

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AzitraLEK 500, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka powlekana zawiera 500 mg azytromycyny (*Azithromycinum*) w postaci azytromycyny jednowodnej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: lecytyna sojowa (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Biała lub biaława, podłużna tabletka powlekana, z głęboką linią podziału po jednej stronie i nacięciem po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

AzitraLEK 500 można stosować w następujących zakażeniach, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane);
- ostre bakteryjne zapalenie ucha środkowego (właściwie rozpoznane);
- zapalenie gardła, zapalenie migdałków;
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane);
- lekkie do umiarkowanie ciężkiego pozaszpitalne zapalenie płuc;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich;
- niepowikłane zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez *Chlamydia trachomatis*.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

W leczeniu niepowikłanego zapalenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołanego przez *Chlamydia trachomatis* dawka azytromycyny wynosi 1000 mg w pojedynczej dawce doustnej.

We wszystkich pozostałych wskazaniach dawka wynosi 1500 mg, podawana jako 500 mg na dobę przez 3 kolejne dni. Alternatywnie, tę samą dawkę całkowitą (1500 mg) można podawać również przez 5 dni: 500 mg w pierwszym dniu leczenia i po 250 mg od drugiego do piątego dnia leczenia.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku można stosować te same dawki, co u dorosłych pacjentów. U osób w podeszłym wieku mogą występować stany sprzyjające proarytmii, dlatego zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności ze względu na ryzyko rozwoju zaburzeń rytmu serca, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4).

Populacja pediatryczna

Tabletki AzitroLEK 500 należy stosować jedynie u dzieci o masie ciała większej niż 45 kg, w dawkach zalecanych dla dorosłych pacjentów. U dzieci o masie ciała mniejszej niż 45 kg można stosować azytromycynę w innej postaci, np. zawiesiny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego od 10 do 80 ml/min) modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 4.4).

Sposób stosowania

AzitroLEK 500 należy podawać jeden raz na dobę. Tabletki można przyjmować z pokarmem.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie azytromycyny jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na azytromycynę, erytromycynę, na inne antybiotyki makrolidowe lub ketolidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak podczas stosowania erytromycyny i innych antybiotyków makrolidowych, rzadko notowano ciężkie reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksję (rzadko zakończoną zgonem). Niektóre z tych reakcji po podaniu azytromycyny wywoływały nawracające objawy z koniecznością dłuższego okresu obserwacji i leczenia.

Ponieważ wątroba jest głównym narządem uczestniczącym w eliminacji azytromycyny, produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby. Podczas stosowania azytromycyny opisywano 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 (tj. szybki rozwój astenii połączonej z żółtaczką, ciemne zabarwienie moczu, skłonność do krwawień lub encefalopatia wątrobową), należy natychmiast wykonać testy i badania czynności wątroby. W razie wystąpienia zaburzeń czynności wątroby, stosowanie azytromycyny należy przerwać.

U pacjentów otrzymujących pochodne ergotaminy jednoczesne stosowanie niektórych antybiotyków makrolidowych może przyspieszyć wystąpienie objawów zatrucia sporyszem. Nie ma danych dotyczących możliwości wystąpienia interakcji między alkaloidami sporyszu a azytromycyną. Jednak ze względu na teoretyczną możliwość zatrucia sporyszem nie należy jednocześnie stosować azytromycyny i pochodnych alkaloidów sporyszu (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia innymi antybiotykami makrolidowymi, w tym azytromycyną (patrz punkt 4.8), obserwowano wydłużenie czasu repolaryzacji serca i odstępu QT, z ryzykiem rozwoju zaburzeń rytmu serca, w tym również typu *torsade de pointes*. Ponieważ następujące sytuacje mogą spowodować

zwiększenie ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca (włącznie z zaburzeniami typu *torsade de pointes*), które z kolei mogą prowadzić do zatrzymania akcji serca, azytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stanami sprzyjającymi proarytmii (zwłaszcza u kobiet i starszych osób), tzn. u pacjentów:

- z wrodzonym lub potwierdzonym wydłużeniem odstępu QT;
- otrzymujących jednocześnie inne leki, które wydłużają odstęp QT (tj. leki przeciwyrytmiczne klasy IA (chinidyna i prokainamid) i klasy III (dofetylid, amiodaron i sotalol), cyzapryd i terfenadyna; leki przeciwpyschotyczne, tj. pimozyd; leki przeciwdepresyjne, tj. cytalopram oraz fluorochinony, tj. moksyflokscyna i lewoflokscyna);
- z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza hipokaliemią i hipomagnezemią;
- z istotną klinicznie bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością krążenia.

Podczas stosowania prawie wszystkich antybiotyków, w tym azytromycyny, notowano występowanie biegunki wywołanej przez *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile* associated diarrhoea) o nasileniu od lekkiego do zakończonego zgonem zapalenia okrężnicy. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych zmienia prawidłową florę bakteryjną jelita grubego, prowadząc do nadmiernego wzrostu *C. difficile*.

Bakterie *C. difficile* wytwarzają toksyny A i B, biorące udział w rozwoju CDAD. Szczepy *C. difficile* wytwarzające hipertoksynę powodują zwiększenie chorobowości i umieralności, gdyż zakażenia te mogą być odporne na leczenie przeciwbakteryjne i może być konieczne wycięcie okrężnicy. Możliwość CDAD trzeba rozważyć u każdego pacjenta, u którego wystąpi biegunka po zastosowaniu antybiotyku. Konieczne jest dokładne zebranie wywiadu chorobowego, gdyż notowano przypadki CDAD po upływie ponad dwóch miesięcy po podaniu leków przeciwbakteryjnych. W razie rozpoznania CDAD przeciwwskazane jest podawanie środków hamujących perystaltykę.

U pacjentów leczonych azytromycyną notowano zaostrzenie objawów miastonii oraz wystąpienie nowych przypadków zespołu miastenicznego (patrz punkt 4.8).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności azytromycyny w zapobieganiu lub leczeniu zakażenia prątkami MAC (kompleks *Mycobacterium avium*) u dzieci.

Przed przepisaniem azytromycyny należy wziąć pod uwagę informacje przedstawione niżej.

Azytromycyna w postaci tabletek powlekanych nie jest odpowiednia do leczenia ciężkich zakażeń, w których konieczne jest szybkie uzyskanie dużego stężenia antybiotyku we krwi.

Azytromycyna nie jest lekiem z wyboru w leczeniu empirycznym zakażeń na obszarach, w których rozpowszechnienie szczepów opornych wynosi 10% lub więcej (patrz punkt 5.1).

Na obszarach, na których częstość występowania oporności na erytromycynę A jest duża, szczególnie istotne jest uwzględnienie zmian wzorca wrażliwości na azytromycynę i inne antybiotyki.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, w niektórych krajach europejskich obserwowano dużą oporność na azytromycynę szczepów *Streptococcus pneumoniae* (>30%), patrz punkt 5.1. Należy to wziąć pod uwagę podczas leczenia zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*.

Zapalenie gardła, zapalenie migdałków

Azytromycyna nie jest lekiem z wyboru w leczeniu zapalenia gardła i migdałków podniebiennych, wywołanych przez *Streptococcus pyogenes*. W tym wskazaniu oraz w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej lekiem z wyboru jest penicylina.

Zapalenie zatok

Azytromycyna często nie jest lekiem z wyboru w leczeniu zapalenia zatok.

Ostre zapalenie ucha środkowego

Azytromycyna często nie jest lekiem z wyboru w leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich

Staphylococcus aureus, główny czynnik wywołujący zakażenia tkanek miękkich, jest często oporny na azytromycynę. Dlatego za warunek wstępny w leczeniu azytromycyną zakażeń tkanek miękkich uważa się wykonanie badań wrażliwości.

Zakażone rany oparzeniowe

Stosowanie azytromycyny nie jest wskazane w leczeniu zakażonych ran oparzeniowych.

Choroby przenoszone drogą płciową

Przed rozpoczęciem leczenia chorób przenoszonych drogą płciową należy upewnić się, czy nie występuje jednocześnie zakażenie *T. pallidum*.

Zaburzenia neurologiczne lub psychiczne

Azytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi lub psychicznymi.

Podobnie jak w przypadku każdego produktu leczniczego zawierającego antybiotyk, zaleca się obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy nadkażenia opornymi drobnoustrojami, w tym grzybami.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego mniejszy niż 10 ml/min) obserwowano zwiększenie o 33% narażenia ogólnoustrojowego na azytromycynę (patrz punkt 5.2).

AzitroLEK 500 zawiera lecytynę sojową, która może być źródłem białka sojowego. Ze względu na ryzyko reakcji nadwrażliwości, produktu nie powinni stosować pacjenci z alergią na soję lub orzeszki ziemne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na azytromycynę

Leki zobojętniające

W badaniu farmakokinetycznym, w którym oceniano działanie stosowanych jednocześnie leków zobojętniających i azytromycyny, nie stwierdzono wpływu na ogólną biodostępność, chociaż największe stężenia w surowicy były zmniejszone o około 25%. Jeśli pacjent ma otrzymywać oba leki, nie należy ich podawać jednocześnie. Azytromycynę trzeba podawać co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po przyjęciu leków zobojętniających.

Jednoczesne podanie azytromycyny w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu i wodorotlenku glinu z wodorotlenkiem magnezu (co-magaldrox) w pojedynczej dawce 20 ml nie wpływało na szybkość i zakres wchłaniania azytromycyny.

Flukonazol

Jednoczesne podanie azytromycyny w pojedynczej dawce 1200 mg nie zmieniało farmakokinetyki flukonazolu podanego w pojedynczej dawce 800 mg. Jednoczesne podanie flukonazolu nie zmieniało całkowitego narażenia na azytromycynę ani jej okresu półtrwania. Obserwowano jednak nieistotne klinicznie zmniejszenie wartości C_{max} (18%) azytromycyny.

Nelfinawir

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

Ryfabutyna

Jednoczesne stosowanie azytromycyny i ryfabutyny nie wpływało na stężenia obu leków w surowicy. U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę i ryfabutynę obserwowano neutropenię. Chociaż neutropenia wiązała się ze stosowaniem ryfabutyny, nie ustalono związku przyczynowego z leczeniem skojarzonym z azytromycyną (patrz punkt 4.8).

Terfenadyna

W badaniach farmakokinetycznych nie opisywano interakcji między azytromycyną i terfenadyną. Notowano rzadkie przypadki, gdy nie można było całkowicie wykluczyć ryzyka takich interakcji, chociaż nie było żadnych konkretnych dowodów, że takie interakcje występowały.

Cymetydyna

W badaniu farmakokinetycznym nie stwierdzono wpływu na farmakokinetykę azytromycyny pojedynczej dawki cymetydyny, podanej na 2 godziny przed azytromycyną.

Wpływ azytromycyny na inne produkty lecznicze

Pochodne ergotaminy

Ze względu na teoretyczną możliwość zatrucia sporyszem, nie należy stosować azytromycyny jednocześnie z pochodnymi ergotaminy (patrz punkt 4.4).

Digoksyna (substraty dla P-gp)

Istnieją doniesienia, że jednoczesne stosowanie antybiotyków makrolidowych (w tym azytromycyny) z substratami dla glikoproteiny P, takimi jak digoksyna, powoduje zwiększenie stężenia w surowicy substratu dla glikoproteiny P. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania azytromycyny i substratów dla P-gp, tj. digoksyna, należy wziąć pod uwagę możliwość zwiększenia stężenia substratu w surowicy.

Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny

W badaniu interakcji farmakokinetycznych azytromycyna nie zmieniała przeciwzakrzepowego działania warfaryny podanej zdrowym ochotnikom w pojedynczej dawce 15 mg. Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu o nasileniu działania przeciwzakrzepowego w następstwie jednoczesnego zastosowania azytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryny. Wprawdzie nie ustalono związku przyczynowego, ale należy zwrócić uwagę na częstość, z jaką kontrolowany jest czas protrombinowy podczas stosowania azytromycyny u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny.

Cyklosporyna

W badaniu farmakokinetycznym, w którym zdrowym ochotnikom podawano doustnie azytromycynę w dawce 500 mg/dobę przez 3 dni, a następnie cyklosporynę w pojedynczej dawce doustnej 10 mg/kg mc., stwierdzono znacząco zwiększone wartości C_{max} i AUC_{0-5} . Dlatego należy zachować ostrożność zalecając jednoczesne podanie azytromycyny z cyklosporyną. Jeśli skojarzone leczenie jest konieczne, należy kontrolować stężenie cyklosporyny i odpowiednio zmodyfikować jej dawkę.

Teofilina

U zdrowych ochotników nie wykazano znaczących klinicznie interakcji farmakokinetycznych między azytromycyną i jednocześnie podaną teofiliną. Ponieważ notowano interakcje innych antybiotyków makrolidowych z teofiliną, należy zwracać uwagę na objawy wskazujące na zwiększenie stężenia teofiliny.

Trimetoprym z sulfametoksazolem

Podawanie przez 7 dni trimetoprymu z sulfametoksazolem (160 mg + 800 mg) jednocześnie z azytromycyną w dawce 1200 mg, w dniu 7. nie miało znaczącego wpływu na maksymalne stężenia, całkowite narażenie lub wydalenie nerkowe zarówno trimetoprymu, jak i sulfametoksazolu. Stężenie azytromycyny w surowicy było podobne do obserwowanego w innych badaniach.

Zydowudyna

Jednorazowe podanie azytromycyny w dawce 1000 mg i wielokrotne podanie dawek 1200 mg lub 600 mg miało niewielki wpływ na farmakokinetykę w osoczu lub wydalanie przez nerki zydowudyny lub jej glukuronidowego metabolitu. Jednak podawanie azytromycyny zwiększało stężenie fosforylowanej zydowudyny (klinicznie czynnego metabolitu) w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej. Kliniczne znaczenie tego działania nie jest znane, ale może być ono korzystne dla pacjenta.

Azytromycyna nie oddziałuje znacząco z układem cytochromu P450 w wątrobie. Jest mało prawdopodobne, aby wchodziła w interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami, tak jak erytromycyna i inne antybiotyki makrolidowe. Azytromycyna nie pobudza aktywności enzymów cytochromu P450 w wątrobie ani nie hamuje ich przez tworzenie kompleksów cytochrom-metabolit.

Astemizol, alfentanyl

Nie są znane dane dotyczące interakcji z astemizolem lub alfentanylem. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków z azytromycyną, gdyż opisywano nasilenie działania podczas skojarzonego stosowania z antybiotykiem makrolidowym - erytromycyną.

Atorwastatyna

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny (10 mg na dobę) i azytromycyny (500 mg na dobę) nie zmieniało stężeń atorwastatyny w osoczu (na podstawie badania hamowania aktywności reduktazy HMG-CoA). Jednak w okresie po wprowadzeniu statyn do obrotu opisywano przypadki rabdomiolizy u pacjentów otrzymujących statyny z azytromycyną.

Karbamazepina

W badaniu interakcji farmakokinetycznych u zdrowych ochotników nie wykazano znaczącego wpływu jednocześnie podawanej azytromycyny na stężenie karbamazepiny lub jej czynnego metabolitu w osoczu.

Cyzapryd

Cyzapryd jest metabolizowany w wątrobie przez enzym CYP 3A4. Ponieważ antybiotyki makrolidowe hamują ten enzym, jednoczesne stosowanie cyzaprydu i azytromycyny może powodować wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu i zaburzenia typu *torsade de pointes*.

Cetyryzyna

U zdrowych ochotników podawanie azytromycyny według schematu 5-dniowego jednocześnie z cetyryzyną w dawce 20 mg, w stanie stacjonarnym nie powodowało interakcji farmakokinetycznych ani znaczących zmian odstępu QT.

Dydanozyna (dideoksyinozyna)

W porównaniu z placebo, azytromycyna w dawce dobowej 1200 mg podawana jednocześnie z dydanozyną w dawce 400 mg na dobę prawdopodobnie nie miała wpływu na farmakokinetykę dydanozyny w stanie stacjonarnym u 6 badanych osób z zakażeniem wirusem HIV.

Efawirenz

Jednoczesne podawanie azytromycyny w pojedynczej dawce 600 mg i efawirenu w dawce 400 mg na dobę przez 7 dni nie powodowało żadnych znaczących klinicznie interakcji farmakokinetycznych.

Indynawir

Jednoczesne podanie azytromycyny w pojedynczej dawce 1200 mg nie miało znaczącego statystycznie wpływu na farmakokinetykę indynawiru podawanego w dawce 800 mg trzy razy na dobę przez 5 dni.

Metyloprednizolon

W badaniu interakcji farmakokinetycznych u zdrowych ochotników azytromycyna nie miała znaczącego wpływu na farmakokinetykę metyloprednizolonu.

Midazolam

U zdrowych ochotników podawanie azytromycyny w dawce 500 mg na dobę przez 3 dni nie powodowało znaczących klinicznie zmian parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych midazolamu podanego jednocześnie w pojedynczej dawce 15 mg.

Sildenafil

U zdrowych mężczyzn nie stwierdzono wpływu azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na wartość AUC i C_{max} sildenafilu lub jego głównego metabolitu, znajdującego się w krwiobiegu.

Triazolam

U 14 zdrowych ochotników podanie azytromycyny w dawce 500 mg w dniu 1. i 250 mg w dniu 2. jednocześnie z 0,125 mg triazolamu nie miało znaczącego wpływu (w porównaniu z placebo) na parametry farmakokinetyczne triazolamu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania azytromycyny u kobiet w ciąży. W badaniach wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazano, że azytromycyna przenika przez łożysko, ale nie obserwowano działania teratogenne (patrz punkt 5.3). Nie potwierdzono bezpieczeństwa stosowania azytromycyny w okresie ciąży, dlatego azytromycynę można stosować w tym czasie wyłącznie wtedy, gdy korzyść przeważa nad ryzykiem.

Karmienie piersią

Istnieją doniesienia, że azytromycyna przenika do mleka kobiecego, ale brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych z udziałem karmiących kobiet, które charakteryzowałyby farmakokinetykę wydzielania azytromycyny do mleka kobiecego.

Ponieważ nie wiadomo, czy może wywoływać działania niepożądane u karmionego piersią niemowlęcia, podczas stosowania azytromycyny nie należy karmić piersią. U karmionego piersią niemowlęcia może wystąpić m.in. biegunka, zakażenie grzybicze błon śluzowych oraz uczulenie. Zaleca się, aby niszczyć mleko odciągane w trakcie leczenia oraz do dwóch dni po zakończeniu leczenia azytromycyną. Po tym czasie karmienie piersią można wznowić.

Płodność

W przeprowadzonych na szczurach badaniach płodności notowano zmniejszony wskaźnik ciążowy po podaniu azytromycyny. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma danych, które wskazywałyby, że azytromycyna może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli działania niepożądane notowane w trakcie badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Działania niepożądane z okresu po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono kursywą. Częstość działań jest następująca: 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). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane, których związek ze stosowaniem azytromycyny jest możliwy lub prawdopodobny, na podstawie doświadczenia z badań klinicznych i z obserwacji po wprowadzeniu azytromycyny do obrotu:

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Drożdżyca Zakażenie pochwy Zapalenie płuc Zakażenie grzybicze Zakażenie bakteryjne Zapalenie gardła Nieżyt żołądka i jelit Zaburzenia oddechowe Zapalenie błony śluzowej nosa Drożdżakowe zakażenie jamy ustnej
	Częstość nieznana	<i>Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)</i>
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	<i>Reakcja anafilaktyczna (patrz punkt 4.4)</i>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Nerwowość Bezsenność
	Rzadko	Pobudzenie Depersonalizacja
	Częstość nieznana	<i>Agresja Niepokój Majaczenie Omamy</i>
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy Senność Zaburzenia smaku Parestezje
	Częstość nieznana	<i>Omdlenie, drgawki Niedoczulica Nadmierna aktywność psychoruchowa Brak węchu Brak smaku Zaburzenia węchu Miastenia (patrz punkt 4.4)</i>
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zaburzenia ucha Zawroty głowy pochodzenia obwodowego
	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 (patrz punkt 4.4) Arytmia (patrz punkt 4.4), w tym tachykardia komorowa</i>

		<i>Wydłużenie odstępu QT w EKG (patrz punkt 4.4)</i>
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	Zaparcie Wzdęcia Niestrawność Zapalenie błony śluzowej żołądka Zaburzenia połykania Odczucie rozdęcia brzucha Suchość w jamie ustnej Odbijanie się Owrzodzenie jamy ustnej Nadmierne wydzielanie śliny
	Częstość nieznana	<i>Zapalenie trzustki</i> <i>Przebarwienia języka</i>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zapalenie wątroby
	Rzadko	Nieprawidłowa czynność wątroby Żółtaczka cholestatyczna
	Częstość nieznana	<i>Niewydolność wątroby (rzadko zakończona zgonem) (patrz punkt 4.4)*</i> <i>Piorunujące zapalenie wątroby</i> <i>Martwica wątroby</i>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka Świąd Pokrzywka Zapalenie skóry Suchość skóry Nadmierne pocenie się
	Rzadko	Reakcja nadwrażliwości na światło
	Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona <i>Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka</i> <i>Rumień wielopostaciowy</i>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Zapalenie kości i stawów Ból mięśni Ból pleców Ból szyi
	Częstość nieznana	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Bolesne oddawanie moczu Ból nerki
	Częstość nieznana	Ostra niewydolność nerek Śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Przedłużające się krwawienia waginalne Zaburzenia jąder

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Obrzęk Osłabienie Złe samopoczucie Odczucie zmęczenia Obrzęk twarzy Ból w klatce piersiowej Gorączka Ból Obrzęki obwodowe
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 aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (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 hematokrytu Zwiększenie stężenia wodorowęglanów we krwi Nieprawidłowe stężenie sodu
Urazy i zatrucia	Niezbyt często	Powikłania po leczeniu

Działania niepożądane, których związek ze stosowaniem azytromycyny w zapobieganiu i leczeniu zakażenia *Mycobacterium avium complex* jest możliwy lub prawdopodobny, na podstawie doświadczenia z badań klinicznych i z obserwacji po wprowadzeniu azytromycyny do obrotu. Działania te różnią się od notowanych podczas stosowania azytromycyny w postaci o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu albo w odniesieniu do rodzaju, albo do częstości.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania 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 Odczucie dyskomfortu w jamie brzuszej 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	Odczucie zmęczenia
	Niezbyt często	Oslabienie 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
{aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}
e-mail: adr@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Działania niepożądane po zastosowaniu dawek większych niż zalecane były podobne do obserwowanych po podaniu normalnych dawek. W razie przedawkowania konieczne jest zastosowanie leczenia objawowego i podtrzymującego czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Azytromycyna jest antybiotykiem azalidowym, należącym do grupy antybiotyków makrolidowych. Azytromycyna blokuje przemieszczanie się łańcuchów peptydowych z jednej strony rybosomu na drugą przez przyłączenie do podjednostki 50S rybosomu. W rezultacie u wrażliwych organizmów zahamowana zostaje zależna od RNA synteza białka.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Stosunek AUC do MIC jest głównym parametrem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym, który najlepiej koreluje ze skutecznością azytromycyny.

Mechanizm oporności

Oporność na azytromycynę może być wrodzona lub nabyta. Istnieją 3 główne mechanizmy oporności bakterii: zmiana w miejscu docelowym, zmiana w transporcie antybiotyku i modyfikacja samego antybiotyku.

Całkowita krzyżowa oporność na erytromycynę, azytromycynę, inne antybiotyki makrolidowe i linkozamidy występuje wśród szczepów *Streptococcus pneumoniae*, paciorkowców beta-hemolizujących grupy A, *Enterococcus faecalis* i *Staphylococcus aureus*, w tym opornego na metycylinę *S. aureus* (MRSA).

Stężenia graniczne

Według EUCAST (ang. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing)

Patogeny	Wrażliwe (mg/l)	Oporne (mg/l)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1	>2
<i>Streptococcus spp.</i> (grupy A, B, C, G)	≤0,25	>0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,12	>4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,5	>0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,25	>0,5

Wrażliwość

Rozpowszechnienie oporności nabytej wybranego gatunku drobnoustroju może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

Patogeny, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej: częstość występowania oporności jest równa lub większa niż 10% w co najmniej jednym kraju Unii Europejskiej.

Tabela wrażliwości

Gatunki zwykle wrażliwe
<u>Gram-ujemne bakterie tlenowe</u>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<u>Inne drobnoustroje</u>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Gatunki, wśród których występuje problem oporności nabytej
<u>Gram-dodatnie bakterie tlenowe</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
<u>Inne drobnoustroje</u>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Organizmy o oporności wrodzonej
<u>Gram-dodatnie bakterie tlenowe</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> – szczepy oporne na metycylinę i erytromycynę
<i>Streptococcus pneumoniae</i> – szczepy oporne na penicylinę
<u>Gram-ujemne bakterie tlenowe</u>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<u>Gram-ujemne bakterie beztlenowe</u>

* Skuteczność kliniczną w zatwierdzonych wskazaniach wykazano na wyodrębnionych wrażliwych szczepach bakterii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dostępność biologiczna azytromycyny po podaniu doustnym wynosi około 37%. Największe stężenie w osoczu osiągane jest po upływie 2 do 3 godzin ($C_{\max}$ po doustnym podaniu jednorazowej dawki 500 mg wynosiło około 0,4 mg/l).

Dystrybucja

Wyniki badań kinetycznych wskazują, że stężenie azytromycyny w tkankach jest znacznie większe niż w osoczu (do 50-krotnie większe niż maksymalne stężenie w osoczu), co wskazuje na jej silne wiązanie z tkankami (objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 31 l/kg). Stężenia w tkankach docelowych, takich jak płuca, migdałki i gruczoł krokowy przewyższają wartość MIC_{90} dla odpowiednich drobnoustrojów po podaniu pojedynczej dawki 500 mg.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* stwierdzono, że azytromycyna gromadzi się w fagocytach i jej uwalnianie jest pobudzone przez proces aktywnej fagocytozy. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że proces ten przyczyniał się prawdopodobnie do kumulacji azytromycyny w tkankach.

W surowicy wiązanie azytromycyny z białkami jest zmienne i zależy od stężenia w surowicy – od 52% (stężenie 0,05 mg/l) do 12% (stężenie 0,5 mg/l).

Wydalenie

Okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji jest ściśle związany z okresem półtrwania w tkankach, wynoszącym od 2 do 4 dni. Około 12% podanej dożylnie dawki wydziela się w moczu w postaci niezmienionej w ciągu 3 dni; większość w ciągu pierwszych 24 godzin. Wydzielanie z żółcią, głównie w postaci niezmienionej, jest główną drogą eliminacji azytromycyny z organizmu.

Zidentyfikowane metabolity (powstające w procesie N- i O-demetylacji, przez hydroksylację pierścienia deozaminowego i aglikonowego oraz połączenie z koniugatem kładynozy) nie wykazują działania mikrobiologicznego.

Po 5 dniach podawania azytromycyny stwierdzano nieznacznie większe (29%) wartości AUC u ochotników w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) niż u młodszych ochotników (poniżej 45 lat). Różnice te nie są klinicznie istotne, dlatego nie zaleca się modyfikacji dawki.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Niewydolność nerek

Po podaniu azytromycyny w jednorazowej dawce doustnej 1 g średnia wartość $C_{\max}$ i AUC_{0-120} zwiększały się, odpowiednio, o 5,1% oraz 4,2% u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego od 10 do 80 ml/min) w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego >80 ml/min). U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek średnie wartości $C_{\max}$ i AUC_{0-120} zwiększały się, odpowiednio, o 61% i 35% w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie stwierdzono istotnych zmian farmakokinetyki azytromycyny w surowicy w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Zwiększona zawartość azytromycyny w moczu tych pacjentów stanowi prawdopodobnie wyrównanie zmniejszonego klirensu wątrobowego.

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka azytromycyny u mężczyzn w podeszłym wieku była zbliżona do stwierdzonej u młodych dorosłych, jednak u kobiet w podeszłym wieku, mimo obserwowanych większych stężeń maksymalnych (o 30 do 50%), nie występowała znacząca kumulacja leku.

Niemowlęta, dzieci młodsze i starsze oraz młodzież

Farmakokinetykę azytromycyny w postaci kapsułek, granulatu lub zawiesiny badano u dzieci w wieku od 4 miesięcy do 15 lat. Po podaniu azytromycyny w dawce 10 mg/kg mc. w pierwszym dniu, a następnie w dawce 5 mg/kg mc. od 2. do 5. dnia, wartości C_{max} (224 µg/l u dzieci w wieku od 7,2 miesięcy do 5 lat oraz 383 µg/l u dzieci w wieku od 6 do 15 lat) były nieznacznie mniejsze niż stwierdzone u dorosłych. Wartość $t_{1/2}$ (36 godzin) u starszych dzieci mieściła się w zakresie wartości spodziewanych u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach, którym azytromycynę podawano w dużych dawkach, substancja czynna osiągała stężenia 40-krotnie większe od stężeń uzyskiwanych w praktyce klinicznej. Stwierdzono, że azytromycyna powoduje przemijającą fosfolipidozę, na ogół bez zauważalnych objawów toksyczności. Brak dowodów, że ma to znaczenie podczas stosowania azytromycyny u ludzi.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny działania rakotwórczego.

Działanie mutagenne

Azytromycyna nie wykazywała działania mutagennego w standardowych testach laboratoryjnych: teście chłoniaka u myszy, teście działania klastogenego w limfocytach ludzkich oraz w komórkach szpiku kostnego u myszy.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach embriotoksyczności u myszy i szczurów nie stwierdzono działania teratogennego. U szczurów, którym podawano azytromycynę w dawce 100 do 200 mg/kg mc. na dobę stwierdzano niewielkie opóźnienie kostnienia u płodów oraz zwiększenie masy ciała u matek. U szczurów, w badaniach 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

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana żelowana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Lecytyna sojowa
Guma ksantan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez szczególnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12147

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.03.2006 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8.06.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.08.2013