

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ABIAZYT, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 524,1 mg azytromycyny dwuwodnej, co odpowiada 500 mg azytromycyny (*Azithromycinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane, białe lub białawe, kształtu kapsułki, oznaczone „S5” na jednej stronie oraz z linią dzielącą na drugiej stronie o długości około 17 mm, szerokości około 8,5 mm i wysokości około 6,4 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Azytromycyna jest wskazana do leczenia następujących zakażeń wywołanych przez drobnoustoje wrażliwe na azytromycynę

- ostre zapalenie zatok;
- ostre zapalenie ucha środkowego;
- paciorkowcowe zakażenie gardła, zakażenie migdałków w przypadkach kiedy terapia lekami pierwszego rzutu z grupy beta-laktamów jest niemożliwa i paciorkowiec ropny jest wrażliwy na leczenie azytromycyną;
- w stanach zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli o podłożu bakteryjnym;
- lekkie do umiarkowanego ciężkiego zapalenie płuc,
- zakażenia skóry i tkanek miękkich łagodne do umiarkowanych
- niepowikłane zakażenia wywołane przez *Chlamydia trachomatis*

Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Azytromycyna powinna być podawana w jednorazowej dawce dobowej, według opisanych niżej zaleceń:

Dzieci i młodzież o masie ciała powyżej 45kg, oraz dorośli pacjenci

Infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych, ostre zapalenia ucha oraz infekcje skóry i tkanek miękkich:

Dawka łączna 1500 mg podana przez 3 dni w jednorazowej dawce dziennej po 500 mg.

Alternatywnie dawka łączna 1500 mg może być podana przez 5 dni, w dawce jednorazowej 500 mg w pierwszym dniu oraz w jednorazowej dawce dobowej 250 mg od drugiego do piątego dnia terapii.

Niepowikłane zakażenia wywołane przez *Chlamydia trachomatis*:

W terapii niepowikłanych zakażeń wywołanych przez *Chlamydia trachomatis* dawka 1000 mg podana jednorazowo.

Dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 45kg

Produktu leczniczego Abiazyt nie należy stosować u pacjentów pediatrycznych o masie ciała poniżej 45 kg ze względu na bezpieczeństwo stosowania.

Zaleca się stosowanie innej postaci farmaceutycznej zawierającej azytromycynę np. w postaci zawiesiny;

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek:

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby:

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

Sposób podawania:

Azytromycynę należy podawać doustnie, raz na dobę.

Abiazyt w postaci tabletek powlekanych 500 mg można podawać niezależnie od posiłków.

Tabletki można podzielić na równe dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne antybiotyki z grupy makrolidów i ketolidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie reakcje alergiczne

Rzadko opisywano wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych, takich jak obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne (w sporadycznych przypadkach zakończonych zgonem). Niektóre z nich występowały w postaci nawracających objawów - konieczne było odpowiednie leczenie i dłuższa obserwacja pacjenta.

Nadwrażliwość

Podobnie jak w przypadku erytromycyny i innych makrolidów, notowano występowanie rzadkich ciężkich reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego i anafilaksji (rzadko zakończonych zgonem), reakcji skórnych, w tym ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. AGEP), zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. TEN) (rzadko prowadzących do zgonu) i wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS). W przebiegu niektórych z tych reakcji na lek występowały nawroty objawów i konieczny był dłuższy okres obserwacji i leczenia. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy odstawić

lek i wdrożyć odpowiednie leczenie. Lekarz powinien mieć świadomość, że po przerwaniu leczenia objawowego może dojść do nawrotu objawów alergicznych.

Zapalenie gardła i migdałków podniebiennych

Azytromycyna nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia gardła i zapalenia migdałków, spowodowanych przez *Streptococcus pyogenes*. W leczeniu tych zakażeń oraz w zapobieganiu ostrej gorączki reumatycznej należy, jako leczenie pierwszego wyboru, stosować penicyliny.

Zapalenie zatok

Azytromycyna nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia zatok.

Zapalenie ucha środkowego

Azytromycyna nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia ucha środkowego.

Oporność krzyżowa

W związku z występującą opornością krzyżową w grupie antybiotyków makrolidowych, w przypadku stwierdzonej oporności na erytromycynę, należy rozważyć przeprowadzenie testu wrażliwości na azytromycynę oraz inne antybiotyki (patrz sekcja 5.1).

Wydłużenie repolaryzacji serca i odstępu QT

Podczas leczenia innymi antybiotykami makrolidowymi obserwowano wydłużenie sercowej repolaryzacji i odstępu QT, wiążące się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu i częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes* (patrz pkt 4.8).

Nie można wykluczyć podobnego działania azytromycyny u pacjentów, u których ryzyko przedłużenia sercowej repolaryzacji jest zwiększone. Dlatego należy zachować ostrożność stosując azytromycynę u pacjentów:

- z wrodzonym lub potwierdzonym nabytym wydłużeniem odstępu QT;
- przyjmujących inne produkty, które wydłużają odstęp QT, np. leki przeciwarytmiczne należące do klasy I A(chinidyna, prokainamid) i III (dofetylid, amiodaron, sotalol); cyzapryd i terfenadyna; leki przeciwpowietrzne, takie jak pimozyd; leki przeciwdepresyjne, takie jak cytalopram; fluorochinolony, takie jak moksyflokscyna i lewofloksacyna;
- z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza hipokaliemią i hipomagnezemią;
- z istotną klinicznie bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością krążenia.

Zakażenia *Clostridium difficile*

Po zastosowaniu niemal każdej substancji przeciwbakteryjnej, w tym azytromycyny, zgłaszano występowanie biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile* (ang. CDAD), o różnym nasileniu, od łagodnej biegunki po zapalenie okrężnicy zakończone zgonem. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych zmienia prawidłową florę bakteryjną okrężnicy, co może prowadzić do nadmiernego rozwoju *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile wytwarza toksyny A i B, które przyczyniają się do rozwoju biegunki związanej z CDAD. Szczepy *Clostridium difficile* wytwarzające hipertoksyny wywołują zwiększenie zachorowalności i śmiertelności, ponieważ zakażenia te mogą być odporne na leczenie antybiotykami i mogą powodować konieczność usunięcia okrężnicy (kolektomia). Dlatego należy zawsze uwzględnić możliwość zakażenia *Clostridium difficile* u pacjentów, u których biegunka wystąpiła w trakcie lub po antybiotykoterapii. Należy wówczas bardzo dokładnie zbierać wywiad, gdyż w przebiegu CDAD notowano przypadki biegunki występującej ponad dwa miesiące po podaniu leków przeciwbakteryjnych.

Nadkażenia

Podczas terapii należy zwrócić uwagę na możliwość nadkażenia innymi niewrażliwymi drobnoustrojami, w tym grzybami.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością nerek (GFR >40 ml/min). U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 10 ml/min ekspozycja organizmu na azytromycynę jest zwiększona (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ azytromycyna jest metabolizowana w wątrobie i wydalana z żółcią, dlatego produkt leczniczy należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobami wątroby. Stwierdzono przypadki ostrej niewydolności wątroby zagrażającej życiu po zastosowaniu azytromycyny (zobacz sekcja 4.8). Azytromycynę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub otrzymujących jednocześnie leki mogące działać hepatotoksycznie.

W przypadku wystąpienia objawów zaburzeń czynności wątroby, takich jak szybko postępujące osłabienie związane z żółtaczką, ciemne zabarwienie moczu, skłonność do krwawień lub encefalopatia wątrobowa należy niezwłocznie zdiagnozować czynność wątroby.

W przypadku wystąpienia zaburzeń czynności wątroby należy przerwać podawanie azytromycyny. Jeśli jest konieczne podawanie azytromycyny, należy monitorować czynność wątroby.

Alkaloidy sporyszu i azytromycyna

Azytromycyny nie należy stosować razem z pochodnymi sporyszu z uwagi na możliwą możliwość zatrucia alkaloidami sporyszu (ergotyzm). Jak dotąd nie ma danych potwierdzających występowanie tego typu reakcji po jednoczesnym podaniu z azytromycyną. Jednak z uwagi na teoretycznie możliwe zatrucie sporyszem, nie należy stosować tych leków jednocześnie. (patrz sekcja 4.5)

Miastenia

Zaostrzenie objawów miastonii oraz występowanie zespołu miastenicznego obserwowano u pacjentów podczas terapii azytromycyną.

Choroby przenoszone drogą płciową

W przypadku chorób przenoszonych drogą płciową należy upewnić się, że nie ma jednocześnie zakażenia drobnoustrojami *T. pallidum*.

Zaburzenia neurologiczne i psychiczne

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

Zakażone rany oparzeniowe

Azytromycyna nie jest wskazana do leczenia zakażonych ran pooparzeniowych.

Leczenie ciężkich zakażeń

Azytromycyna nie jest właściwa w leczeniu ciężkich zakażeń, gdzie konieczne jest duże stężenie antybiotyku, osiągnięte w krótkim czasie.

Brak doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego stosowania azytromycyny w wyżej wymienionych wskazaniach. W przypadku szybko nawracających zakażeń, należy rozważyć terapię innym antybiotykiem.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje wpływające na właściwości lecznicze azytromycyny

Flukonazol

Równoczesne podanie pojedynczej dawki 1200mg azytromycyny nie wpłynęło znacząco na parametry farmakokinetyczne pojedynczej dawki 800mg flukonazolu. Wchłonięta dawka oraz czas połowicznego rozpadu azytromycyny nie zmieniły się znacząco po podaniu flukonazolu. O 18% obniżył się C_{max} azytromycyny – zmiana ta jest nieistotna klinicznie.

Nelfinawir

Badania na 12 zdrowych ochotnikach otrzymujących równocześnie azytromycynę w dawce 1200mg oraz nelfinawir w stanie wysycenia (750 mg trzy razy dziennie) wykazały 100% wzrost wchłaniania i biodostępności azytromycyny. Nie obserwowano istotnych klinicznie działań niepożądanych i nie jest konieczna modyfikacja dawki. Zaleca się szczególną uwagę przy podawaniu azytromycyny pacjentom leczonym nelfinavirem.

Interakcje wpływające na właściwości lecznicze innych leków

Pochodne sporyszu

Teoretycznie, jednoczesne stosowanie sporyszu i azytromycyny może powodować objawy zatrucia sporyszem. W związku z powyższym nie zaleca się jednoczesnego stosowania (patrz sekcja 4.4).

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.

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.

Cyzapryd

Cyzapryd jest metabolizowany w wątrobie przez enzym CYP3A4. Ponieważ makroliidy hamują ten enzym, jednoczesne stosowanie cyzaprydu może powodować wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu i torsade de pointes.

Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny

W badaniach interakcji w fazie farmakodynamicznej na zdrowych ochotnikach, azytromycyna nie wzmacniała działania przeciwzakrzepowego warfaryny po podaniu pojedynczym dawki 15mg. W doniesieniach post-marketingowych opisywano zwiększoną skłonność do krwawień, jeśli azytromycyna była stosowana jednocześnie z warfaryną lub doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny, jednakże nie wykazano zależności przyczynowej. Należy pamiętać o konieczności częstszej kontroli czasu protrombinowego u pacjentów stosujących antykoagulanty doustne kiedy zalecone jest podanie azytromycyny.

Cyklosporyna

Niektóre makroliidy wpływają na metabolizm cyklosporyny.

W badaniach farmakokinetycznych na zdrowych ochotnikach, którzy otrzymywali 500mg/dobę doustnie azytromycyny przez 3 dni, następnie jednorazowo 10mg/kg doustnie cyklosporyny, wykazano że C_{max} i AUC_{0-5} były znacząco zwiększone. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania obu preparatów. Jeżeli jest to konieczne, należy monitorować poziom cyklosporyny w organizmie i odpowiednio dopasować dawkowanie.

Digoksyne

Opisywano, że u niektórych pacjentów pewne antybiotyki makrolidowe zaburzają metabolizm digoksyne w jelitach. W związku z powyższym, u pacjentów leczonych jednocześnie azytromycyną i digoksyną należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia stężenia digoksyne.

Teofilina

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

Zydowudyna

Podanie jednorazowej dawki azytromycyny wynoszącej 1 000 mg oraz podawanie dawek wielokrotnych, wynoszących 1200 mg lub 600 mg, miało niewielki wpływ na farmakokinetykę zydowudyny lub jej glukuronidowego metabolitu w osoczu lub na wydzielanie nerkowe. Jednakże podawanie azytromycyny powodowało zwiększenie stężenia fosforylowanej zydowudyny, klinicznie czynnego metabolitu, w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest jasne, niemniej jednak może być korzystne dla pacjentów.

Pozostałe

Leki zubożniające

W badaniach farmakokinetycznych, podczas jednoczesnego stosowania leków zubożniających i azytromycyny, nie zaobserwowano wpływu na całkowitą biodostępność azytromycyny, chociaż maksymalne stężenie w surowicy było zmniejszone o 30%. Azytromycynę należy stosować co najmniej 1 godzinę przed przyjęciem leków zubożniających lub 2 godziny po ich zastosowaniu.

Karbamazepina

W badaniach interakcji farmakokinetycznych u zdrowych ochotników nie stwierdzono istotnego wpływu azytromycyny na stężenie w surowicy krwi karbamazepiny lub jej aktywnego metabolitu.

Cetyryzyna

Równoczesne podanie azytromycyny i cetyryzyny w stanie wysycenia u zdrowych ochotników przez 5 dni nie wywołało interakcji farmakokinetycznych ani znaczących zmian w odcinku QT.

Cymetydyna

Cymetydyna podana 2 godziny przed azytromycyną nie miała wpływu na jej farmakokinetykę.

System 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.

Dydanozyna

Dobowa dawka 1200 mg azytromycyny podawana jednocześnie z dydanozyną 6 ochotnikom, w porównaniu z placebo nie wywierała wpływu na farmakokinetykę dydanozyny.

Metylprednizon

W badaniach farmakokinetycznych na zdrowych ochotnikach azytromycyna nie wpłynęła statystycznie znacząco na farmakokinetykę metylprednisonu.

Inhibitory proteazy

Równoczesne podanie pojedynczej dawki 1200 mg azytromycyny nie wywołało znaczącego statystycznie efektu na farmakokinetykę indinawiru podawanego w dawce 800mg dobę przez 5 dni.

Ryfabutyna

Jednoczesne stosowanie azytromycyny i ryfabutyny nie wpływa na stężenie obu substancji czynnych w surowicy. U pacjentów otrzymujących azytromycynę i ryfabutynę zaobserwowano neutropenię. Chociaż neutropenia jest powiązana z podaniem ryfabutyny, nie udowodniono przyczynowego związku z jednoczesnym leczeniem azytromycyną (patrz sekcja 4.8)

Terfenadyna

W badaniach farmakokinetycznych nie uzyskano dowodów na występowanie interakcji pomiędzy azytromycyną a terfenadyną. Notowano rzadkie przypadki, w których możliwość takich interakcji nie mogła być całkowicie wykluczona. Jednakże nie były one dowodem na wystąpienie interakcji. Jak

wszystkie pozostałe makrolidy, również azytromycynę należy stosować z terfenadyną z zachowaniem ostrożności.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Równoczesne podanie trimetoprimu/sulfametoksazolu (160 mg/800 mg) przez 7 dni z azytromycyną (1200 mg w 7 dniu) nie miało wpływu na stężenie maksymalne, wchłanianie czy wydalanie nerkowe, zarówno trimetoprimu jak i sulfametoksazolu. Stężenia azytromycyny w osoczu były na poziomie podobnym do obserwowanych w innych badaniach.

Atorwastatyna

Jednoczesne podawanie atorwastatyny (w dawce 10 mg na dobę) i azytromycyny (w dawce 500 mg na dobę) nie prowadziło do zmian 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.

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.

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.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak wystarczających i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Podczas badań nad rozrodem u zwierząt wykazano, że azytromycyna przenika przez łożysko. Nie obserwowano właściwości teratogennych podczas badań nad reprodukcją u szczurów (patrz dalej w punkcie 5.3).

Bezpieczeństwo stosowania tej substancji czynnej, azytromycyny, podczas ciąży nie zostało potwierdzone. W związku z powyższym, azytromycynę można stosować w ciąży tylko w sytuacjach gdy korzyści przewyższają ryzyko.

Azytromycyna przenika do mleka matek karmiących. Ponieważ nie wiadomo, czy azytromycyna może wywierać działania niepożądane na niemowlę karmione piersią, należy przerwać karmienie piersią na czas stosowania azytromycyny. Poza innymi biegunka, nadkażenia grzybicze błon śluzowych jak i reakcje uczuleniowe mogą wystąpić u karmionych dzieci. Zleca się przerwanie karmienia na czas terapii azytromycyną i przez 2 dni po zakończeniu przyjmowania leku. Następnie można powrócić do karmienia piersią.

Płodność

W badaniach płodności na szczurach zaobserwowano zmniejszony wskaźnik poczęć po podaniu azytromycyny. Znaczenie wyników tych badań dla ludzi nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Azytromycyna nie ma wpływu lub ma nieistotny statystycznie na zdolność prowadzenia pojazdów i pracy z urządzeniami mechanicznymi. Należy jednak brać pod uwagę możliwość wystąpienia takich działań niepożądanych jak zawroty głowy i drgawki.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej przedstawiono działania niepożądane odnotowane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Działania niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu podano kursywą.

Częstość występowania działań niepożądanych została ustalona w następujący sposób: 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 zmniejszającą się ciężkością.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: drożdżycza, zakażenie pochwy, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze, zakażenie bakteryjne, zapalenie gardła, nieżyt żołądka i jelit, zaburzenia oddechowe, nieżyt nosa, 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, lęk, majaczenie, omamy

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy
Niezbyt często: zawroty głowy, senność, zaburzenia smaku, parestezje
Częstość nieznana: omdlenie, drgawki, zaburzenia czucia (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: torsade de pointes i 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: zaparcia, wzdęcia, niestrawność, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania (dysfagia), wzdęty brzuch, suchość błony śluzowej jamy ustnej, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, owrzodzenie jamy ustnej, nadmierne wydzielanie śliny
Częstość nieznana: *zapalenie trzustki, przebarwienie języka*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zaburzenia czynności wątroby, żółtaczka cholestatyczna
Częstość nieznana: *niewydolność wątroby (rzadko prowadząca do zgonu) (patrz punkt 4.4), piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka, świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, suchość skóry, nadmierne pocenie się
Rzadko: nadwrażliwość na światło, *ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP)*
Częstość nieznana: *zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy, polekowa wysypka z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)*

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: choroba zwyrodnieniowa stawów, ból mięśni, ból pleców, ból karku
Częstość nieznana: ból stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zaburzenia oddawania moczu (dyzuria), ból nerek
Częstość nieznana: *ostra niewydolność nerek, śródmięszkowe zapalenie nerek*

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: krwotok maciczny, zaburzenia jąder

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: obrzęk, osłabienie (astenia), złe samopoczucie (apatia), uczucie zmęczenia, obrzęk twarzy, ból w klatce piersiowej, gorączka, ból, obrzęk obwodowy

Badania diagnostyczne

Często: zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych, zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi, zwiększenie liczby bazofilów, zwiększenie liczby monocytów, zwiększenie liczby neutrofilów
Niezbyt często: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, nieprawidłowe stężenie potasu we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia chlorków, zwiększenie stężenia glukozy, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie stężenia wodorowęglanów we krwi, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Niezbyt często: powikłania po zabiegach

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

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: jadłowstręt

Zaburzenia układu nerwowego

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

Niezbyt często: zaburzenia czucia (niedoczulica)

Zaburzenia oka

Często: zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: głuchota

Niezbyt często: zaburzenia słuchu, szumy uszne

Zaburzenia serca

Niezbyt często: kołatanie serca

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: biegunka, ból brzucha, nudności, wzdęcia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, luźne stolce

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, świąd

Niezbyt często: zespół Stevensa-Johnsona, nadwrażliwość na światło

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból stawów

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: uczucie zmęczenia

Niezbyt często: osłabienie (astenia), złe samopoczucie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309,
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

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

Działanie: W przypadku przedawkowania zaleca się podanie węgla leczniczego oraz zastosowanie leczenia objawowego, a jeżeli konieczne, leczenie podtrzymujące czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Azytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym, należącym do grupy azalidów. Częsteczką jest utworzona przez włączenie atomu azotu do pierścienia laktonowego erytromycyny A. Mechanizm działania azytromycyny polega na zahamowaniu syntezy białka bakteryjnego, przez wiązanie z podjednostką 50S rybosomu i w ten sposób zahamowanie translokacji łańcucha peptydowego.

Zależność PK/PD:

Dla azytromycyny zależność AUC/MIC jest opisana głównym parametrem PK/PD skorelowanym najlepiej z jej skutecznością działania.

Mechanizm powstawania oporności

Oporność gram-dodatnich mikroorganizmów na makrolidy zwykle polega na modulacji przeciwbakteryjnego miejsca wiązania. Typ MLS_B oporności (patrz poniżej), konstytutywnie występujący w gatunkach rodzaju *Staphylococcus* lub indukowany poprzez kontakt z makrolidami w gatunkach *Staphylococcus* i *Streptococcus*, jest zależny przez złożony gen (rodziny *erm*) kodujący punkt uchwytu metylaz na peptydowym końcu transferazy 23S rybosomalnego RNA. Metylacja blokuje wiązanie antybiotyku do rybosomu i powoduje narastanie krzyżowej oporności na makrolidy (wszystkie, gdy konstytutywna), linkosamidy oraz streptograminy B, ale nie streptograminy A. Rzadziej mechanizm oporności polega na degradacji antybiotyku poprzez blokadę enzymów, takich jak esterazy oraz nasileniem reakcji wydalania antybiotyku poza komórkę drobnoustroju.

Mikroorganizmy gram-ujemne mogą wykazywać naturalną oporność na makrolidy ze względu na niezdolność makrolidów do penetracji błony komórkowej. Makrolidy wykazujące większą zdolność penetracyjną mogą wykazywać działanie przeciwko gram-ujemnym mikroorganizmom. Mikroorganizmy gram-ujemne mogą również wytwarzać metylazy rybosomalne lub enzymy inaktywujące antybiotyki makrolidowe.

Wartości graniczne

Wartości graniczne MIC typowych patogenów bakteryjnych na azytromycynę zgodnie z Europejskim Komitetem ds. Oznaczania Lekowrażliwości (ang. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST wartości graniczne v 6.0, 2016-01-01):

Drobnoustroje	Wrażliwy	Oporny
<i>Enterobacteriaceae</i>	Azithromycin jest stosowana w leczeniu zakażeń <i>Salmonella typhi</i> (MIC ≤16 mg/l izolat typu dzikiego) oraz <i>Shigella</i> spp.	
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1, 2}	≤ 0,12 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Streptococcus</i> spp. grupy A, B, C i G ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Pozostałe <i>Streptococcus</i> spp.	Nie ustalone	Nie ustalone
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Progi nie opisane gatunkiem	Nie ustalone	Nie ustalone

¹ Erytromycynę można stosować do oznaczenia wrażliwości na azytromycynę, klarytromycynę oraz roksytromycynę.

- ² Obserwuje się słabą zależność między wartościami MIC makrolidów, a efektem terapeutycznym w leczeniu zakażeń wywoływanych przez *H. influenzae*. Dlatego też wartości graniczne makrolidów i podobnych antybiotyków ustalono na poziomie wartości klasyfikujących dzikie szczepy *H. influenzae* do kategorii średniowrażliwy.
- Nie ustalone - brak dowodów naukowych na skuteczną terapię lekiem zakażeń wywołanych przez wskazane drobnoustroje.

Wrażliwość

Przewaga oporności pewnych gatunków może różnić się zależnie od położenia geograficznego i czasu, dlatego, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń, należy opierać się na lokalnych informacjach. Niniejsza informacja zawiera tylko ogólne wytyczne dotyczące wrażliwości drobnoustrojów na azytromycynę.

Tabela: spektrum działania przeciwbakteryjnego:

Drobnoustroje zwykle wrażliwe
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwy na penicylinę) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (wrażliwy na penicylinę) <i>Streptococcus pyogenes</i> (grupa A)
Bakterie tlenowe Gram-ujemne
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Bakterie beztlenowe
<i>Clostridium perfringens</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp.
Inne drobnoustroje
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Borrelia burgdorferi</i>
Drobnoustroje, w przypadku których problemem może być nabyta oporność
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie
<i>Streptococcus pneumoniae</i> średniowrażliwy i oporny na penicylinę <i>Streptococcus agalactiae</i>
Drobnoustroje z naturalną opornością
Bakterie tlenowe Gram dodatnie
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus</i> spp. MRSA, MRSE
Bakterie tlenowe Gram-ujemne
<i>Escherichia coli</i> . <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Bakterie beztlenowe
Grupa <i>Bacteroides fragilis</i>

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym biodostępność azytromycyny wynosi około 37%. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągalne po 2-3 godzinach.

Dystrybucja

Azytromycyna podawana doustnie rozmieszcza się w całym organizmie. Badania farmakokinetyczne wykazały znacząco wyższe stężenie azytromycyny w tkankach niż w osoczu (do 50-krotnie większego od maksymalnego stężenia obserwowanego w osoczu). Wskazuje to, że substancja jest w znacznym stopniu wiązana w tkankach. Wiązania z białkami krwi zależy od stężenia i zawiera się od 12 % przy 0,5mcg/ml do 52% przy 0,05mcg/ml.

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 31 l/kg.

Eliminacja

Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu następuje po 2 do 4-dniowym okresie półtrwania w tkankach. Około 12% dawki podanej dożylnie jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem przez okres 3 dni. Azytromycyna jest głównie wydalana z żółcią w postaci niezmienionej oraz w postaci metabolitów. W żółci zidentyfikowano dziesięć metabolitów azytromycyny, powstałych w procesie N- i O-demetylacji, hydroksylacji i pierścieni deoksyaminowych i aglikonowych oraz połączenia z koniugatem kładnozy. Porównanie wyników metodą chromatografii cieczowej oraz testów mikrobiologicznych wskazują na to, że metabolity nie odgrywają roli w aktywności mikrobiologicznej azytromycyny.

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Niewydolność nerek

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

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

Niewydolność wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Wśród ochotników w podeszłym wieku (>65 lat) wyższe wartości AUC (29%) były obserwowane po 5 dniowej kuracji niż u młodych ochotników (<40 lat). Jednakże te fakty nie są uważane za klinicznie znaczące. Nie zaleca się redukcji dawek.

Niemowlęta, dzieci młodsze i starsze oraz młodzież

Fannakokinetykę azytromycyny badano u dzieci w wieku od 4 miesięcy do 15 lat, którym podawano lek w postaci kapsułek, granulatu lub zawiesiny. Azytromycynę podawano w dawce 10 mg/kg mc. w pierwszym dniu badania, następnie w dawce 5 mg/kg mc. od 2. do 5. dnia badania. Stężenia maksymalne, 224 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 na zwierzętach, w których azytromycynę podawano w dawkach 40-krotnie przekraczających kliniczne dawki terapeutyczne, stwierdzono, iż powodowała ona przemijającą fosfolipidozę, w zasadzie bez zauważalnych w następstwie objawów toksyczności. Nie stwierdzono objawów toksyczności u pacjentów, u których azytromycyna jest stosowana zgodnie z zaleceniami.

Działanie rakotwórcze

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

Działanie mutagenne

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

Działanie teratogenne

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana ziemniaczana
Sodu laurylosiarczan
Hypromeloza 4.0-6.0 mPa·s.
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Opadry White Y- 1-7000[3] o składzie:
Hypromeloza 4.0-6.0 mPa·s.
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium zawierający 3 tabletki powlekane.
1 blister zapakowany w pudełko tekturowe.

Wielkość opakowania:

3 tabletki powlekane

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Artespharm Sp. z o.o.
Solec 81 B, lok. A-51,
00-382 Warszawa, Polska

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:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO