

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Macromax, 500 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletka powlekana podłużna, obustronnie wypukła, barwy niebieskiej, z wygrawerowaną poprzeczną kreską. Linia podziału na tabletkę nie jest przeznaczona do przełamania tabletki.

### 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Macromax 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 zatok, zapalenie migdałków (patrz także punkt 4.4).
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych: ostre zapalenie oskrzeli, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, lekkie do umiarkowanie ciężkiego zapalenie płuc, w tym śródmiąższowe.
- Ostre zapalenie ucha środkowego.
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich: róża, liszajec oraz wtórne ropne zapalenie skóry; rumień wędrujący - *Erythema migrans* (pierwsze stadium boreliozy z Lyme); trądzik pospolity (*Acne vulgaris*) o umiarkowanym nasileniu, wyłącznie u dorosłych.
- Choroby przenoszone drogą płciową: niepowikłane zakażenia wywołane przez *Chlamydia trachomatis*.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne miejscowe wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### ***Dorośli oraz młodzież i dzieci o masie ciała powyżej 45 kg***

Zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, zakażenia skóry i tkanek miękkich (z wyjątkiem rumienia wędrującego i trądziku pospolitego)

Całkowita dawka azytromycyny wynosi 1,5 g w ciągu 3 dni (500 mg w pojedynczej dawce dobowej).

##### Rumień wędrujący

Dawka całkowita wynosi 3 g i należy ją podać w następującym schemacie: pierwszego dnia 1 g (2 tabletki powlekane po 500 mg), a następnie 500 mg (1 tabletkę powlekana) od drugiego do piątego dnia, w pojedynczych dawkach dobowych.

### Trądzik pospolity o umiarkowanym nasileniu – wyłączenie u dorosłych

Dawka całkowita wynosi 6 g i zalecana jest do podania w następującym schemacie: 1 tabletkę powlekaną 500 mg raz na dobę przez 3 dni, następnie 1 tabletkę powlekaną 500 mg raz na tydzień przez kolejnych 9 tygodni. W drugim tygodniu kuracji lek należy zażyć po 7 dniach od zażycia pierwszej dawki, a następnie osiem dawek zażywać, zachowując 7-dniowe przerwy w stosowaniu.

W związku ze stosowaniem dużej dawki azytromycyny w powyższym schemacie dawkowania u pacjentów z trądzikiem pospolitym o umiarkowanym nasileniu, konieczne jest monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem i w okresie prowadzonego kursu leczenia azytromycyną.

Powyższy schemat cyklicznego leczenia trądziku pospolitego o umiarkowanym nasileniu (3 dni + 9 tygodni) może być u danego pacjenta zastosowany tylko raz, gdyż nie ma dotychczas kontrolowanych badań klinicznych, których wyniki wykazałyby bezpieczeństwo i skuteczność powtarzania tego schematu leczenia trądziku pospolitego.

### Niepowikłane zakażenia wywołane przez *Chlamydia trachomatis*

1 g (2 tabletki powlekane po 500 mg) w pojedynczej dawce.

### ***Pacjenci w podeszłym wieku***

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku jest takie samo, jak u pozostałych dorosłych pacjentów. Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku ryzyko arytmii jest zwiększone, zaleca się szczególną ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia zaburzenia rytmu serca oraz częstoskurczu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4).

### ***Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek***

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu lekkim do umiarkowanego (klirens kreatyniny > 40 ml/min). Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z klirensem kreatyniny <40 ml/min, dlatego w takich przypadkach zaleca się zachowanie ostrożności.

### ***Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby***

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby w stopniu lekkim do umiarkowanego nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. Jednak z uwagi na fakt, że azytromycyna jest metabolizowana w wątrobie i wydalana z żółcią, produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, gdyż nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania azytromycyny u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

### Sposób podawania

Azytromycynę należy podawać doustnie, raz na dobę. Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków. Tabletki powlekane należy połykać w całości.

### ***Postępowanie w przypadku pominięcia dawki***

Pominiętą dawkę należy podać tak szybko, jak to jest możliwe, a następne dawki podawać zgodnie z zaleconym schematem dawkowania.

## **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, notowano występowanie rzadkich ciężkich reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego i anafilaksji (rzadko zakończonych zgonem), reakcji skórnych, w tym ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. AGEP), pęcherzowy rumień wielopostaciowy (Zespół Stevensa-Johnsona; ang. SJS), toksyczna nekroliza naskórka (ang. TEN; zespół Lyella) (rzadko prowadzących do zgonu) oraz wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS). W przebiegu niektórych z tych reakcji na lek Macromax 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 głównym narządem uczestniczącym w eliminacji azytromycyny, dlatego produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby. Podczas stosowania azytromycyny zgłaszano przypadki piorunującego zapalenia wątroby, mogącego prowadzić do zagrażającej życiu niewydolności wątroby (patrz punkt 4.8). U niektórych pacjentów mogły wcześniej występować choroby wątroby lub mogli oni stosować inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym.

Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń czynności wątroby, takie jak szybki rozwój astenii z jednoczesną żółtaczką, ciemnym zabarwieniem moczu, skłonnością do krwawień lub encefalopatią wątrobową, należy niezwłocznie przeprowadzić badania czynności wątroby. Należy przerwać stosowanie azytromycyny, jeżeli wystąpią zaburzenia czynności wątroby.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (współczynnik przesączania <10 ml/min) obserwowano zwiększenie o 33% całkowitego narażenia organizmu na azytromycynę (patrz punkt 5.2).

#### *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 zwiększać ryzyko rozwoju arytmii komorowych (w tym *torsade de pointes*), co może prowadzić do zatrzymania akcji serca. Dlatego należy zachować ostrożność stosując azytromycynę u pacjentów, u których występują stany sprzyjające powstawaniu arytmii (zwłaszcza u kobiet i osób w podeszłym wieku) tj. u pacjentów:

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

#### *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*

Podczas leczenia zaleca się obserwowanie pacjenta, czy nie występują u niego objawy nadkażenia (np. zakażenia grzybicze).

#### *Zakażenia *Clostridium difficile**

Po zastosowaniu niemal każdej substancji przeciwbakteryjnej, 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 CDAD. Szczepy *Clostridium difficile* wytwarzające hipertoksyny wywołują zwiększenie zachorowalności i śmiertelności, ponieważ zakażenia te mogą być odporne na leczenie antybiotykami i mogą powodować konieczność usunięcia okrężnicy (kolectomia). Dlatego należy zawsze uwzględnić możliwość zakażenia

*Clostridium difficile* u pacjentów, u których biegunka wystąpiła w trakcie lub po antybiotykoterapii. Należy wówczas dokładnie zebrać wywiad, gdyż w przebiegu zakażeń *Clostridium difficile* notowano przypadki biegunki występującej ponad dwa miesiące po podaniu leków przeciwbakteryjnych.

#### *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 azytromycyny nie należy stosować razem z pochodnymi sporyszu z uwagi na możliwość zatrucia alkaloidami sporyszu (ergotyzm).

#### *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 (patrz punkt 4.8).

#### *Zakażone rany oparzeniowe*

Azytromycyny nie należy stosować w leczeniu zakażonych ran oparzeniowych.

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

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność azytromycyny w leczeniu zakażeń wywołanych przez kompleks *Mycobacterium avium* lub w zapobieganiu im u dzieci nie zostały ustalone.

#### **Macromax zawiera sól**

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną tabletkę powlekaną, to znaczy, produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### *Leki zobojętniające*

W badaniu farmakokinetycznym, w którym oceniano działanie stosowanych jednocześnie leków zobojętniających i azytromycyny, nie stwierdzono wpływu na jej całkowitą biodostępność, chociaż największe stężenia w surowicy były zmniejszone o 25%. Jeśli pacjent stosuje azytromycynę i leki zobojętniające kwas solny, nie powinien ich przyjmować jednocześnie.

#### *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 (dideoksyinozyna)*

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

#### *Digoksylna i kolchicina (substraty glikoproteiny P)*

Notowano, że jednoczesne podawanie antybiotyków makrolidowych, w tym azytromycyny, z substratami glikoproteiny P, takimi jak digoksyna i kolchicina, prowadzi do zwiększenia stężenia substratu glikoproteiny P w surowicy. W związku z tym, w przypadku jednoczesnego podawania azytromycyny i substratów glikoproteiny P, takich jak digoksyna, należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia stężenia 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 odchyłeń 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. Całkowite narażenie 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 ryfabutyny i azytromycyny nie miało wpływu na stężenie tych substancji w surowicy. U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę i ryfabutynę obserwowano neutropenię. Chociaż neutropenia wiązała się ze stosowaniem ryfabutyny, 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, całkowite narażenie na działanie leku i wydalanie nerkowe trimetoprimu ani sulfametoksazolu. Stężenia azytromycyny w osoczu były porównywalne z obserwowanymi w innych badaniach.

## **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 dowodów świadczących o tym, że azytromycyna może wpływać 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**

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane, które wystąpiły podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, według klasyfikacji układów i narządów.

Częstość występowania działań niepożądanych zgrupowano w następujący sposób:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. *Działania niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu podano kursywą.*

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

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Drożdżycyca, zakażenie pochwy, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze, zakażenie bakteryjne, zapalenie gardła, nieżyt żołądka i jelit, zaburzenia oddechowe, nieżyt nosa, drożdżakowe zakażenie jamy ustnej
	Częstość nieznana	<i>Rzekomobloniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)</i>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Leukopenia, neutropenia, eozynofilia
	Częstość nieznana	<i>Małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna</i>
Zaburzenia układu	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
immunologicznego	Częstość nieznana	<i>Reakcja anafilaktyczna</i> (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Nerwowość, bezsenność
	Rzadko	Pobudzenie
	Częstość nieznana	<i>Agresja, lęk, majaczenie, omamy</i>
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy, senność, zaburzenia smaku, parestezje
	Częstość nieznana	<i>Omdlenie, drgawki, zaburzenia czucia (niedoczulica), nadmierna aktywność psychoruchowa, brak węchu, brak smaku, zaburzenia węchu, miastenia</i> (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	<i>Zaburzenia rytmu serca typu torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4), <i>zaburzenia rytmu serca</i> (patrz punkt 4.4), <i>w tym częstoskurcz komorowy, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG</i> (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Uderzenia gorąca
	Częstość nieznana	<i>Niedociśnienie tętnicze</i>
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 (dysfagia), wzdęty brzuch, suchość błony śluzowej jamy ustnej, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, owrzodzenie jamy ustnej, nadmierne wydzielanie śliny
	Częstość nieznana	<i>Zapalenie trzustki, przebarwienia języka</i>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Zaburzenia czynności wątroby, żółtaczką cholestatyczną
	Częstość nieznana	<i>Niewydolność wątroby</i> (rzadko prowadząca do zgonu) (patrz punkt 4.4), <i>piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby</i>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka, świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, suchość skóry, nadmierna potliwość
	Rzadko	Reakcja nadwrażliwości na światło, <i>ostra uogólniona osutka krostkowa</i> (ang. AGEP)
	Częstość nieznana	<i>Pęcherzowy rumień wielopostaciowy</i> (Zespół Stevensa-Johnsona; ang. SJS), <i>toksyczna nekroliza naskórka</i> (ang. TEN; zespół Lyella), <i>rumień wielopostaciowy, polekowa wysypka z eozynofilią i objawami ogólnymi</i> (ang. DRESS)



Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Choroba zwyrodnieniowa stawów, ból mięśni, ból pleców, ból szyi, ból karku
	Częstość nieznana	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zaburzenia oddawania moczu (dyzuria), ból nerek
	Częstość nieznana	<i>Ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek</i>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Krwotok maciczny, zaburzenia czynności jąder
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Obrzęk, osłabienie (astenia), złe samopoczucie (apatia), 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 neutrofilów
	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 we krwi, 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 wywołanych przez prątki z gatunków należących do kompleksu *Mycobacterium avium* lub zapobieganiu im, zaobserwowane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu**

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

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: jadłowstręt

#### Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenia smaku

Niezbyt często: zaburzenia czucia (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, nadwrażliwość na światło

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból stawów

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: uczucie zmęczenia

Niezbyt często: osłabienie (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.

### **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 przypadku przedawkowania należy podać węgiel aktywny i zastosować ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy, kod ATC: J 01 FA 10.

#### Mechanizm działania

Azytromycyna jest antybiotykiem azalidowym należącym do makrolidów. Jej cząsteczka jest skonstruowana poprzez dodanie atomu azotu do pierścienia laktonowego erytromycyny A. Chemiczna nazwa azytromycyny to 9-deoksy-9a-aza-9a-metylo-9a-homoerytromycyna A. Masa cząsteczkowa wynosi 749,0. Azytromycyna hamuje syntezę białek bakterii dzięki temu, że przyłącza się do podjednostki 50S rybosomu wrażliwych mikroorganizmów i uniemożliwia w ten sposób zależną od RNA syntezę białka.

#### Mechanizm powstawania oporności

Oporność na azytromycynę może być naturalna lub nabyta. Trzy główne mechanizmy oporności u bakterii, to: zmiana miejsca docelowego działania, zmiana w transporcie antybiotyku oraz modyfikacja antybiotyku.

Całkowita oporność krzyżowa na erytromycynę, azytromycynę, inne makrolidy oraz linkozamidy występuje pomiędzy *Streptococcus pneumoniae*, paciorkowcami beta-hemolizującymi z grupy A, *Enterococcus faecalis* i *Staphylococcus aureus*, w tym metycylinooporny *S. aureus* (MRSA).

### Wartości graniczne

Poniżej podano graniczne wartości wrażliwości azytromycyny na typowe patogeny.

Według NCCLS (National Committee on Clinical Laboratory Standards):

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

Według EUCAST (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  $\leq 1$  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 w zależności od położenia geograficznego oraz zmienna w czasie (szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń). W razie konieczności, należy zasięgnąć opinii eksperta odnośnie miejscowych informacji o oporności.

Poniżej podano zakres działania przeciwdrobnoustrojowego azytromycyny.

#### Gatunki zwykle wrażliwe

- Gram-dodatnie bakterie tlenowe: *Staphylococcus aureus* wrażliwe na metycylinę, *Streptococcus pneumoniae* wrażliwe na penicylinę, *Streptococcus pyogenes* (grupa A).
- Gram-ujemne bakterie tlenowe: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Escherichia coli* ETEC, *Escherichia coli* EAEC.
- Bakterie beztlenowe: *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*
- Inne drobnoustroje: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.

#### Gatunki, u których może wystąpić oporność nabyta

- Gram-dodatnie bakterie tlenowe: *Streptococcus pneumoniae* średnio wrażliwe i odporne na penicylinę.

#### Drobnoustroje o oporności naturalnej

- Gram-dodatnie bakterie tlenowe: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus spp.* MRSA, MRSE (gronkowce odporne na metycylinę powszechnie wykazują oporność nabytą na makrolidy, jednak są tu umieszczone, ponieważ rzadko wykazują wrażliwość na azytromycynę).
- Bakterie Gram-ujemne: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*.
- Bakterie beztlenowe: grupa *Bacteroides fragilis*.

Ocena badań klinicznych przeprowadzonych u dzieci wskazuje, że nie zaleca się stosowania azytromycyny 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%. Maksymalne stężenie w osoczu występuje 2–3 godziny po podaniu doustnym ( $C_{max}$  po podaniu doustnym jednorazowej dawki 500 mg wynosiło około 0,4  $\mu\text{g/ml}$ ), a biodostępność po podaniu tą drogą wynosi około 37%.

### 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-krotnie większe niż maksymalne stężenie w osoczu).

Wiązanie azytromycyny z białkami jest zmienne, zależy od stężenia w surowicy i wynosi od 12% (stężenie 0,5 µg/ml) do 52% (stężenie 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.

Okolo 12% podanej dożylnie dawki azytromycyny wydalana się 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 kładynozy. 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 wynoszącej 1 g, wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{0-120}$  zwiększały się odpowiednio o 5,1% oraz 4,2% u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu lekkim do umiarkowanego (współczynnik przesączania kłębuszkowego >40 ml/min) w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością nerek (współczynnik przesączania >90 ml/min).

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

#### *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 ją w postaci kapsułek, granulatu lub zawiesiny, w dawce 10 mg/kg mc. w pierwszym dniu badania, a następnie w dawce 5 mg/kg mc. w okresie od 2. do 5. dnia badania. Stężenia maksymalne, wynoszące 224 µg/l u dzieci w wieku od 7,5 miesiąca do 5 lat oraz 383 µg/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 przeprowadzonych na zwierzętach azytromycyna, stosowana w dawkach 40-krotnie przekraczających kliniczne dawki terapeutyczne, powodowała przemijającą fosfolipidozę (generalnie bez

zauważalnych związanych z tym objawów toksyczności). U pacjentów, u których azytromycyna stosowana jest zgodnie z zaleceniami, nie stwierdzono występowania objawów toksyczności.

#### Rakotwórczość

Nie przeprowadzono długoterminowych badań u zwierząt w celu oceny działania rakotwórczego azytromycyny, szczególnie że produkt leczniczy jest wskazany do stosowania jedynie w leczeniu krótkotrwałym.

#### Mutagenność

W standardowych badaniach mutacji genowych i chromosomowych, zarówno w warunkach *in vivo* oraz *in vitro*, nie wykazano mutagennego działania azytromycyny.

#### Teratogenność

W badaniach embriotoksyczności przeprowadzonych u myszy i szczurów nie stwierdzono, by azytromycyna działała teratogenicznie. Podawanie azytromycyny szczurom w dawce 100 do 200 mg/kg mc. na dobę, powodowało niewielkie opóźnienie kostnienia u płodów oraz przybierania masy ciała u matek. W badaniach przeprowadzonych 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**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Powidon K25  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna bezwodna

#### *Otoczka*

Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy (Eudragit E PO)  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Dibutylu sebacynian  
Sodu laurylosiarczan  
Polisorbat 80  
Indygotyna (E 132), lak

### **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. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki powlekane Macromax 500 mg pakowane są w blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 2, 3 lub 6 tabletek powlekanych.

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

Brak 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**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irlandia

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

15689

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 czerwca 2009 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 września 2014 r.

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