

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Azitrox 500 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg azithromycinu ve formě 524 mg dihydrátu azithromycinu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku: bílé až téměř bílé potahované tablety oválného tvaru.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Azitrox je indikován k léčbě následujících infekčních onemocnění 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)
- Uretritida a cervicitida vyvolaná bakterií *Chlamydia trachomatis*

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

V úvahu má být vzato oficiální doporučení týkající se vhodného používání antibakteriálních léků.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

*Dospělí a dospívající s tělesnou hmotností nejméně 45 kg*

Azithromycin se má podávat v jedné denní dávce.

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

Indikace	Dávkovací režim azithromycinu
Akutní streptokoková tonzilitida a faryngitida	500 mg/den po dobu 3 dnů
Akutní bakteriální sinusitida	
Akutní bakteriální otitis media	
Akutní exacerbace chronické bronchitidy*	

Komunitní pneumonie <sup>#</sup> Akutní bakteriální infekce kůže a měkkých tkání	
Erythema migrans (stadium časné 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
<p>* pouze k léčbě dospělých  <sup>#</sup> u dospělých může po intravenózní léčbě následovat také perorální léčba, pokud je klinicky indikována, k dokončení 7 až 10denního celkového režimu léčby (podrobnosti jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku pro intravenózní lékové formy azithromycinu).</p> <p>Je třeba vzít v úvahu léčebné režimy, dávky a délku léčby doporučené v aktualizovaných pokynech k léčbě jednotlivých indikací.</p>	

#### *Vynechaná dávka*

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

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce ledvin*

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

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou (skóre A dle Childa a Pugh) nebo středně těžkou poruchou funkce jater (skóre B dle Childa a Pugh) není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre C dle Childa a Pugh) nejsou dostupné žádné údaje. Proto se má azithromycin u těchto pacientů podávat s opatrností (viz bod 4.4).

##### *Starší pacienti*

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

#### Pediatrická populace

Použití přípravku Azitrox k léčbě akutních exacerbací chronické bronchitidy u pediatrických pacientů není relevantní.

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

#### Způsob podání

Perorální podání.

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.

### 4.3 Kontraindikace

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

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Možnost vzniku rezistence

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

#### Závažné kožní reakce a hypersenzitivní reakce

V souvislosti s léčbou azithromycinem byly hlášeny vzácné závažné alergické reakce, včetně angioedému a anafylaxe (vzácně fatální), závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8). Při předepisování je třeba pacienty poučit o známkách a příznacích a pečlivě je sledovat, zda u nich nedochází ke kožním reakcím. Některé z těchto reakcí na azithromycin vedly k opakujícím se výskytům příznaků a vyžadovaly delší dobu pozorování a léčbu.

Pokud dojde k alergické reakci, podávání léčivého přípravku 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 ostatními makrolidy, včetně léčby azithromycinem, bylo pozorováno prodloužení srdeční repolarizace a prodloužení intervalu QT, což představuje riziko vzniku srdeční arytmie a torsades de pointes (viz bod 4.8). Protože mohou následující situace vést k zvýšenému riziku ventrikulárních arytmií (včetně torsades de pointes), což může vést k srdeční zástavě, má být azithromycin používán s opatrností u pacientů s trvalým sklonem k arytmiím (zvláště 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 relevantní 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 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, kterým jsou podávány námelové alkaloidy, dochází ke vzniku ergotismu způsobeného současným podáváním některých makrolidů. Nejsou zaznamenány žádné údaje o možnosti vzájemného působení námelových alkaloidů a azithromycinu. Vzhledem k teoretické možnosti ergotismu však azithromycin a námelové alkaloidy nemají být podávány současně.

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

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

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

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

Azithromycin se má používat s opatrností u pacientů užívajících léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval (viz bod 4.4), jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin a prokainamid) a III (např. dofetilid, amiodaron a sotalol), antipsychotika (např. pimozid), 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
<p>Atorvastatin (inhibitor HMG CoA reductázy)</p> <p>Azithromycin 500 mg perorálně jednou denně po dobu 3 dnů.</p> <p>Atorvastatin 10 mg perorálně jednou denně.</p>	<p>Azithromycin: ND</p> <p>Atorvastatin: ↔ AUC ↔ C<sub>max</sub></p>	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.
<p>Cyklosporin (imunosupresivum)</p> <p>Azithromycin 500 mg perorálně jednou denně po dobu 3 dnů.</p> <p>Cyklosporin 10 mg/kg perorálně v jednorázové dávce.</p>	<p>Azithromycin: ND</p> <p>Cyklosporin: ↔ AUC ↑ C<sub>max</sub> 24 %</p>	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)	<p>Azithromycin: ND</p> <p>Kolchicin: ↑ 57 % AUC<sub>0-t</sub> ↑ 22 % C<sub>max</sub></p>	Kolchicin je substrátem P-gp s úzkým terapeutickým indexem.	Během léčby azithromycinem a po ní je nutné klinické monitorování.
Dabigatran (perorální antikoagulans)	<p>ND</p> <p>Očekává se: ↑ Dabigatran</p>	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)	<p>ND</p> <p>Očekává se: ↑ Digoxin</p>	Digoxin je substrátem P-gp s úzkým terapeutickým indexem.	Během léčby azithromycinem a po ní je nutné klinické monitorování a případně monitorování hladin digoxinu.

<p>Warfarin (perorální antikoagulans)</p> <p>Azithromycin 500 mg perorálně jednou denně po dobu 1 dne a poté 250 mg perorálně jednou denně po dobu 4 dnů.</p> <p>Warfarin 15 mg perorálně v jednorázové dávce.</p>	<p>Azithromycin: ND</p> <p>Warfarin: ND</p> <p>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.</p>	<p>Není známo.</p>	<p>Během léčby azithromycinem a po ní je třeba zvážit vyšší frekvenci monitorování protrombinového času.</p>
<p>Poznámka: statisticky významné změny o více než 10 % jsou označeny jako „↑“ nebo „↓“, žádné změny jako „↔“, nezjištěné údaje jako „ND“.</p>			

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

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### *Těhotenství*

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

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

Epidemiologické důkazy týkající se rizika potratu po expozici azithromycinu v časném těhotenství nejsou jednoznačné. Studie na zvířatech nenaznačují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Azithromycin lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu azithromycinem.

### *Kojení*

Azithromycin se ve značné míře vylučuje do lidského mateřského mléka. Žádné závažné nežádoucí účinky azithromycinu na kojené děti nebyly pozorovány, u kojených novorozenců/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 potkaních 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

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

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky během léčby patří průjem, bolest hlavy, zvracení, bolest břicha, nauzea a abnormální hodnoty laboratorních testů. Mezi další významné nežádoucí účinky patří anafylaktické reakce, torsade de pointes, arytmie včetně komorové tachykardie, pseudomembranózní kolitida a selhání jater (viz bod 4.4). V souvislosti s léčbou azithromycinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) (viz bod 4.4).

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

Tabulka 3: Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Není známo</b>
		počet neutrofilů			
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Angioedém Hypersenzitivita (viz bod 4.4)		Anafylaktická reakce
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			Snížená chuť k jídlu		
<b>Psychiatrické poruchy</b>			Nervozita Insomnie	Agitovanost	Úzkost Delirium Halucinace Agrese
<b>Poruchy nervového systému</b>		Bolest hlavy	Závratě Dysgeuzie Parestezie Somnolence		Myasthenia gravis (viz bod 4.4) Záchvat křečí Anosmie Ageuzie Hypestezie Psychomotorická hyperaktivita Parosmie Synkopa
<b>Poruchy oka</b>			Postižení zraku		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			Porucha ucha Vertigo		Hluchota Nedoslýchavost Tinitus
<b>Srdeční poruchy</b>			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)
<b>Cévní poruchy</b>			Návaly horka		Hypotenze
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			Dyspnoe Respirační porucha Epistaxe		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Průjem	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

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Není známo</b>
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			Zvýšená aspartátamino-transferáza Zvýšená alaninamino-transferáza Zvýšený bilirubin v krvi Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Abnormální jaterní funkce Cholestatický ikterus	Selhání jater (viz bod 4.4) Fulminantní hepatitida Jaterní nekróza
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			Vyrážka Pruritus Kopřivka Dermatitida Suchá kůže Hyperhidróza	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) Fotosenzitivní reakce	Toxická epidermální nekrolýza Stevensův-Johnsonův syndrom Erythema multiforme
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			Osteoartritida Myalgie Bolest zad Bolest krku		Artralgie
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			Dysurie Renální bolest Zvýšená močovina v krvi Zvýšený kreatinin v krvi		Akutní poškození ledvin Tubulointersticiální nefritida
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>			Intermenstruační krvácení Testikulární porucha		
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			Edém Astenie Malátnost Únava Edém obličeje Bolest na hrudi Pyrexie Bolest Periferní otok		

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Není známo</b>
<b>Vyšetření</b>		Snížená hladina bikarbonátu	Abnormální hladina draslíku v krvi Zvýšené chloridy v krvi Zvýšená glykemie Zvýšená hladina bikarbonátu v krvi, Abnormální hladina sodíku v krvi		
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>			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](http://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](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

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

### Léčba

V případě předávkování je indikována celková symptomatická léčba a podpora životních funkcí a v případě potřeby podání 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**

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 50S a inhibici translokace peptidů.

### Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

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

### Mechanismus 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.

### Hraniční hodnoty 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](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 případech 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

<b>Běžně citlivé druhy</b>
<b><i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i></b>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b><i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i></b>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> <sup>o</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<b><i>Anaerobní mikroorganismy</i></b>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>

<b>Jiné mikroorganismy</b>
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (dříve <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> )
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> <sup>o</sup>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <sup>o</sup>
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>o</sup>
<i>Prevotella intermedia</i>
<b>Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence</b>
<b>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>++</sup>
Viridující streptokoky
<b>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</b>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<b>Anaerobní mikroorganismy</b>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
<b>Přirozeně rezistentní organismy</b>
<b>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Anaerobní mikroorganismy</b>
<i>Bacteroides</i> spp.

<sup>o</sup>V době vydání tabulek nebyly k dispozici žádné aktualizované údaje. Primární literatura, vědecká standardní literatura a terapeutická doporučení předpokládají citlivost.

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

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

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

Vliv jídla na relativní perorální biologickou dostupnost azithromycinu je závislý na lékové formě. Po podání 500 mg ve formě perorální suspenze (40 mg/ml), 1 000 mg ve formě prášku pro perorální suspenzi a 500 mg perorální dávky azithromycinu v tabletách (2x 250 mg) bylo dosaženo podobné expozice při jídle s vysokým obsahem tuku oproti stavu nalačno. Po podání jednorázové dávky

500 mg (2x 250 mg) ve formě tobolek s jídlem s vysokým obsahem tuku oproti stavu nalačno byl průměrný poměr  $C_{max}$  a  $AUC_{0-24}$  o 52 %, resp. 43 % nižší.

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

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

Režim dávkování, léková forma	$AUC_{0-24}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
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 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  $C_{max}$  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**

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

předbobtnalý kukuřičný škrob  
sodná sůl kroskarmelosy  
hydrogenfosforečnan vápenatý  
magnesium-stearát  
natrium-lauryl-sulfát

#### Potahová vrstva tablety:

hypromelosa 2910/5  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 6000  
mastek  
simetikonová emulze SE 4  
polysorbát 80

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Čirý bezbarvý PVC/Al blister, krabička.

Velikost balení: 3 potahované tablety

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

15/273/01-C

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

Datum první registrace: 8. 8. 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 9. 2013

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

27. 2. 2026