycin významně neinteraguje s jaterním systémem cytochromu P450. Nepředpokládá se farmakokinetická interakce jako u erythromycinu a jiných makrolidů. K indukci jaterního cytochromu P450 nebo inaktivaci komplexu metabolitů cytochromu u azithromycinu nedochází.

Byly provedeny farmakokinetické studie mezi azithromycinem a následujícími léčivy, o nichž je známo, že podléhají významnému metabolismu cytochromu P50.

Atorvastatin: Současné denní podávání atorvastatinu (10 mg) a azithromycinu (500 mg) nezměnilo plazmatické koncentrace atorvastatinu (na základě analýzy inhibice cytochromu HMG CoA-reduktázy). Po uvedení na trh však byly u pacientů užívajících azithromycin se statiny hlášeny případy rhabdomyolýzy.

Karbamazepin: Farmakokinetická interakční studie provedená u zdravých dobrovolníků neprokázala žádný významný vliv na plazmatické hladiny karbamazepinu nebo jeho aktivního metabolitu u pacientů, kteří současně užívali azithromycin.

Cimetidin: Ve farmakokinetické studii zkoumající účinky podání jedné dávky cimetidinu 2 hodiny před azithromycinem nedošlo ke změně farmakokinetiky azithromycinu.

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

Cyklosporin: Ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky, kde jim byl podáván azithromycin v dávce 500 mg/den perorálně po dobu 3 dnů a poté jim byla podána perorálně jednorázová dávka cyklosporinu 10 mg/kg, byly  $C_{max}$  a  $AUC_{0-5}$  cyklosporinu významně zvýšeny. Před současným podáváním těchto léků je proto třeba přijmout určitá opatření. Pokud je to nutné, je třeba sledovat hladiny cyklosporinu a dávku vhodně upravit.

Efavirenz: Současné podávání jedné dávky 600 mg azithromycinu a 400 mg efavirenzu denně po dobu 7 dnů nevedlo k žádné klinicky významné farmakokinetické interakci.

Flukonazol: Současné podávání s jednorázovou dávkou 1 200 mg azithromycinu nezměnilo farmakokinetiku jednorázové dávky 800 mg flukonazolu. Celková expozice a poločas azithromycinu se při současném podávání flukonazolu nezměnily, ale byl pozorován klinicky nevýznamný pokles  $C_{max}$  azithromycinu (18 %).

Indinavir: Současné podání jedné dávky 1 200 mg azithromycinu nemělo statisticky významný vliv na farmakokinetiku 800 mg indinaviru podávaného 3krát denně po dobu 5 dnů.

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

Midazolam: U zdravých dobrovolníků nezpůsobilo současné podávání 500 mg azithromycinu denně po dobu 3 dnů žádné klinicky významné změny ve farmakokinetice a farmakodynamice jednorázové dávky 15 mg midazolamu.

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

Rifabutin: Současné podávání azithromycinu a rifabutinu nezměnilo sérové koncentrace obou léčivých látek. Neutropenie byla pozorována u subjektů užívajících současně azithromycin a

rifabutin. Přestože neutropenie byla spojena s užíváním rifabutinu, kauzální souvislost s azithromycinem nebyla stanovena (viz bod 4.8).

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

Terfenadin: Farmakokinetické studie neprokázaly žádné interakce mezi azithromycinem a terfenadinem. Byly zaznamenány ojedinělé případy, kdy nelze zcela vyloučit možnost takové interakce; neexistují však žádné konkrétní důkazy, že k takové interakci došlo.

Theofylin: Při současném podávání zdravým dobrovolníkům neexistují žádné známky klinicky významné farmakokinetické interakce mezi azithromycinem a theofylinem.

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

Trimethoprim/sulfamethoxazol: Současné podávání trimethoprimu/sulfamethoxazolu (160 mg/800 mg) po dobu 7 dnů s 1 200 mg azithromycinu 7. den nemělo významný vliv na maximální koncentraci, celkovou expozici nebo vylučování trimethoprimu nebo sulfamethoxazolu močí.

