

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Macromax, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka 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.

4. SZCZEGÓŁOWE 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 - zapalenie zatok przynosowych, zapalenie gardła, migdałków wywołane przez *Streptococcus pyogenes*.
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych - zapalenie oskrzeli wywołane przez *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* oraz płuc wywołane przez *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*.
- Zakażenia ucha środkowego wywołane przez *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*.
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Borrelia burgdorferi* (np. róża, liszajec, wtórne zapalenia ropne skóry, wczesne stadium boreliozy).
- Choroby przenoszone drogą płciową: niepowikłane, niegonokokowe zapalenie cewki moczowej, zapalenie szyjki macicy.

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

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i dzieci o masie ciała powyżej 45 kg

We wszystkich zakażeniach, poza zakażeniami układu moczowo-płciowego spowodowanymi przez *Chlamydia trachomatis* i wczesnym stadium boreliozy: doustnie, 500 mg (1 tabletkę powlekaną) jeden raz na dobę przez 3 dni.

W zakażeniach układu moczowo-płciowego spowodowanych przez *Chlamydia trachomatis*: doustnie, 1 g (2 tabletki powlekane) jednorazowo.

We wczesnym stadium boreliozy: doustnie, pierwszego dnia 1 g (2 tabletki powlekane) jednorazowo, a następnie 500 mg (1 tabletkę powlekaną) od drugiego do piątego dnia, w pojedynczych dawkach dobowych (dawka całkowita wynosi 3 g).

Dzieci o masie ciała do 45 kg

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania azytromycyny w postaci tabletek powlekanych w tej grupie wiekowej nie zostały zbadane.

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 zaburzeń typu *torsades de pointes* (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego GFR od 10 do 80 ml/min). Należy zachować ostrożność stosując azytromycynę u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 10 ml/min) (patrz punkt 4.4).

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

Sposób podawania

Produkt należy podawać doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, co najmniej 1 godzinę przed jedzeniem lub 2 godziny po posiłku.

4.3. Przeciwwskazania

Stosowanie produktu jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje nadwrażliwość na azytromycynę, erytromycynę lub na którykolwiek antybiotyk z grupy makrolidów lub ketolidów, lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie reakcje alergiczne

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 powodowały nawrót objawów oraz konieczność dłuższej obserwacji i leczenia.

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). 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. Należy przerwać stosowanie azytromycyny, jeżeli wystąpiły zaburzenia czynności wątroby.

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).

Wydłużenie repolaryzacji serca i odstępu QT

Podczas leczenia innymi antybiotykami makrolidowymi obserwowano wydłużenie repolaryzacji serca i odstępu QT, wiążące się z ryzykiem rozwoju zaburzeń rytmu serca i częstoskurczu typu *torsade de pointes*.

Nie można całkowicie wykluczyć podobnego działania azytromycyny u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wydłużenia repolaryzacji serca (patrz punkt 4.8). Dlatego należy zachować ostrożność stosując azytromycynę u pacjentów, u których występują stany sprzyjające powstawaniu arytmii (szczególnie u kobiet i osób w podeszłym wieku):

- z wrodzonym lub potwierdzonym w badaniach wydłużeniem odstępu QT,
 - z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza z hipokalemią i hipomagnezemią,
 - z istotną klinicznie bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością serca,
 - równocześnie otrzymujących inne substancje czynne, o których wiadomo, że wydłużają odstęg QT,
- np. leki przeciwartmyczne 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.

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.

Niewydolność nerek

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

Rzekomobłoniaste zapalenie jelit

Notowano występowanie biegunki i rzekomobłoniastego zapalenia jelit wywołanego przez *Clostridium difficile* po zastosowaniu antybiotyków makrolidowych. Dlatego należy ściśle obserwować pacjenta, u którego biegunka wystąpiła w związku ze stosowaniem azytromycyny.

Biegunka spowodowana zakażeniami *Clostridium difficile* może wystąpić w trakcie leczenia prawie każdym antybiotykiem, w tym azytromycyną. Obserwowano przypadki o różnym nasileniu: od lekkiej biegunki do ciężkiego zapalenia jelit zakończonych zgonem. Zakażenia *Clostridium difficile* mogą być oporne na leczenie antybiotykami i może być konieczne usunięcie okrężnicy. 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 antybiotykiem.

Jeśli u pacjenta wystąpi biegunka, należy rozważyć przerwanie leczenia azytromycyną i rozpocząć celowane leczenie przeciwko *Clostridium difficile*.

