

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azypronal, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki powlekane zawierają 500 mg azytromycyny (*Azithromycinum*) w postaci azytromycyny dwuwodnej).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 10,80 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Azypronal, 500 mg, tabletki powlekane:

Białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe, tabletki powlekane, z wytłoczonym „6” oraz „7” po każdej stronie linii podziału na jednej stronie tabletki oraz „D” po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki. Wymiary tabletki: 17,1 mm × 8,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Azytromycyna jest wskazana w leczeniu następujących zakażeń bakteryjnych, 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 lub umiarkowanie ciężkie pozaszpitalne zapalenie płuc
- lekkie lub umiarkowanie ciężkie zakażenia skóry i tkanek miękkich, np. zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej, róża
- niepowikłane zakażenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez *Chlamydia trachomatis*.

Należy uwzględnić oficjalne miejscowe wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Azypronal należy podawać w pojedynczej dawce dobowej. Czas trwania leczenia poszczególnych chorób zakaźnych podano poniżej.

Dzieci i młodzież o masie ciała powyżej 45 kg, dorośli, w tym pacjenci w podeszłym wieku

Całkowita dawka wynosi 1500 mg, podawana jako 500 mg na dobę przez 3 dni. Alternatywnie tę samą dawkę całkowitą (1500 mg) można podawać przez okres 5 dni: 500 mg pierwszego dnia i 250 mg od 2. do 5. dnia.

W leczeniu niepowikłanego zakażenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołanego przez *Chlamydia trachomatis* podaje się 1000 mg w pojedynczej dawce doustnej.

Dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 45 kg

Produkt Azypronal w postaci tabletek powlekanych nie jest odpowiedni do stosowania u pacjentów o masie ciała poniżej 45 kg. Dla tej grupy pacjentów dostępne są inne postacie farmaceutyczne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjentom w podeszłym wieku można podawać takie same dawki, jak innym pacjentom dorosłym. Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku ryzyko arytmii jest zwiększone, zaleca się szczególną ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń rytmu serca i częstoskurczu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR 10-80 ml/min) (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Tabletki powlekane można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Tabletki należy przyjmować, popijając połową szklanki wody.

4.3. Przeciwwskazania

Stosowanie produktu jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na azytromycynę, erytromycynę, na którykolwiek antybiotyk z grupy makrolidów lub ketolidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*Nadwrażliwość*

Podobnie, jak podczas stosowania erytromycyny i innych makrolidów, rzadko notowano ciężkie reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne (rzadko zakończone zgonem), ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. AGEP). Niektóre z tych reakcji na azytromycynę powodowały nawracające objawy i konieczność dłuższego okresu obserwacji i leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ wątroba jest głównym narządem uczestniczącym w eliminacji azytromycyny, lek należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby. Podczas stosowania azytromycyny opisywano przypadki piorunującego zapalenia wątroby, które może prowadzić do zagrażającej życiu niewydolności wątroby (patrz punkt 4.8). U niektórych pacjentów mogły wcześniej występować choroby wątroby lub mogli oni przyjmować inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym.

W przypadku objawów przedmiotowych i podmiotowych zaburzeń czynności wątroby, takich jak szybki rozwój astenii z występującą żółtaczką, ciemnym zabarwieniem moczu, skłonnością do krwawień lub

encefalopatią wątrobową, należy niezwłocznie wykonać badania czynności wątroby. Jeśli pojawią się objawy zaburzenia czynności wątroby, należy przerwać podawanie azytromycyny.

Azytromycyna a alkaloidy sporyszu

U pacjentów przyjmujących pochodne alkaloidów sporyszu, jednoczesne stosowanie niektórych antybiotyków makrolidowych może powodować przyspieszenie rozwoju zatrucia sporyszem. Brak danych dotyczących możliwych interakcji pomiędzy pochodnymi ergotaminy i azytromycyny. Niemniej jednak nie należy jednocześnie stosować azytromycyny i alkaloidów sporyszu, ze względu na teoretyczną możliwość wystąpienia zatrucia sporyszem.

Nadkażenia

Jak w przypadku każdego antybiotyku, zaleca się, aby zwrócić uwagę na objawy nadkażenia niewrażliwymi drobnoustrojami, takimi jak grzyby. W razie nadkażenia może być konieczne przerwanie leczenia azytromycyną i wdrożenie odpowiedniego postępowania.

Podczas stosowania prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych, w tym azytromycyny, obserwowano biegunkę związaną z zakażeniem *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile* associated diarrhoea). Może ona przebiegać w postaci od lekkiej biegunki aż do zapalenia okrężnicy zakończonego zgonem. Stosowanie produktów przeciwbakteryjnych zaburza prawidłową florę jelita i prowadzi do nadmiernego wzrostu *Clostridium difficile*.

Bakterie te wytwarzają toksyny A i B, które przyczyniają się do rozwoju CDAD. Szczepy *C. difficile* wytwarzające hipertoksynę powodują zwiększenie chorobowości i umieralności, ponieważ zakażenia te mogą być odporne na leczenie przeciwbakteryjne i może być konieczne wycięcie okrężnicy. Możliwość CDAD należy rozważyć u każdego pacjenta, u którego po zastosowaniu antybiotyku wystąpiła biegunka. Konieczne jest dokładne zebranie wywiadu chorobowego, ponieważ notowano występowanie CDAD po upływie ponad dwóch miesięcy od podania produktów przeciwbakteryjnych.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <10 ml/min) obserwowano zwiększenie o 33% ogólnoustrojowego narażenia na azytromycynę (patrz punkt 5.2).

Wydłużenie odstępu QT

W trakcie leczenia antybiotykami makrolidowymi, w tym azytromycyną, obserwowano wydłużenie czasu repolaryzacji serca i odstępu QT, zwiększające ryzyko zaburzeń rytmu serca i częstoskurczu typu *torsades de pointes* (patrz punkt 4.8). Ponieważ następujące sytuacje mogą prowadzić do zwiększonego ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca (w tym typu *torsade de pointes*), co z kolei może spowodować zatrzymanie akcji serca, azytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występują stany sprzyjające arytmii (zwłaszcza u kobiet i pacjentów w podeszłym wieku):

- z wrodzonym lub potwierdzonym wydłużeniem odstępu QT;
- przyjmujących aktualnie leki zawierające inne substancje czynne wydłużające odstęp QT, takie jak leki przeciwaritmiczne 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 takie jak moksyflokscyna i lewofloksacyna;
- z zaburzeniami elektrolitowymi, szczególnie z hipokaliemią lub hipomagnezemią;
- z istotną klinicznie bradykardią, arytmia lub ciężką niewydolnością serca.

Miastenia

U pacjentów leczonych azytromycyną notowano zaostrzenia objawów miastении oraz wystąpienie nowego zespołu miastenicznego (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność w zapobieganiu lub leczeniu zakażenia kompleksem *Mycobacterium avium* (MAC) u dzieci nie zostały ustalone. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami,

związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki zobojętniające

W badaniu farmakokinetycznym, w którym oceniano działanie stosowanych jednocześnie leków zobojętniających z azytromycyną, nie stwierdzono wpływu na ogólną biodostępność, chociaż najwyższe stężenia w surowicy były zmniejszone o 25%. Azytromycynę należy podawać co najmniej godzinę przed lub 2 godziny po przyjęciu leków zobojętniających sok żołądkowy.

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.

Dydanozyna (dideoksyinozyna)

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

Digoksyna (substraty glikoproteiny P)

Jednoczesne podawanie antybiotyków makrolidowych, w tym azytromycyny, z substratami glikoproteiny P takimi jak digoksyna, powoduje zwiększenie stężeń substratu glikoproteiny P w surowicy. Dlatego też, jeżeli azytromycynę stosuje się jednocześnie z substratami glikoproteiny P takimi jak digoksyna, należy rozważyć możliwość zwiększenia się stężeń substratu w surowicy.

Zydowudyna

Pojedyncze dawki 1000 mg oraz wielokrotne dawki 600 mg lub 1200 mg azytromycyny wywierają niewielki wpływ na farmakokinetykę zydowudyny lub jej glukuronidowego metabolitu bądź też na ich wydalanie z moczem. Jednakże podawanie azytromycyny zwiększyło stężenia fosforylowanej zydowudyny – klinicznie czynnego metabolitu, w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest niejasne, jednak może ona być korzystna dla pacjentów.

Azytromycyna nie wchodzi w istotne interakcje poprzez układ wątrobowego cytochromu P450. Uważa się, że nie wchodzi ona w interakcje farmakokinetyczne, obserwowane dla erytromycyny i innych antybiotyków makrolidowych. Indukcja lub inaktywacja wątrobowego cytochromu P450 poprzez kompleks metabolitów cytochromu nie zachodzi w przypadku azytromycyny.

Alkaloidy sporyszu

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

Przeprowadzono badania farmakokinetyczne pomiędzy azytromycyną a wymienionymi poniżej lekami, 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 próby zahamowania reduktazy HMG-CoA). Po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano jednak przypadki rabdomiolizy u pacjentów otrzymujących 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.

Cyzapryd

Cyzapryd jest metabolizowany w wątrobie przez enzym CYP3A4. Antybiotyki makrolidowe hamują działanie tego enzymu, dlatego jednoczesne stosowanie azytromycyny z cyzaprydem może powodować wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu i *torsades de pointes*.

Cymetydyna

W badaniu farmakokinetycznym oceniano wpływ na farmakokinetykę azytromycyny pojedynczej dawki cymetydyny podawanej 2 godziny przed podaniem azytromycyny i nie obserwowano żadnych odchyłeń parametrów farmakokinetycznych azytromycyny.

Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny

W badaniu interakcji farmakokinetycznych, podawanie azytromycyny nie powodowało zmiany działania przeciwzakrzepowego warfaryny zastosowanej w pojedynczej dawce 15 mg u zdrowych ochotników.

Po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano przypadki nasilenia 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 zdrowych ochotników, którym podawano doustnie azytromycynę w dawce 500 mg na dobę przez 3 dni, a następnie cyklosporynę w pojedynczej dawce doustnej 10 mg na kg mc., stwierdzono istotne zwiększenie C_{max} i AUC_{0-5} cyklosporyny. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie azytromycyny i cyklosporyny, należy monitorować stężenia cyklosporyny i odpowiednio modyfikować jej dawkowanie.

Efawirenz

Jednoczesne podawanie azytromycyny w pojedynczej dawce 600 mg i efawirenu w dawce 400 mg na dobę przez 7 dni nie spowodowało żadnych 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 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 na dobę przez 3 dni nie wywarło istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne midazolamu podawanego w pojedynczej dawce 15 mg.

Nelfinawir

Podawanie azytromycyny (1200 mg) jednocześnie z nelfinawirem w stanie stacjonarnym (750 mg trzy razy na dobę) prowadziło do zwiększenia stężenia azytromycyny. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych działań niepożądanych i nie była konieczna modyfikacja dawkowania.

Ryfabutyna

Jednoczesne stosowanie azytromycyny i ryfabutyny nie miało wpływu na stężenia w osoczu żadnej z tych substancji czynnych. U pacjentów, u których zastosowano jednoczesne leczenie azytromycyną i ryfabutyną obserwowano neutropenię. Chociaż występowanie neutropenii związane ze stosowaniem ryfabutyny, nie potwierdzono związku przyczynowego z jednoczesnym stosowaniem obu produktów (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 występowania interakcji pomiędzy azytromycyną a terfenadyną. Opisywano rzadkie przypadki, w których nie można było całkowicie wykluczyć możliwości interakcji obu produktów; jednakże brak jednoznacznych dowodów na występowanie takich interakcji.

Teofilina

Nie ma dowodów występowania klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego podawania azytromycyny i teofiliny zdrowym ochotnikom. Ponieważ obserwowano interakcje podczas jednoczesnego stosowania teofiliny z innymi antybiotykami makrolidowymi, zaleca się obserwację objawów, w związku ze zwiększeniem stężenia teofiliny we krwi.

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 jednocześnie 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 surowicy były porównywalne z obserwowanymi w innych badaniach.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania azytromycyny u kobiet w ciąży. W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazano, że azytromycyna przenika przez łożysko, ale nie obserwowano działania teratogennego (patrz punkt 5.3). Bezpieczeństwo stosowania azytromycyny w odniesieniu do stosowania substancji czynnej u kobiet w ciąży nie zostało określone. Dlatego też azytromycynę podczas ciąży można stosować tylko wtedy, gdy korzyści z leczenia przewyższają ryzyko.

Karmienie piersią

Odnotowano informację, że azytromycyna przenika do mleka ludzkiego, ale brak jest odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych z udziałem matek karmiących, opisujących farmakokinetykę wydzielania azytromycyny do mleka kobiecego.

Ponieważ nie wiadomo, czy azytromycyna może mieć negatywny wpływ na dziecko karmione piersią, należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia azytromycyną. U karmionych piersią niemowląt, oprócz

innych dolegliwości, może wystąpić biegunka, grzybicze zapalenie błony śluzowej a także uczulenie. Zaleca się, aby podczas oraz do dwóch dni po zakończeniu leczenia azytromycyną odciągać i wyrzucać mleko. Po tym czasie karmienie piersią można kontynuować.

Płodność

W badaniach płodności prowadzonych na szczurach, po podaniu azytromycyny odnotowano zmniejszenie częstości ciąży u szczurów. Znaczenie tej obserwacji u ludzi nie jest znane.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem azytromycyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże podczas wykonywania powyższych czynności należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia takich działań niepożądanych, jak zawroty głowy i drgawki.

4.8. Działania niepożądane

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane stwierdzone w trakcie badań klinicznych i obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zaznaczono kursywą.

Częstość występowania pogrupowano według następującej klasyfikacji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość nieznana nie może być określona na podstawie dostępnych danych
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
		<i>Kandydoza, zakażenia pochwy, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze, zakażenie bakteryjne, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zaburzenie oddychania, zapalenie błony śluzowej nosa, kandydoza jamy ustnej</i>			<i>Rzekomobloniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)</i>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
		<i>Leukopenia,</i>			<i>Małopłytkowość,</i>

		neutropenia, eozynofilia			niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego					
		Obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość			<i>Reakcja anafilaktyczna (patrz punkt 4.4)</i>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
		<i>Jadłowstręt</i>			
Zaburzenia psychiczne					
		<i>Nerwowość, bezsennaść</i>	<i>Pobudzenie</i>		<i>Agresja, lęk, majaczenie, omamy</i>
Zaburzenia układu nerwowego					
	<i>Ból głowy</i>	Zawroty głowy, senność, zaburzenia smaku, parestezje			<i>Omdlenie, drgawki, niedoczulica, pobudzenie psychoruchowe, brak węchu, brak smaku, zaburzenia węchu, miastenia (patrz punkt 4.4)</i>
Zaburzenia oka					
		Zaburzenia widzenia			
Zaburzenia ucha i błędnika					
		Zaburzenia słuchu, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego			Zaburzenia słuchu w tym głuchota i (lub) szumy uszne
Zaburzenia serca					
		<i>Kołatanie serca</i>			<i>Torsade de pointes (patrz punkt 4.4), zaburzenia rytmu serca (patrz punkt 4.4), w tym tachykardia komorowa, wydłużony odstęp QT w badaniu EKG (patrz punkt 4.4)</i>
Zaburzenia naczyniowe					
		Uderzenia gorąca			<i>Niedociśnienie</i>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
		Duszność, krwawienie z nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit					
Biegunka	Wymioty, ból brzucha, nudności	<i>Zaparcie, wzdęcia, dysfagia, dysfagia żołądka, wzdęcia brzucha, suchość w jamie</i>			<i>Zapalenie trzustki, przebarwienia języka</i>

		ustnej, odbijanie, owrzodzenie w jamie ustnej, nadmierne wydzielanie śliny			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
			Zaburzenia czynności wątroby, żółtaczka cholestatyczna		Niewydolność wątroby (która rzadko może powodować zgon) (patrz punkt 4.4), piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
		Wysypka, świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, suchość skóry, nadmierne pocenie się	Reakcje nadwrażliwości na światło, ostra uogólniona osutka kropkowa (ang. AGEP)		Zespół Stevensa- Johnsona, toksyczne martwiczne oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
		Zapalenie kości i stawów, ból mięśni, ból pleców, ból szyi			Bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
		Trudności w oddawaniu moczu, ból nerki			Ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
		Krwotok maciczny, zaburzenia jąder			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
		Obrzęk, astenia, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, obrzęk twarzy, ból w klatce piersiowej, gorączka, ból, obrzęk obwodowy			
Badania diagnostyczne					
	Zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby granulocytów	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej, zwiększenie			

	kwasochłonnych, zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi, zwiększenie liczby bazofili, zwiększenie liczby monocytów, zwiększenie liczby neutrofilii	stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zaburzenia stężenia 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, zatrucia i powikłania po zabiegach					
		Powikłania po zabiegach			

Działania niepożądane, prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane ze stosowaniem azytromycyny w leczeniu zakażeń kompleksem *Mycobacterium avium* lub zapobieganiu im, oparte na danych z badań klinicznych i doświadczeniach 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.

Klasyfikacja organów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy, parestezje, zaburzenia smaku	Często
	Niedoczulica	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Głuchota	Często
	Zaburzenie słuchu, szumy uszne	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Palpitacje	Niezbyt często

Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, ból brzucha, nudności, wzdęcia, dyskomfort w jamie brzusznej, luźne stolce	Bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd	Często
	Zespół Stevensa-Johnsona, reakcje nadwrażliwości na światło	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Często
	Oslabienie, złe samopoczucie	Niezbyt często

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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Działania niepożądane, które występowały po przyjęciu produktu w dawkach większych niż zalecane, były podobne do tych, które opisywano po podaniu zwykle stosowanych dawek.

Objawy

Charakterystyczne objawy po przedawkowaniu antybiotyków makrolidowych to: przemijająca utrata słuchu, silne nudności, wymioty i biegunka.

Leczenie

W razie przedawkowania zaleca się zastosowanie leczenia objawowego i podtrzymującego czynności życiowe, jeśli to konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

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

Azytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym, należącym do grupy azalidów. 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.

Mechanizm działania

Azytromycyna należy do azalidów – podgrupy antybiotyków makrolidowych.

Wiążąc się z podjednostką rybosomu 50S, azytromycyna blokuje translokację łańcuchów peptydowych z jednej strony rybosomu na drugą. W konsekwencji zapobiega syntezie białek zależnych od RNA u wrażliwych drobnoustrojów.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Dla azytromycyny głównym parametrem zależności farmakokinetyczno-farmakodynamicznych najlepiej korelującym ze skutecznością azytromycyny jest stosunek AUC/MIC.

Mechanizm oporności

Oporność na azytromycynę może być naturalna lub nabyta. U bakterii występują trzy główne mechanizmy oporności: zmiana miejsca docelowego, 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 *S. aureus* metacyclinooporny (MRSA).

Wartości graniczne

Ustalane przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Drobnoustroje	Graniczne wartości MIC [mg/l]	
	Wrażliwe [mg/l]	Oporne [mg/l]
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1	>2
<i>Streptococcus spp.</i> (grupa A, B, C, G)	≤0,25	>0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,125	>4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,25	>0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,25	>0,5

Tabela przedstawia graniczne wartości kliniczne wg EUCAST, wersja 2.0, z 01.01.2012 r.

Wrażliwość

Rozpowszechnienie występowania oporności nabytej poszczególnych gatunków może różnić się w zależności od obszaru geograficznego oraz zmieniać wraz z upływem czasu, w związku z tym zaleca się korzystanie z lokalnych informacji na temat oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć porady ekspertów, gdy rozpowszechnienie oporności w danym regionie jest na tyle duże, że przydatność produktu w leczeniu co najmniej niektórych rodzajów zakażeń jest wątpliwa.

Drobnoustroje, w przypadku których oporność może być problemem: występowanie oporności jest równe lub wyższe niż 10% w co najmniej jednym kraju Unii Europejskiej.

Tabela wrażliwości

Gatunki zwykle wrażliwe
Bakterie tlenowe Gram-ujemne
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
Inne drobnoustroje
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *

Gatunki, wśród których może wystąpić problemem oporności nabytej
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Inne drobnoustroje <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Bakterie odporne
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie <i>Staphylococcus aureus</i> – szczepy odporne na metycylinę i erytromycynę <i>Streptococcus pneumoniae</i> – szczepy odporne na penicylinę Bakterie tlenowe Gram-ujemne <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella spp.</i> Bakterie beztlenowe Gram-ujemne Grupa <i>Bacteroides fragilis</i>

* Skuteczność kliniczna została wykazana na gatunkach wrażliwych w zatwierdzonych wskazaniach klinicznych.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Doustnie przyjmowana azytromycyna jest rozmieszczana w całym organizmie.

W badaniach farmakokinetycznych wykazano znacząco większe stężenia azytromycyny w tkankach niż w osoczu (do 50-krotnie większe niż maksymalne stężenie występujące w osoczu). Świadczy to o tym, że azytromycyna jest w znacznym stopniu wiązana w tkankach (objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi około 31 l/kg).

Stosowanie zalecanych dawek nie powoduje kumulowania się azytromycyny w surowicy. Kumulacja występuje w tkankach, w których stężenia azytromycyny są dużo większe niż w surowicy. Po podaniu 500 mg azytromycyny w dawce pojedynczej lub dawkach podzielonych, zmierzono stężenia w płucach, migdałkach podniebiennych, gruczole krokowym i surowicy i wynosiły one odpowiednio 1,3-4,8 µg/g, 0,6-2,3 µg/g, 2,0-2,8 µg/g i 0-0,3 µg/ml.

W badaniach przeprowadzonych *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że azytromycyna gromadzi się w fagocytach. Uwalnianie azytromycyny jest stymulowane przez proces aktywnej fagocytozy. W modelach zwierzęcych proces ten przyczynia się do kumulowania się azytromycyny w tkankach.

Wiązanie się azytromycyny z białkami osocza jest zmienne, zależnie od stężenia w surowicy i waha się od 52% przy stężeniu 0,05 µg/ml do 18% przy stężeniu 0,5 µg/ml.

Eliminacja

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

Około 12% podanej dożylnie dawki azytromycyny jest wydalanej z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 3 dni; większość przez pierwsze 24 godziny. Po 2 dniach od zakończenia 5-dniowego leczenia

azytromycyną jej stężenie w żółci pacjentów wynosiło do 237 µg/ml. W żółci wykryto dziesięć metabolitów (powstałych przez N- i O-demetylację, hydroksylację deozaminy i pierścieni aglikonowych oraz poprzez rozszczepianie koniugatów kładynozowych). Wyniki badań świadczą o tym, że metabolity te nie mają znaczenia dla przeciwbakteryjnego działania azytromycyny. Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Niewydolność nerek

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

Niewydolność wątroby

Nie ma dowodów na to, że występują istotne zmiany parametrów farmakokinetycznych azytromycyny w surowicy u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Wydaje się, że u tych pacjentów wydalanie azytromycyny z moczem jest większe, prawdopodobnie w celu kompensacji zmniejszonego klirensu wątrobowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka azytromycyny u mężczyzn w podeszłym wieku była podobna do opisywanej u młodych dorosłych, jednak u kobiet w podeszłym wieku, mimo że maksymalne stężenia były większe (zwiększone o 30-50%), nie dochodziło do kumulacji leku.

Po 5-dniowym leczeniu azytromycyną u ochotników w podeszłym wieku (>65 lat), zawsze występowały większe wartości AUC (29%), niż u młodych ochotników (<45 lat). Różnice te nie są jednak klinicznie istotne, w związku z czym nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Niemowlęta, dzieci młodsze i starsze oraz młodzież

Farmakokinetykę azytromycyny badano u dzieci w wieku od 4 miesięcy do 15 lat, podając lek w postaci kapsułek, granulatu lub zawiesiny. Azytromycynę podawano w dawce 10 mg/kg mc. w pierwszym dniu badania, następnie w dawce 5 mg/kg mc. w 25. dniu badania, stężenia maksymalne C_{max} , 224 µg/l u dzieci w wieku od 7,5 miesięcy 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 na zwierzętach, w których azytromycyna stosowana była w dawkach 40-krotnie przekraczających kliniczne dawki terapeutyczne, stwierdzono, iż powodowała ona przemijającą fosfolipidozę, jednak bez związanych z nią objawów toksyczności. Nie jest znane znaczenie tych obserwacji dla ludzi otrzymujących azytromycynę zgodnie z zaleceniami.

W badaniach elektrofizjologicznych wykazano, że azytromycyna wydłuża odstęp QT.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono długoterminowych badań u zwierząt w celu oceny rakotwórczości.

Genotoksyczność

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

Teratogenność

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Wapnia wodorofosforan bezwodny
Skrobia żelowana, kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Otoczka

Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Azypronal, tabletki powlekane, jest dostępny w przezroczystych blistrach PVC/Aluminium, zawierających 3 tabletki powlekane.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vitama S.A.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.11.2016 r.

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

23.04.2018 r.