Sérové koncentrace azithromycinu byly podobné koncentracím pozorovaným v jiných studiích.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

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

##### Kojení

Omezené informace dostupné v publikované literatuře naznačují, že azithromycin je přítomen v lidském mléce, přičemž nejvyšší průměrná denní dávka se odhaduje na 0,1 až 0,7 mg/kg/den. U kojených dětí nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky azithromycinu.

Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo přerušit léčbu azithromycinem, a to s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

##### Fertilita

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

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nejsou k dispozici žádné údaje, které by naznačovaly, že užívání přípravku Azitromycina Azevedos může ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky zjištěné na základě zkušeností z klinických studií a z období po uvedení azithromycinu na trh podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Nežádoucí účinky, které se objevily po uvedení na trh, jsou označeny kurzívou. Skupina frekvencí je definována podle následující konvence:

velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $<1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $<1/100$ ),

vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $<1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $<1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky, které jsou možné nebo pravděpodobně spojené s azithromycinem na základě zkušeností z klinických studií a po uvedení na trh:

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Kandidóza, vaginální infekce, pneumonie, mykotické infekce, bakteriální infekce, faryngitida, gastroenteritida, respirační infekce, rinitida, orální kandidóza	Méně časté
	Pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4)	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Leukopenie, neutropenie, eozinofilie	Méně časté
	Trombocytopenie, hemolytická anémie	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Angioedém, hypersenzitivita	Méně časté
	Anafylaktická reakce (viz bod 4.4)	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	Méně časté
Psychiatrické poruchy	Nervozita, insomnie	Méně časté
	Agitovanost	Vzácné
	Agresivita, úzkost, delirium, halucinace	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Časté
	Závrať, somnolence, dysgeuzie, parestezie	Méně časté



	Synkopa, křeče, psychomotorická hyperaktivita, anosmie, ageuzie, parosmie, myasthenia gravis (viz bod 4.4)	Není známo
Poruchy oka	Poškození zraku	Méně časté
Poruchy ucha a labyrintu	Porucha ucha, vertigo	Méně časté
	Porucha sluchu včetně ztráty sluchu, tinitus	Není známo
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté
	Torsade de pointes (viz bod 4.4), arytmie (viz bod 4.4) včetně ventrikulární tachykardie, prodloužený QT interval na elektrokardiogramu (viz bod 4.4)	Není známo
Cévní poruchy	Návaly horka	Méně časté
	Hypotenze	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe, epistaxe	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté
	Zvracení, bolest břicha, nauzea	Časté

	Zácpa, flatulence, dyspepsie, gastritida, dysfagie, abdominální distenze, sucho v ústech, říhání, vředy v ústech, hypersekrece slin	Méně časté
	Pankreatitida, zbarvení jazyka	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální funkce jater, cholestatická žloutenka	Vzácné
	Jaterní selhání (výjimečně fatální) (viz bod 4.4), fulminantní hepatitida, nekróza jater	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kožní vyrážka, svědění, kopřivka, dermatitida, suchá kůže, hyperhidróza	Méně časté

	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), fotosenzitivní reakce, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4)	Vzácné
	Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Osteoartróza, myalgie, bolest zad, bolest krku	Méně časté
	Artralgie	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	Dysurie, bolest ledvin	Méně časté
	Akutní renální selhání, intersticiální nefritida	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Metroragie, onemocnění varlat	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Edém, astenie, malátnost, únava, otok obličeje, bolest na hrudi, pyrexie, bolest, periferní edém	Méně časté
Vyšetření	Snížení počtu lymfocytů, zvýšení počtu eozinofilů, snížení hladiny bikarbonátu v krvi, zvýšení počtu bazofilů, zvýšení počtu monocytů, zvýšení počtu neutrofilů	Časté
	Zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení bilirubinu, zvýšení močoviny v krvi, zvýšení kreatininu, abnormální hodnoty draslíku v krvi, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení chloridů, zvýšení glukózy, zvýšení počtu trombocytů snížený hematokrit, zvýšení bikarbonátu, abnormální hodnoty sodíku	Méně časté

Poranění, otravy a procedurální komplikace	Postprocedurální komplikace	Méně časté
--	-----------------------------	------------

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

### Příznaky

Nežádoucí účinky hlášené u dávek vyšších než doporučených byly podobné těm, které byly pozorovány při běžných dávkách.