Miastenia

W trakcie leczenia azytromycyną obserwowano zaostrzenie objawów miastonii lub wystąpienie zespołu miastenicznego (patrz punkt 4.8)

Zaburzenia neurologiczne i psychiczne

Należy zachować ostrożność stosując azytromycynę u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi lub psychicznymi.

Inne ostrzeżenia

W leczeniu zapaleń 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.

U pacjentów z chorobami przenoszonymi drogą płciową należy upewnić się, czy nie współistnieje zakażenie *T. pallidum*.

Azytromycyny nie należy stosować w leczeniu zakażonych ran oparzeniowych.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki zobojętniające

Jednoczesne stosowanie azytromycyny i leków zobojętniających 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 zobojętniających.

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 rozpoznaniem zakażeniem HIV nie wpłynęło na farmakokinetykę dydanozyny w stanie równowagi w porównaniu do placebo.

Digoksyna (substraty glikoproteiny P)

Notowano, że niektóre antybiotyki makrolidowe osłabiają metabolizm digoksyny przez florę jelitową u niektórych pacjentów. Dlatego u pacjentów stosujących jednocześnie azytromycynę (lub podobny antybiotyk azalidowy) i substrat glikoproteiny P, taki jak digoksyna, należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia się stężenia substratu glikoproteiny P (np. digoksyny).

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 (klinicznie 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 efawirenu 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.

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, całkowite narażenie na działanie leku i wydalenie 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 teratogenego. 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 obsługi maszyn

Brak dowodów świadczących o tym, że azytromycyna może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługi 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 w badaniach 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 każdej grupie działania niepożądane są wymienione w kolejności od najcięższych.

Działania niepożądane prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane ze stosowaniem azytromycyny, na podstawie badań klinicznych i obserwacji po wprowadzeniu leku 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	Rzekomobłoniaste 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
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	Zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia,

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
		wzdęcia, niestrawność, 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, żółtaczk 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
	Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Choroba zwyrodnieniowa stawów, ból 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	Nieregularne krwawienia miesięczne, zaburzenia jąder
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, obrzęk, złe samopoczucie, astenia, uczucie zmęczenia, obrzęk twarzy, 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, 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

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 krajowego systemu zgłaszania: do 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

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 wewnętrznego, makrolidy, kod ATC: J 01 FA 10.

Azytromycyna jest antybiotykiem azalidowym należącym do makrolidów. 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 ≤ 2 mg/l; oporne ≥ 8 mg/l
- *Haemophilus spp.*: wrażliwe ≤ 4 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* i *S. pyogenes*: wrażliwe $\leq 0,5$ mg/l; oporne ≥ 2 mg/l.

Według EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

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

Drobnoustroje 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*.

Drobnoustroje, u których może wystąpić problem oporności nabytej

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

Drobnoustroje o oporności naturalnej

- Gram-dodatnie bakterie tlenowe: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus spp.* MRSA, MRSE (gronkowce oporne 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*.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym azytromycyna jest szybko wchłaniana z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje 2–3 godziny po podaniu doustnym (C_{max} po podaniu doustnym jednorazowej dawki 500 mg wynosiło około 0,4 µg/ml), a biodostępność po podaniu tą drogą wynosi około 37%.

Dystrybucja

Azytromycyna osiąga znacznie (do 50-krotnie) większe stężenia w tkankach, niż 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.

Metabolizm

Azytromycyna metabolizowana jest w wątrobie. W żółci zidentyfikowano dziesięć metabolitów azytromycyny, które powstają w procesie N- i O-demetylacji, hydroksylacji pierścieni deoksyaminowych i aglikonowych oraz połączenia z koniugatem kładynozy. Z badań przeprowadzonych metodą chromatografii cieczowej oraz testów mikrobiologicznych wynika, że metabolity nie odgrywają roli w aktywności mikrobiologicznej azytromycyny.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza jest ściśle związany z okresem półtrwania w tkankach, wynoszącym od 2 do 4 dni.

Azytromycyna jest wydalana przede wszystkim wraz z żółcią (w postaci niezmienionej oraz w postaci metabolitów). Około 12% podanej dożylnie dawki azytromycyny jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 3 dni.

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 wysokie.

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, które wskazywałyby na występowanie 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 ma to na celu kompensację zmniejszonego klirensu wątrobowego).

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka azytromycyny u pacjentów w podeszłym wieku jest podobna do tej, jaką obserwuje się 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, jednak stosowana jest ona w leczeniu krótkoterminowym i w takich warunkach nie wykazuje aktywności rakotwórczej.

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
Kroscarmeloza sodowa
Powidon K25
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy (Eudragit E PO)

Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Dibutyłu 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.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7
Republika Czeska

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: 16.06.2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.09.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO