

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azitrox 500, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera 500 mg azytromycyny (*Azithromycinum*) w postaci azytromycyny dwuwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Podłużna, biała lub prawie biała tabletkę powlekana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Azitrox 500 jest wskazany w leczeniu wymienionych niżej zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę (patrz punkt 5.1).

- **Zakażenia górnych dróg oddechowych:** bakteryjne zapalenie gardła, zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie zatok (patrz także punkt 4.4).
- **Ostre zapalenie ucha środkowego.**
- **Zakażenia dolnych dróg oddechowych:** bakteryjne zapalenie oskrzeli, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, lekkie do umiarkowanie ciężkiego śródmiąższowe oraz pęcherzykowe zapalenie płuc.
- **Zakażenia skóry i tkanek miękkich:** rumień wędrujący (pierwszy objaw boreliozy z Lyme); róża, liszajec, wtórnie zakażone ropne zapalenie skóry; trądzik pospolity (*Acne vulgaris*) o umiarkowanym nasileniu, wyłącznie u dorosłych.
- **Choroby przenoszone drogą płciową:** niepowikłane stany zapalne cewki moczowej oraz szyjki macicy wywoływane przez *Chlamydia trachomatis*.

Podjęmując decyzję o leczeniu produktem Azitrox 500, należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli, dzieci i młodzież o masie ciała powyżej 45 kg

Zakażenia dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, zakażenia skóry i tkanek miękkich (z wyjątkiem rumienia wędrującego i trądziku pospolitego): dawka całkowita wynosi 1,5 g w ciągu 3 dni (500 mg raz na dobę).

Rumień wędrujący: dawka całkowita wynosi 3 g i należy ją podać w następującym schemacie: w pierwszym dniu leczenia 1 g (2 tabletki po 500 mg), a następnie 500 mg (1 tabletka) od drugiego do piątego dnia leczenia.

Trądzik pospolity o umiarkowanym nasileniu – wyłącznie u dorosłych: dawka całkowita wynosi 6 g i jest zalecana do podania według następującego schematu: 1 tabletka 500 mg raz na dobę przez 3 dni, następnie 1 tabletka 500 mg raz na tydzień przez kolejnych 9 tygodni. W drugim tygodniu kuracji lek należy przyjąć po 7 dniach od przyjęcia pierwszej dawki, a następne osiem dawek przyjmować w odstępach 7-dniowych.

Przed rozpoczęciem kuracji oraz w jej trakcie u pacjentów z trądzikiem pospolitym o umiarkowanym nasileniu konieczne jest monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych ze względu na przyjmowaną dużą dawkę azytromycyny.

Ze względu na brak danych z kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących powtarzania powyższego schematu leczenia trądziku pospolitego o umiarkowanym nasileniu, schemat ten (3 dni + 9 tygodni) może być u danego pacjenta zastosowany tylko raz.

Niepowikłane zakażenia wywołane przez *Chlamydia trachomatis*: dawka jednorazowa 1 g (2 tabletki 500 mg).

Dzieci o masie ciała poniżej 45 kg

Azitrox 500 stosuje się tylko u dzieci o masie ciała powyżej 45 kg – według dawkowania jak dla osób dorosłych.

U dzieci o masie ciała poniżej 45 kg należy stosować azytromycynę w innej postaci farmaceutycznej, np. zawiesinę doustną.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w stopniu lekkim do umiarkowanego (klirens kreatyniny >40 ml/min) modyfikacja dawki nie jest konieczna. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z klirensiem kreatyniny <40 ml/min, dlatego w takich przypadkach zaleca się zachowanie ostrożności (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

Azytromycyna jest metabolizowana w wątrobie i wydalana z żółcią. Nie należy jej stosować u pacjentów z ciężką chorobą wątroby, gdyż nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania azytromycyny u tych pacjentów. U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby w stopniu lekkim do umiarkowanego, nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt. 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku jest takie samo, jak u pozostałych dorosłych pacjentów. Należy jednak zachować ostrożność stosując azytromycynę u pacjentów w podeszłym wieku, u których występują stany sprzyjające powstawaniu arytmii, gdyż w tej grupie wiekowej jest zwiększone ryzyko rozwoju zaburzeń rytmu serca i częstoskurczu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Azytromycynę należy podawać raz na dobę. Tabletki powlekane Azitrox 500 należy przyjmować w całości, co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po jego spożyciu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na azytromycynę, erytromycynę, inne antybiotyki makrolidowe lub ketolidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Podobnie jak w przypadku erytromycyny i innych makrolidów, odnotowano występowanie rzadkich ciężkich reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego i anafilaksji (rzadko zakończonych zgonem), reakcji skórnych, w tym ostrej uogólnionej osutki kropkowej (*ang. AGEP*), pęcherzowego rumienia wielopostaciowego (zespołu Stevensa-Johnsona, *ang. SJS*), toksycznej nekrolizy naskórka (zespół Lyella, *ang. TEN*) (rzadko prowadzących do zgonu) i wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (*ang. DRESS*). W przebiegu niektórych z tych reakcji na azytromycynę występowały nawroty objawów i konieczny był dłuższy okres obserwacji i leczenia. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy odstawić lek i wdrożyć odpowiednie leczenie. Lekarz powinien mieć świadomość, że po przerwaniu leczenia objawowego może dojść do nawrotu objawów alergicznych.

Zaburzenia czynności wątroby

Wątroba jest główną drogą eliminacji azytromycyny, dlatego produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Podczas stosowania azytromycyny zgłaszano przypadki piorunującego zapalenia wątroby, prowadzącego do zagrażającej życiu niewydolności wątroby (patrz punkt 4.8). U niektórych z tych pacjentów choroba wątroby mogła występować wcześniej lub mogli oni stosować inne produkty lecznicze działające hepatotoksycznie.

Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń czynności wątroby, takie jak szybko postępująca astenia z jednoczesną żółtaczką, ciemno zabarwiony mocz, skłonność do krwawień lub encefalopatia wątrobowa, należy niezwłocznie przeprowadzić badania (testy) czynności wątroby. Jeżeli wystąpią zaburzenia czynności wątroby należy przerwać podawanie azytromycyny.

Stosowanie długotrwałe

Brak danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności azytromycyny stosowanej długotrwałe w wymienionych wyżej wskazaniach. W przypadku szybko nawracających zakażeń, należy rozważyć leczenie innym lekiem przeciwbakteryjnym.

Alkaloidy sporyszu i azytromycyna

Jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu i antybiotyków makrolidowych może przyspieszyć wystąpienie objawów zatrucia sporyszem. Nie badano interakcji pomiędzy alkaloidami sporyszu i azytromycyną. Jednak ze względu na możliwość wystąpienia zatrucia sporyszem, nie należy jednocześnie stosować azytromycyny i pochodnych alkaloidów sporyszu (patrz punkt 4.5).

Zakażenia wywołane przez paciorkowce

W leczeniu zapalenia gardła i migdałków podniebiennych spowodowanych przez *Streptococcus pyogenes* oraz w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej lekiem z wyboru jest zwykle penicylina. Azytromycyna jest skuteczna w leczeniu zakażeń gardła wywołanych przez paciorkowce. Nie przeprowadzono badań potwierdzających jej skuteczność w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej.

Choroby przenoszone drogą płciową

Podczas leczenia chorób przenoszonych drogą płciową, należy upewnić się, czy u pacjenta nie współistnieje zakażenie *T. pallidum*.

Nadkażenia

Podobnie jak podczas stosowania innych antybiotyków, należy obserwować czy u pacjentów nie występują objawy nadkażenia opornymi drobnoustrojami, w tym grzybami. Ze względu na oporność krzyżową, nie należy stosować azytromycyny w leczeniu zakażeń szczepami bakterii Gram-dodatnich opornymi na erytromycynę i większością szczepów gronkowców opornych na metycylinę. Należy wziąć pod uwagę lokalną oporność na azytromycynę.

*Zakażenia *Clostridium difficile**

Po zastosowaniu niemal każdej z substancji przeciwbakteryjnych, w tym azytromycyny, zgłaszano występowanie biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile* (*ang. CDAD*), o różnym

nasileniu, od łagodnej biegunki po zapalenie okrężnicy zakończone zgonem. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych zmienia prawidłową florę bakteryjną okrężnicy, co może prowadzić do nadmiernego rozwoju *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile wytwarza toksyny A i B, które przyczyniają się do rozwoju biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile*. Szczepy *Clostridium difficile* wytwarzające hipertoksyny wywołują zwiększenie zachorowalności i śmiertelności, ponieważ zakażenia te mogą być odporne na leczenie antybiotykami i może być konieczne usunięcie okrężnicy (kolektomia). Dlatego należy zawsze uwzględnić możliwość zakażenia *Clostridium difficile* u pacjentów, u których biegunka wystąpiła w trakcie lub po antybiotykoterapii. W takich przypadkach należy bardzo dokładnie zebrać wywiad, gdyż notowano przypadki biegunki w przebiegu zakażeń *Clostridium difficile*, występującej ponad dwa miesiące po zakończeniu leczenia antybiotykami.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR<10 ml/min) stwierdzono zwiększenie o 33% całkowitego wpływu azytromycyny na organizm.

Wydłużenie repolaryzacji serca i odstępu QT

Podczas leczenia antybiotykami makrolidowymi, w tym azytromycyną, obserwowano wydłużenie repolaryzacji serca i odstępu QT, wiążące się z ryzykiem rozwoju zaburzeń rytmu serca i częstoskurczu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8). Dlatego też następujące sytuacje mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka rozwoju komorowych zaburzeń rytmu serca (w tym częstoskurczu typu *torsade de pointes*), doprowadzając do zatrzymania akcji serca. Z tego względu należy zachować ostrożność stosując azytromycynę u pacjentów, u których występują stany sprzyjające powstawaniu arytmii (szczególnie u kobiet i osób w podeszłym wieku):

- z istotną klinicznie bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością serca;
- równocześnie otrzymujących inne substancje czynne, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, np. leki przeciwartymiczne z klasy IA (chinidyna i prokainamid) i III (dofetylid, amiodaron i sotalol), cyzapryd i terfenadyna; leki przeciwpsychotyczne, np. pimozyd; leki przeciwdepresyjne, np. cytalopram; fluorochinolony, np. moksyflokscyna i lewoflokscyna;
- z wrodzonym lub potwierdzonym nabytym wydłużeniem odstępu QT;
- z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza z hipokalemią i hipomagnezemią.

Zaburzenia neurologiczne i psychiczne

Należy zachować ostrożność podczas stosowania azytromycyny u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi lub psychicznymi.

Miastenia

W trakcie leczenia azytromycyną obserwowano zaostrzenie objawów miastonii lub wystąpienie zespołu miastenicznego.

Zakażone rany oparzeniowe

Nie należy stosować azytromycyny w leczeniu zakażonych ran oparzeniowych.

*Leczenie zakażeń wywołanych przez kompleks *Mycobacterium avium* u dzieci*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności azytromycyny w leczeniu zakażeń wywołanych przez kompleks *Mycobacterium avium* u dzieci i zapobieganiu im.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki zubożniające

Jednoczesne stosowanie azytromycyny i leków zubożniających sok żołądkowy powoduje zmniejszenie maksymalnych stężeń azytromycyny w surowicy, bez wpływu na jej całkowitą biodostępność, chociaż największe stężenia w surowicy były zmniejszone o około 25%. Azytromycynę należy podawać co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po przyjęciu leków zubożniających.

Cetyryzyna

U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie przez 5 dni azytromycyny z cetyryzyną w dawce 20 mg nie doprowadziło w stanie równowagi do interakcji farmakokinetycznej ani do istotnych zmian odstępu QT.

Cyzapryd

Cyzapryd wydłuża odstęp QT. Należy więc zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu azytromycyny i cyzaprydu ze względu na zwiększenie się ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca.

Dydanozyna

Jednoczesne podawanie azytromycyny w dawce 1200 mg/dobę i dydanozyny w dawce 400 mg/dobę u 6 osób z rozpoznanym zakażeniem HIV nie wpłynęło na farmakokinetykę dydanozyny w stanie równowagi w porównaniu do placebo.

Digoksyna i kolchicyna (substraty glikoproteiny P)

Notowano, że jednoczesne podawanie antybiotyków makrolidowych, w tym azytromycyny, z substratami glikoproteiny P, takimi jak digoksyna i kolchicyna, prowadzi do zwiększenia stężenia substratu glikoproteiny P w surowicy. W związku z tym, w przypadku jednoczesnego podawania azytromycyny i substratów glikoproteiny P, takimi jak digoksyna i kolchicyna, należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia stężenia substratu glikoproteiny P (np. digoksyny) w surowicy. W czasie leczenia azytromycyną i po jego zakończeniu niezbędna jest kliniczna obserwacja pacjenta, a w stosownych przypadkach, oznaczanie stężenia digoksyny w surowicy.

Zydowudyna

Podanie azytromycyny w jednorazowej dawce 1000 mg lub wielokrotnych dawek 1200 mg lub 600 mg miało niewielki wpływ na farmakokinetykę w osoczu i wydalanie przez nerki zydowudyny lub jej glukuronidowego metabolitu. Jednakże podawanie azytromycyny zwiększało stężenia fosforylowanej zydowudyny (farmakologicznie czynnego metabolitu) w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej. Znaczenie kliniczne tego działania jest niejasne, jednak może być ono korzystne dla pacjenta.

Alkaloidy sporyszu

Ze względu na teoretyczną możliwość zatrucia sporyszem, nie zaleca się jednoczesnego stosowania azytromycyny i pochodnych ergotaminy (patrz punkt 4.4).

Leki metabolizowane z udziałem cytochromu P450

Azytromycyna nie wchodzi w istotne interakcje z układem wątrobowego cytochromu P450. Uważa się, że nie wchodzi ona w interakcje farmakokinetyczne, obserwowane dla erytromycyny i innych antybiotyków makrolidowych. W przypadku azytromycyny nie występuje indukcja ani inaktywacja wątrobowego cytochromu P450 poprzez kompleks metabolit-cytochrom.

Przeprowadzono badania farmakokinetyczne z użyciem azytromycyny i wymienionych poniżej leków, które są w istotnym stopniu metabolizowane za pośrednictwem cytochromu P450.

Atorwastatyna

Jednoczesne podawanie atorwastatyny (w dawce 10 mg na dobę) i azytromycyny (w dawce 500 mg na dobę) nie prowadziło do zmiany stężenia atorwastatyny w osoczu (na podstawie testu hamowania reduktazy HMG-CoA). Niemniej jednak po wprowadzeniu do obrotu odnotowano przypadki rabdomiolizy u pacjentów przyjmujących jednocześnie azytromycynę i statyny.

Karbamazepina

W badaniu interakcji farmakokinetycznej u zdrowych ochotników nie obserwowano żadnego istotnego wpływu na stężenia karbamazepiny lub jej aktywnego metabolitu w osoczu podczas jednoczesnego stosowania azytromycyny.

Cymetydyna

W badaniu farmakokinetycznym oceniano wpływ na farmakokinetykę azytromycyny pojedynczej dawki cymetydyny, podawanej 2 godziny przed podaniem azytromycyny. Nie obserwowano żadnych odchyleń parametrów farmakokinetycznych azytromycyny.

Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny

W badaniu interakcji farmakokinetycznych, podawanie azytromycyny nie zwiększało działania przeciwzakrzepowego warfaryny zastosowanej w pojedynczej dawce 15 mg u zdrowych ochotników. Obserwowano nasilenie działania przeciwzakrzepowego po jednoczesnym podaniu azytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny. Chociaż nie ustalono związku przyczynowego tego zjawiska, należy zwrócić uwagę na właściwą częstość kontrolnych oznaczeń czasu protrombinowego podczas stosowania azytromycyny u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny.

Cyklosporyna

W badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u zdrowych ochotników, którym podawano doustnie azytromycynę w dawce 500 mg/dobę przez 3 dni, a następnie cyklosporynę w pojedynczej dawce doustnej 10 mg/kg mc., stwierdzono istotne zwiększenie C_{max} i AUC_{0-5} cyklosporyny. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie azytromycyny i cyklosporyny, należy monitorować stężenia cyklosporyny i odpowiednio modyfikować jej dawkę.

Efawirenz

Jednoczesne podawanie azytromycyny w pojedynczej dawce 600 mg i efawirenz w dawce 400 mg na dobę przez 7 dni nie spowodowało istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.

Flukonazol

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 1200 mg azytromycyny nie wpłynęło na parametry farmakokinetyczne pojedynczej dawki 800 mg flukonazolu. Całkowita ekspozycja na działanie azytromycyny i jej okres półtrwania nie zmieniały się podczas jednoczesnego podawania flukonazolu. Jednakże obserwowano niemające znaczenia klinicznego zmniejszenie się wartości C_{max} (18%) azytromycyny.

Indynawir

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 1200 mg azytromycyny nie wywierało istotnego statystycznie wpływu na parametry farmakokinetyczne indynawiru podawanego w dawce 800 mg trzy razy na dobę przez 5 dni.

Metyloprednizolon

W badaniach interakcji farmakokinetycznych u zdrowych ochotników azytromycyna nie wykazała istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne metyloprednizolonu.

Midazolam

U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie azytromycyny w dawce 500 mg/dobę przez 3 dni nie wywarło istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne midazolamu podawanego w pojedynczej dawce 15 mg.

Nelfinawir

Jednoczesne podawanie azytromycyny w dawce 1200 mg i nelfinawiru w stanie stacjonarnym (750 mg 3 razy na dobę) powodowało zwiększenie stężenia azytromycyny. Nie obserwowano istotnych klinicznie działań niepożądanych i nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Ryfabutyna

Jednoczesne stosowanie ryfabutyiny i azytromycyny nie miało wpływu na stężenie tych substancji w surowicy. U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę i ryfabutyinę obserwowano neutropenię. Chociaż neutropenia wiązała się ze stosowaniem ryfabutyiny, nie ustalono związku przyczynowego z jednoczesnym leczeniem azytromycyną (patrz punkt 4.8).

Sildenafil

U zdrowych ochotników płci męskiej nie stwierdzono wpływu azytromycyny (stosowanej w dawce 500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC i C_{max} sildenafilu lub jego głównego krążącego metabolitu.

Terfenadyna

W badaniach farmakokinetycznych nie uzyskano dowodów na występowanie interakcji pomiędzy azytromycyną a terfenadyną. Rzadko opisywano przypadki, w których nie można było całkowicie wykluczyć możliwości interakcji obu produktów. Jednakże nie ma jednoznacznych dowodów na występowanie takich interakcji.

Teofilina

Nie ma dowodów na występowanie klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego podawania azytromycyny i teofiliny zdrowym ochotnikom.

Triazolam

W badaniu z udziałem 14 zdrowych ochotników jednoczesne podawanie azytromycyny w dawce 500 mg w 1. dniu i 250 mg w 2. dniu oraz triazolamu w dawce 0,125 mg w 2. dniu nie wywarło istotnego wpływu na którykolwiek z parametrów farmakokinetycznych triazolamu, w porównaniu do triazolamu podawanego z placebo.

Trimetoprim i sulfametoksazol

Jednoczesne stosowanie trimetoprimu i sulfametoksazolu (w dawce 160 mg i 800 mg) przez 7 dni wraz z azytromycyną w dawce 1200 mg w 7. dniu nie miało wpływu na jej maksymalne stężenia, całkowita ekspozycja na działanie leku i wydalanie nerkowe trimetoprimu ani sulfametoksazolu. Stężenia azytromycyny w osoczu były porównywalne z obserwowanymi w innych badaniach.

Produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT

Azytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT ze względu na zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca, np. hydroksychlorochina.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania azytromycyny u kobiet w ciąży. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazano, że azytromycyna przenika przez barierę łożyska, nie powodując jednak działania teratogennego. Bezpieczeństwo stosowania azytromycyny w okresie ciąży nie zostało potwierdzone. Dlatego też azytromycynę należy stosować w okresie ciąży, jedynie wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko.

Karmienie piersią

Zaobserwowano, że azytromycyna przenika do mleka kobiecego. Nie przeprowadzono jednak odpowiednich, prawidłowo kontrolowanych badań klinicznych u kobiet karmiących, określających farmakokinetykę wydzielania azytromycyny do mleka kobiecego.

Płodność

W badaniach płodności przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano zmniejszony wskaźnik poczęć po podaniu azytromycyny. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu azytromycyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas wykonywania takich czynności należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia takich działań niepożądanych, jak zawroty głowy i drgawki.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane odnotowane podczas stosowania azytromycyny przedstawiono w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane ze stosowaniem azytromycyny, na podstawie badań klinicznych i obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Drożdżyca, zakażenie pochwy, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze, zakażenie bakteryjne, zapalenie gardła, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie błony śluzowej nosa, zaburzenia oddechowe, drożdżakowe zakażenie jamy ustnej
	Częstość nieznana	Rzekomobloniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Leukopenia, neutropenia, eozynofilia
	Częstość nieznana	Małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość
	Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Nerwowość, bezsenność
	Rzadko	Pobudzenie
	Częstość nieznana	Agresja, niepokój, delirium, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność, zaburzenia smaku, parestezje
	Częstość nieznana	Omdlenie, drgawki, niedoczulica, nadmierna aktywność psychoruchowa, brak węchu, brak smaku, zaburzenia węchu, miastenia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zaburzenia ucha, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
	Częstość nieznana	Zaburzenia słuchu, w tym głuchota i (lub) szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Kołatanie serca
	Częstość nieznana	Zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4), zaburzenia rytmu serca (patrz punkt 4.4), w tym częstoskurcz komorowy, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Uderzenia gorąca
	Częstość nieznana	Niedociśnienie tętnicze

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Duszność, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
	Często	Wymioty, ból brzucha, nudności
	Niezbyt często	Zaparcia, wzdęcia, niestrawność, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania, wzdęty brzuch, suchość błony śluzowej jamy ustnej, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, owrzodzenie jamy ustnej, nadmierne wydzielanie śliny
	Częstość nieznana	Zapalenie trzustki, przebarwienia języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Zaburzenia czynności wątroby, żółtaczką cholestatyczna
	Częstość nieznana	Niewydolność wątroby (rzadko zakończona zgonem) (patrz punkt 4.4), piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka, świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, suchość skóry, nadmierna potliwość
	Rzadko	Reakcja nadwrażliwości na światło, ostra uogólniona osutka krostkowa (<i>ang. AGEP</i>)
	Częstość nieznana	Pęcherzowy rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona, <i>ang. SJS</i>), toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella, <i>ang. TEN</i>), rumień wielopostaciowy, polekowa wysypka z eozynofilią i objawami ogólnymi (<i>ang. DRESS</i>)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Choroba zwyrodnieniowa stawów, bóle mięśni, ból pleców, ból szyi
	Częstość nieznana	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Bolesne oddawanie moczu, ból nerek
	Częstość nieznana	Ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Krwotok maciczny, zaburzenia jąder
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Obrzęk, osłabienie, złe samopoczucie, uczucie zmęczenia, obrzęk twarzy, ból w klatce piersiowej, gorączka, ból, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby eozynofili, zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi, zwiększenie liczby bazofili, zwiększenie liczby monocytów, zwiększenie liczby neutrofilii
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, nieprawidłowe stężenie potasu we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia chlorków, zwiększenie stężenia glukozy, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie stężenia wodorowęglanów, nieprawidłowe stężenie sodu
Urazy i zatrucia	Niezbyt często	Powikłania po zabiegach

Działania niepożądane prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane ze stosowaniem azytromycyny w leczeniu zakażeń kompleksem *Mycobacterium avium* lub zapobieganiu im, na podstawie badań klinicznych i obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Te działania niepożądane różnią się rodzajem lub częstością występowania od zgłaszanych podczas stosowania azytromycyny w postaciach o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Jadłowstręt
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, ból głowy, parestezje, zaburzenia smaku
	Niezbyt często	Niedoczulica
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Głuchota
	Niezbyt często	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Kołatanie serca
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, ból brzucha, nudności, wzdęcia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, luźne stolce
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, świąd
	Niezbyt często	Zespół Stevensa-Johnsona, reakcja nadwrażliwości na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia
	Niezbyt często	Astenia, złe samopoczucie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa. Tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu dawek większych niż zalecane były podobne do tych, które występowały po podaniu prawidłowych dawek. Typowymi objawami przedawkowania antybiotyków makrolidowych są: przemijająca utrata słuchu, silne nudności, wymioty i biegunka. W razie przedawkowania zalecane jest podanie węgla aktywnego, zastosowanie leczenia objawowego i jeśli konieczne, leczenia podtrzymującego czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy
Kod ATC: J01FA10

Mechanizm działania

Azytromycyna należy do azalidów, podgrupy antybiotyków makrolidowych. Jej cząsteczka jest zbudowana z pierścienia laktonowego erytromycyny A z dodatkowym atomem azotu. Chemiczna nazwa azytromycyny to 9-deoksy-9a-aza-9a-metylo-9a-homoerytromycyna A. Jej masa cząsteczkowa wynosi 749,0. Azytromycyna wiąże się z podjednostką 50S rybosomów i blokuje translokację łańcuchów peptydowych, hamując w ten sposób syntezę białek zależną od RNA u wszystkich drobnoustrojów wrażliwych na lek.