### Léčba

V případě předávkování jsou indikovány obecná symptomatická léčba a podpurná opatření podle potřeby.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, makrolidy

ATC kód: J01FA10.

#### *Mechanismus účinku*

Azithromycin je prvním z podtřídy makrolidových antibiotik označovaných chemicky jako azalidy a chemicky se liší od erythromycinu. Chemicky vzniká vložení atomu dusíku do laktonového kruhu erythromycinu A. Chemický název azithromycinu je 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A. Molekulová hmotnost je 749,0. Azithromycin se váže na 23S RNA ribozomální podjednotky 50S. Blokuje syntézu proteinů inhibicí transpeptidačního/translokačního kroku syntézy proteinů a inhibicí tvorby ribozomální podjednotky 50S.

#### *Srdeční elektrofyzilogie*

Prodloužení QTc intervalu bylo studováno v randomizované, paralelní, placebem kontrolované studii provedené u 116 zdravých osob, které dostávaly chlorochin (1 000 mg) v monoterapii a v kombinaci s azithromycinem (500 mg, 1 000 mg a 1 500 mg jednou denně).

Současné podávání azithromycinu prodloužilo interval QTc v závislosti na dávce a koncentraci. V porovnání s chlorochinem v monoterapii bylo průměrné maximální zvýšení (horní 95% hranice spolehlivosti) QTcF 5 (10) ms, 7 (12) ms a 9 (14) ms při současném podávání azithromycinu v dávkách 500 mg, 1 000 mg a 1 500 mg.

#### *Mechanismus rezistence*

Dva nejčastěji se vyskytující mechanismy rezistence k makrolidům, včetně azithromycinu, jsou modifikace cíle (nejčastěji methyloací 23S ribozomální RNA) a aktivní eflux. Výskyt těchto mechanismů rezistence se liší mezi jednotlivými druhy i v rámci druhů, frekvence rezistence se liší podle zeměpisné polohy.

Nejdůležitější ribozomální modifikací vedoucí k narušení vazby makrolidů je posttranskripční dimethylace v poloze N6 adeninu na nukleotidu A2058 (číslování *E. coli*) 23S ribozomální RNA metylázami kódovanými geny *erm* (*erythromycin ribosome methylase*). Ribozomální modifikace obvykle určují zkříženou rezistenci (fenotyp MLSB) k dalším třídám antibiotik, jejichž ribozomální vazebná místa se překrývají s vazebnými místy makrolidů: linkosaminů (včetně klindamycinu) a streptograminu B (který zahrnuje např. chinupristinovou složku chinupristinu/dalfopristinu). U různých bakteriálních druhů, zejména streptokoků a stafylokoků, jsou přítomny různé geny *erm*. Citlivost na makrolidy mohou ovlivňovat také mutační změny, které se méně často vyskytují v nukleotidech A2058 a A2059 a v jiných pozicích 23 S rRNA nebo v rozšířené ribozomální podjednotce ribozomálních proteinů L4 a L22.

Efluxní pumpy se vyskytují u řady druhů, včetně gramnegativních druhů, jako je *Haemophilus influenzae* (kde mohou vnitřně určovat (vyšší) MIC (minimální inhibiční koncentrace) a stafylokoky. U streptokoků a enterokoků je efluxní pumpa, která rozpoznává 14 a 15členné makrolidy (mezi něž patří erythromycin, resp. azithromycin), kódována geny *mef(A)*.

#### *Antibakteriální citlivost*

Metodika stanovení *in vitro* citlivosti bakterií na azithromycin zahrnuje diluční metodu (stanovení MIC) a diskové metody citlivosti. CLSI i EUCAST poskytují interpretační kritéria pro tyto metody.

Na základě řady studií se doporučuje testovat *in vitro* aktivitu azithromycinu při pokojové teplotě, aby bylo zajištěno fyziologické pH růstového média. Zvýšené napětí CO<sub>2</sub>, který se pravidelně používá u streptokoků a anaerobů a příležitostně i u jiných druhů, vede ke snížení pH média. Tato událost má významný nepříznivý vliv na zjevnou účinnost azithromycinu ve srovnání s jinými makrolidy.

#### *Hraniční hodnoty citlivosti*

Hraniční hodnoty citlivosti EUCAST pro azithromycin, založené na stanovení MIC, jsou uvedeny v tabulce níže.

## Hraniční hodnota citlivosti EUCAST pro azithromycin

	MIC (mg/l)	
	Citlivé	Rezistentní
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
Beta-hemolytické streptokoky	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

a zahrnuje skupiny A, B, C, G.

EUCAST = Evropský výbor pro hodnocení antimikrobiální citlivosti; MIC = minimální inhibiční koncentrace.

Zdroj: webové stránky EUCAST.

EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 2.0, platná od 1. 1. 2012  
[www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint\\_table\\_v\\_2,0\\_120221.pdf](http://www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint_table_v_2,0_120221.pdf)

### *Antibakteriální spektrum*

Prevalence získané rezistence se může u vybraných druhů geograficky a časově lišit a mají o ní být k dispozici lokální informace, zejména u závažných infekcí. V případě potřeby má být k dispozici odborná rada, pokud je lokální prevalence rezistence taková, že je užitečnost přípravku u některých typů infekcí sporná.

Azithromycin vykazuje zkříženou rezistenci s grampozitivními izoláty rezistentními na erythromycin. Jak bylo uvedeno výše, některé ribozomální změny určují zkříženou rezistenci s jinými třídami antibiotik, jejichž ribozomální vazebná místa překrývají makrolidy: linkosaminy (včetně klindamycinu) a streptogramin B (který zahrnuje například chinupristin, složku chinupristinu/dalfopristinu). Postupem času bylo pozorováno snížení citlivosti na makrolidy, zejména u *Streptococcus pneumoniae* a *Staphylococcus aureus*, a byl také pozorován u viridujících streptokoků a *Streptococcus agalactiae*.

Mezi druhy často citlivé na azithromycin patří:

Grampozitivní fakultativně aerobní bakterie (izoláty citlivé na erythromycin): *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*\*, *S. pneumoniae*\*, *Streptococcus pyogenes*\*, další beta-hemolytické streptokoky (skupiny C, F, G) a viridující streptokoky. Izoláty rezistentní k makrolidům se poměrně často vyskytují mezi fakultativními aerobními grampozitivními bakteriemi, zejména *S. aureus* rezistentním k meticilinu (MRSA) a *S. pneumoniae* rezistentním k penicilinu (PRSP).

Gramnegativní fakultativní aerobní bakterie: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi*\*, *Haemophilus influenzae*\*, *Haemophilus parainfluenzae*\*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*\* a *Neisseria gonorrhoeae*\*. *Pseudomonas spp.* a enterobakterie jsou přirozeně rezistentní k azithromycinu, nicméně azithromycin byl použit k léčbě infekcí vyvolaných *Salmonella enterica*.

Anaeroby: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.* a *Prevotella bivia*.

Další bakteriální druhy: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*\*, *Mycoplasma pneumoniae*\*, *Treponema pallidum* a *Ureaplasma urealyticum*.

Oportunní patogeny spojené s infekcí virem HIV: MAC\* a eukaryotické mikroorganismy *Pneumocystis jirovecii* a *Toxoplasma gondii*.

\* Druhy, u nichž byla v klinických studiích prokázána účinnost azithromycinu

Pediatrická populace

Po vyhodnocení studií u pediatrické populace se použití azithromycinu k léčbě malárie nedoporučuje, a to ani jako monoterapie, ani v kombinaci s léky na bázi chlorochinonebo artemisininu. Nebyla prokázána non-inferiorita azithromycinu oproti doporučeným antimalarikům při léčbě nekomplikované malárie.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Azithromycin podávaný perorálně je u člověka široce distribuován do celého těla; jeho biologická dostupnost je přibližně 37 %. Vrcholové koncentrace v séru je dosaženo za 2-3 hodiny. Terminální eliminační plazmatický poločas odpovídá poločasu tkáňové deplece, který činí 2 až 4 dny.

### Distribuce

Ve studiích na zvířatech byly pozorovány vysoké koncentrace azithromycinu ve fagocytech. V experimentálních modelech se během aktivní fagocytózy uvolňovaly vyšší koncentrace azithromycinu než z nestimulovaných fagocytů. U laboratorních zvířat to vede k uvolnění velkého množství azithromycinu v místě infekce.

Farmakokinetické studie prokázaly výrazně vyšší hladiny azithromycinu v tkáních než v plazmě (až 50násobek maximální hodnoty koncentrace v plazmě), což naznačuje, že se léčivo silně váže na tkáň. Koncentrace v cílových tkáních, jako jsou plíce, tonzily a prostata, překračují MIC90 nejpravděpodobnějších patogenů po podání jedné dávky 500 mg.

### Eliminace

Plazmatický terminální eliminační poločas přibližně odpovídá poločasů tkáňové deplece, který činí 2 až 4 dny. Přibližně 12 % intravenózně podané dávky se vyloučí jako mateřská látka močí během 3 dnů, většinou během prvních 24 hodin. V lidské žluči byly pozorovány velmi vysoké koncentrace nezměněného léčiva a 10 metabolitů vzniklých N- a O-demethylací, hydroxylací desosaminu a aglykonových kruhů a štěpením konjugátu kladinózy. Srovnání tkáňových, HPLC a mikrobiologických testů naznačuje, že metabolity se nepodílejí na mikrobiologické aktivitě azithromycinu.

### Farmakokinetika zvláštních skupin pacientů

#### Starší pacienti

U starších dobrovolníků (>65 let) byly ve srovnání s mladšími dobrovolníky (<40 let) hodnoty AUC po 5denním dávkovacím režimu mírně vyšší, což však nebylo považováno za klinicky významné a úprava dávkování se nedoporučuje.

#### Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika azithromycinu u osob s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 10 - 80 ml/min) nebyla po podání jednorázové dávky 1 g azithromycinu v lékové formě s okamžitým uvolňováním ovlivněna. Statisticky významné rozdíly byly pozorovány v  $AUC_{0-120}$  (8,8  $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$  vs. 11,7  $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ ),  $C_{\text{max}}$  (1,0  $\mu\text{g/ml}$  vs. 1,6  $\mu\text{g/ml}$ ) a Clr (2,3 ml/min/kg vs. 0,2 ml/min/kg) mezi skupinou s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR <10 ml/min) a skupinou s normální funkcí ledvin.

#### Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (třída A) až středně těžkou (třída B) poruchou funkce jater nebyly pozorovány žádné výrazné změny sérové farmakokinetiky azithromycinu ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater. U těchto pacientů má vylučování azithromycinu močí tendenci se zvyšovat, snad aby se kompenzovalo snížení jaterní clearance.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Fosfolipidóza (intracelulární akumulace fosfolipidů) byla pozorována v různých tkáních (např. v očích, dorzálních kořenových gangliích, játrech, žlučníku, ledvinách, slezině a/nebo slinivce břišní) myší, potkanů a psů po podání více dávek azithromycinu. Fosfolipidóza byla pozorována v podobném rozsahu ve tkáních novorozenech potkanů a psů. Ukázalo se, že tento účinek je po ukončení léčby azithromycinem reverzibilní. Význam tohoto zjištění pro zvířata a člověka není znám.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMACE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tablety: předbobtnalý škrob, krosповidon, hydrogenfosforečnan vápenatý, natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát.

Potahová vrstva: hypromelosa, oxid titaničitý, laktóza, triacetin.

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/Al blistr obsahující 2 a 3 potahované tablety o síle 500 mg, krabička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Laboratórios Azevedos - Indústria Farmacêutica, S.A.

Edifícios Azevedos - Estrada Nacional 117-2, Alfragide

2614-504 Amadora

Portugalsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Registrační číslo: 4555694 - 2 tablety

Registrační číslo: 3590197 - 3 tablety

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 12. května 2001

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

3. června 2022