Mechanizm powstawania oporności

Oporność na azytromycynę może być wrodzona lub nabyta. U bakterii występują trzy główne mechanizmy oporności: zmiana miejsca działania, zmiana w transporcie antybiotyku, modyfikacja antybiotyku. Całkowita oporność krzyżowa na erytromycynę, azytromycynę i inne makrolidy oraz linkozamidy występuje między *Streptococcus pneumoniae*, paciorkowcami beta-hemolizującymi grupy A, *Enterococcus faecalis* i *Staphylococcus aureus*, w tym oporny na metycylinę *S. aureus* (MRSA).

Wartości graniczne

Poniżej przedstawiono graniczne wartości wrażliwości typowych patogenów na azytromycynę.

Według NCCLS (ang. National Committee on Clinical Laboratory Standards):

- wrażliwe ≤ 2 mg/l; odporne ≥ 8 mg/l
- *Haemophilus spp.*: wrażliwe ≤ 4 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* i *S. pyogenes*: wrażliwe $\leq 0,5$ mg/l; odporne ≥ 2 mg/l

Według EUCAST (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

- *Haemophilus influenzae* i *H. parainfluenzae*: wrażliwe $\leq 0,125$ mg/l; odporne > 4 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* i *S. pyogenes*: wrażliwe $\leq 0,25$ mg/l; odporne $> 0,5$ mg/l
- *Staphylococcus aureus*: wrażliwe ≤ 1 mg/l; odporne > 2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: wrażliwe $\leq 0,25$ mg/l; odporne $> 0,5$ mg/l.

Wrażliwość

Częstość występowania oporności nabytej może być różna zależnie od położenia geograficznego oraz zmienna w czasie, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy korzystać z opinii eksperta dotyczącej miejscowych informacji o oporności.

Poniżej podano zakres działania przeciwbakteryjnego azytromycyny.

Gatunki zwykle wrażliwe
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Staphylococcus aureus</i> wrażliwe na metycylinę <i>Streptococcus pneumoniae</i> wrażliwe na penicylinę <i>Streptococcus pyogenes</i> (grupa A)
Gram-ujemne bakterie tlenowe
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Escherichia coli</i> ETEC <i>Escherichia coli</i> EAEC

Bakterie beztlenowe
<i>Clostridium perfringens</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Prevotella spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i>
Inne drobnoustroje
<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Gatunki, u których może wystąpić oporność nabyta
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Streptococcus pneumoniae</i> średnio wrażliwe i odporne na penicylinę
Drobnoustroje, o oporności naturalnej
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus spp.</i> MRSA, MRSE*
Bakterie Gram-ujemne
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Escherichia coli</i>
Bakterie beztlenowe
Grupa <i>Bacteroides fragilis</i>

* Gronkowce odporne na metycylinę powszechnie wykazują oporność nabytą na makrolidy i zostały tu umieszczone, gdyż rzadko wykazują wrażliwość na azytromycynę.

Ocena badań przeprowadzonych u dzieci wskazuje, że stosowanie azytromycyny nie jest zalecane w leczeniu malarii ani w monoterapii, ani w skojarzeniu z lekami zawierającymi chlorochinę lub artemizyninę, ponieważ nie ustalono *non-inferiority* w stosunku do leków przeciwmalarycznych zalecanych w leczeniu niepowikłanej malarii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność azytromycyny po podaniu doustnym wynosi około 37%. Największe stężenie w osoczu osiągnięte jest 2-3 godziny po podaniu (C_{max} po podaniu doustnym jednorazowej dawki 500 mg wynosiło około 0,4 µg/ml).

Dystrybucja

Doustnie przyjmowana azytromycyna przenika do tkanek organizmu. Wyniki badań kinetycznych wskazują, że stężenia azytromycyny w tkankach są znacznie większe niż w osoczu (do 50 razy większe niż maksymalne stężenie w osoczu).

Wiązanie azytromycyny z białkami jest zmienne, zależy od stężenia w surowicy i wynosi od 12% przy stężeniu 0,5 µg/ml do 52% przy stężeniu 0,05 µg/ml. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (VV_{ss}) wynosi 31,1 l/kg.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza jest ściśle związany z okresem półtrwania w tkankach, wynoszącym od 2 do 4 dni. Około 12% podanej dożylnie dawki azytromycyny wydalana jest z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 3 dni. Azytromycyna jest głównie wydalana z żółcią w postaci niezmienionej oraz w postaci metabolitów. W żółci zidentyfikowano dziesięć metabolitów azytromycyny, powstałych w procesie N- i O-demetylacji, hydroksylacji pierścieni deoksyaminowych i aglikonowych oraz połączenia z koniugatem kładnozy. Porównanie wyników metodą chromatografii cieczowej oraz testów mikrobiologicznych wskazuje, że metabolity nie odgrywają roli w aktywności mikrobiologicznej azytromycyny.

W badaniach prowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że azytromycyna gromadzi się w fagocytach i jest uwalniana w procesie aktywnej fagocytozy. W badaniach u zwierząt stężenia azytromycyny w ogniskach zapalnych były duże.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Niewydolność nerek

Po podaniu azytromycyny w jednorazowej dawce doustnej 1 g, wartości C_{max} i AUC_{0-120} zwiększały się odpowiednio o 5,1% oraz 4,2% u pacjentów z lekkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego >40 ml/min) w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością nerek (współczynnik przesączania >90 ml/min).

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek średnie wartości C_{max} i AUC_{0-120} zwiększały się odpowiednio o 61% i 35% w porównaniu z wartościami prawidłowymi.

Niewydolność wątroby

Brak danych dotyczących istotnych zmian parametrów farmakokinetycznych azytromycyny w surowicy u pacjentów z lekkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. U tych pacjentów wydalanie azytromycyny z moczem wydaje się być większe, prawdopodobnie w celu kompensacji zmniejszonego klirensu wątrobowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka azytromycyny u pacjentów w podeszłym wieku jest zbliżona do opisywanej u młodych dorosłych. Jednakże u kobiet w podeszłym wieku, u których maksymalne stężenia były większe o 30-50%, nie dochodziło do kumulacji leku.

Niemowlęta, dzieci młodsze i starsze oraz młodzież

Farmakokinetykę azytromycyny badano u dzieci w wieku od 4 miesięcy do 15 lat, którym podawano lek w postaci kapsułek, granulatu lub zawiesiny. Azytromycynę podawano w dawce 10 mg/kg mc. w pierwszym dniu badania, następnie w dawce 5 mg/kg mc. od 2. do 5. dnia badania. Stężenia maksymalne, 224 μ g/l u dzieci w wieku od 7,5 miesiąca do 5 lat oraz 383 μ g/l u dzieci w wieku od 6 do 15 lat, były nieznacznie mniejsze niż stężenia u osób dorosłych. Wartość $t_{1/2}$ (36 godzin) u starszych dzieci mieściła się w zakresie wartości występujących u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach, w których azytromycyna była stosowana w dawkach 40-krotnie przekraczających kliniczne dawki terapeutyczne, stwierdzono, że powodowała ona przemijającą fosfolipidozę, w zasadzie bez zauważalnych w następstwie objawów toksyczności. Nie stwierdzono objawów toksyczności u pacjentów, u których azytromycyna jest stosowana zgodnie z zaleceniami.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono długoterminowych badań u zwierząt w celu oceny działania rakotwórczego, szczególnie że produkt leczniczy jest wskazany do stosowania jedynie w terapii krótkoterminowej i nie wykazywał takiej aktywności.

Działanie mutagenne

Nie wykazano mutagennego działania azytromycyny w standardowych badaniach mutacji genowych i chromosomowych w warunkach *in vivo* oraz *in vitro*.

Działanie teratogenne

W badaniach embriotoksyczności u myszy i szczurów nie stwierdzono działania teratogenne. U szczurów, którym podano azytromycynę w dawce 100 do 200 mg/kg mc. na dobę, stwierdzano niewielkie opóźnienie kostnienia u płodu oraz przybieranie masy ciała u matek. W badaniach na szczurach, dotyczących okresu okołoporodowego i pourodzeniowego, obserwowano opóźnienie kostnienia po podaniu azytromycyny w dawce 50 mg/kg mc. na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana przeżelowana
Kroskarmeloza sodowa
Wodorofosforan wapnia
Magnezu stearynian
Laurylosiarczan sodowy

Skład otoczki:

hypromeloza 2910/5
tytanu dwutlenek
makrogol 6000
talk
symetykon emulsja SE 4
polisorb 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Al w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania: 2, 3 lub 6 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., Dolni Mecholupy, U kabelovny 130, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 10873.

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 kwietnia 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 września 2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**