

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azithromycin ZIM, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletką zawiera 40,85 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana

Tabletki azytromycyny to białe lub prawie białe, w kształcie kapsułki, obustronnie wypukłe, powlekane tabletki o długości około 16,70 mm, szerokości 8,00 mm i grubości 6,10 mm, z linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie, pakowane w blistry.

Linia podziału nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Azithromycin ZIM, 500 mg, tabletki powlekane jest wskazany w leczeniu wymienionych poniżej zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę (patrz punkt 4.4 i 5.1):

- Zakażenia dolnych dróg oddechowych, w tym zapalenie oskrzeli i płuc
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich
- Ostre zapalenie ucha środkowego
- Zakażenia górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie zatok i gardła i (lub) migdałków
- Niepowikłane zakażenia narządów płciowych wywołane przez *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoea*.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Czas trwania leczenia infekcji opisano poniżej.

Dorośli

W leczeniu chorób przenoszonych drogą płciową, wywołanych przez *Chlamydia trachomatis*, dawka wynosi 1000 mg podawana jednorazowo doustnie. W leczeniu chorób przenoszonych drogą płciową wywołanych przez wrażliwe szczepy *Neisseria gonorrhoeae* zalecana dawka wynosi 1000 mg lub 2000 mg azytromycyny w

połączeniu z 250 mg lub 500 mg ceftriaksonu, zgodnie ze standardami lokalnych wytycznych terapeutycznych. U pacjentów uczulonych na penicylinę i (lub) cefalosporyny, należy stosować lokalne wytyczne terapeutyczne. W leczeniu wszystkich innych wskazań, dawkę całkowitą 1500 mg należy podawać w dobowych frakcjach po 500 mg przez 3 doby.

Dzieci i młodzież

Tabletki azytromycyny należy podawać wyłącznie dzieciom o masie ciała powyżej 45 kg.

Populacje specjalne:

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku stosuje się taką samą dawkę jak u pacjentów dorosłych. Ponieważ pacjenci w podeszłym wieku mogą doświadczać stanów proarytmicznych, zaleca się szczególną ostrożność ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzenia rytmu serca i częstoskurczu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego (GFR 10-80 mL/minutę). Azytromycynę należy podawać ostrożnie pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <10 mL/minutę) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami wątroby w stopniu lekkim do umiarkowanego można zastosować taki sam schemat dawkowania jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

- Tabletkę należy przyjmować jako pojedynczą dawkę dobową.
- Tabletkę można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.
- Tabletki należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na azytromycynę, erytromycynę, inne antybiotyki makrolidowe lub ketolidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Podobnie jak w przypadku erytromycyny i innych makrolidów, notowano występowanie rzadkich ciężkich reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego i anafilaksji (rzadko zakończonych zgonem), reakcji skórnych, w tym ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP), zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens Johnson syndrome*, SJS), toksycznej nekrolizy naskórka (zespołu Lyella, ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) (rzadko prowadzących do zgonu) oraz wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). W przebiegu niektórych z tych reakcji na azytromycynę występowały nawroty objawów i konieczny był dłuższy okres obserwacji i leczenia. W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej należy odstawić produkt leczniczy i wdrożyć odpowiednie leczenie. Lekarze powinni być świadomi, że po przerwaniu leczenia objawowego może dojść do nawrotu objawów alergicznych.

Hepatotoksyczność

Ponieważ wątroba jest głównym narządem uczestniczącym w eliminacji azytromycyny, dlatego należy

zachować ostrożność podczas stosowania azytromycyny 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.

Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń czynności wątroby, takie jak szybko rozwijająca się astenia z jednoczesną żółtaczką, ciemnym zabarwieniem moczu, skłonnością do krwawień lub encefalopatią wątrobową, należy bezzwłocznie przeprowadzić badania czynności wątroby. Jeżeli wystąpią zaburzenia czynności wątroby, należy przerwać podawanie azytromycyny.

Dziecięce przerostowe zwężenie odźwiernika

Po zastosowaniu azytromycyny u noworodków (leczenie do 42 dnia życia) zgłaszano przypadki dziecięcego przerostowego zwężenia odźwiernika. Rodzicom i pracownikom służby zdrowia należy zalecić poinformowanie lekarza w przypadku wymiotów lub rozdrażnienia podczas karmienia.

Pochodne ergotominy

U pacjentów otrzymujących pochodne sporyszu, ergotyzm został wywołany przez jednoczesne podawanie niektórych antybiotyków makrolidowych. Brak danych dotyczących możliwości interakcji sporyszu z azytromycyną. Jednak ze względu na teoretyczną możliwość wystąpienia sporyszu, nie należy jednocześnie stosować azytromycyny i pochodnych sporyszu.

Nadkażenie

Jak w przypadku każdego antybiotyku, zaleca się obserwowanie pacjenta, czy nie występują u niego objawy nadkażenia organizmami niewrażliwymi, w tym zakażenia grzybicze.

Biegunka związana z *Clostridioides difficile*

Po zastosowaniu niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym azytromycyny, zgłaszano występowanie biegunki związanej z *Clostridioides difficile* (ang. CDAD), a jej nasilenie może wahać się od łagodnego do zapalenia okrężnicy zakończonej zgonem. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych zmienia prawidłową florę bakteryjną okrężnicy, prowadząc do nadmiernego rozwoju *C. difficile*.

C. difficile wytwarza toksyny A i B, które przyczyniają się do rozwoju rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego. Szczepy *C. difficile* wytwarzające hipertoksyny wywołują zwiększenie zachorowalności i śmiertelności, ponieważ zakażenia te mogą być odporne na leczenie przeciwbakteryjne i mogą wymagać usunięcia okrężnicy (kolektomii). Należy zawsze uwzględnić rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego u wszystkich pacjentów, u których biegunka wystąpiła w trakcie lub po antybiotykoterapii. Konieczny jest dokładny wywiad lekarski, ponieważ notowano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego występujące ponad dwa miesiące po podaniu leków przeciwbakteryjnych.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <10 mL/minutę) obserwowano zwiększenie o 33% całkowitej ekspozycji na azytromycynę (patrz punkt 5.2).

Wydłużenie odstępu QT

Podczas leczenia antybiotykami makrolidowymi, w tym azytromycyną, obserwowano wydłużenie repolaryzacji serca i odstępu QT, wiążące się z ryzykiem rozwoju zaburzeń rytmu serca i częstoskurczu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8). Dlatego też następujące sytuacje mogą zwiększać ryzyko rozwoju arytmii

komorowych (w tym *torsade de pointes*), które mogą prowadzić do zatrzymania akcji serca. Z tego względu, należy zachować ostrożność stosując azytromycynę u pacjentów z utrzymującymi się stanami proarytmicznymi, zwłaszcza u kobiet i pacjentów w podeszłym wieku, takich jak:

- z wrodzonym lub potwierdzonym nabytym wydłużeniem odstępu QT;
- leczonych innymi substancjami czynnymi, które wydłużają odstęp QT, takimi jak leki przeciwaritmiczne należące do 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 oraz fluorochinolony, takie jak moksyflokscyna i lewoflokscyna;
- z zaburzeniami elektrolitowymi, szczególnie w przypadkach hipokaliemii i hipomagnezdemii;
- z istotną klinicznie bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością serca.

Miastenia

U pacjentów leczonych azytromycyną obserwowano zaostrzenia objawów miastonii lub wystąpienie zespołu miastenicznego (patrz punkt 4.8).

Azithromycin ZIM 500 mg tabletki powlekane zawiera laktozę i sól.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki zobojętniające

W badaniu farmakokinetycznym, w którym oceniano działanie stosowanych jednocześnie leków zobojętniających i azytromycyny, nie stwierdzono wpływu na całkowitą biodostępność, chociaż najwyższe stężenia w surowicy były zmniejszone o około 24%. U pacjentów leczonych azytromycyną i lekami zobojętniającymi kwas solny nie należy podawać obu leków jednocześnie.

Cetyryzyna:

U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie azytromycyny w schemacie 5-dniowym z cetyryzyną w dawce 20 mg nie doprowadziło w stanie równowagi do interakcji farmakokinetycznych ani do zmian odstępu QT.

Dydanozyna (dideoksyinozyna):

Jednoczesne podawanie azytromycyny w dawce 1200 mg na dobę z 400 mg didanozyny na dobę u 6 pacjentów zakażonych wirusem HIV nie wpłynęło na farmakokinetykę didanozyny w stanie równowagi w porównaniu z placebo.

Digoksyna i kolchicina:

Stwierdzono, że równoczesne podawanie antybiotyków makrolidowych, w tym azytromycyny, z substratami glikoproteiny P, takimi jak digoksyna i kolchicina, prowadzi do zwiększenia stężenia substratu glikoproteiny P w surowicy. Dlatego w przypadku jednoczesnego podawania azytromycyny i substratów glikoproteiny P, takich jak digoksyna, należy wziąć pod uwagę możliwość zwiększenia stężenia substratu glikoproteiny P w surowicy. W czasie leczenia azytromycyną i po jego zakończeniu niezbędna jest kliniczna obserwacja pacjenta, a w stosownych przypadkach, oznaczanie stężenia digoksyny w surowicy.

Ergotamina:

Istnieje teoretyczna możliwość interakcji azytromycyny z pochodnymi ergotaminy (patrz punkt 4.4).

Zydowudyna:

Podanie azytromycyny w jednorazowej dawce 1000 mg lub w dawkach wielokrotnych 1200 mg lub 600 mg miało niewielki wpływ na farmakokinetykę w osoczu lub wydalanie przez nerki zydowudyny lub jej glukuronidowego metabolitu. Jednak podawanie azytromycyny zwiększało stężenie fosforylowanej zydowudyny, farmakologicznie czynnego metabolitu, w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej. Znaczenie kliniczne tego odkrycia jest niejasne, ale może być korzystne dla pacjenta.

Azytromycyna nie wchodzi w znaczące interakcje z układem wątrobowego cytochromu P450. Nie należy zakładać, że istnieje interakcja farmakokinetyczna obserwowana w przypadku erytromycyny i innych makrolidów. W przypadku azytromycyny nie występuje indukcja ani inaktywacja wątrobowego cytochromu P450 poprzez kompleks metabolit-cytochrom.

Przeprowadzono badania farmakokinetyczne z użyciem azytromycyny i następującymi lekami, o których wiadomo, że w istotnym stopniu są 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 otrzymujących jednocześnie azytromycynę i statynę.

Karbamazepina:

W badaniu interakcji farmakokinetycznej u zdrowych ochotników zaobserwowano znaczący wpływ na stężenie karbamazepiny lub jej aktywnego metabolitu w osoczu u pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę.

Cymetydyna:

W badaniu farmakokinetycznym, w którym oceniano wpływ podania pojedynczej dawki cymetydyny, podawanej na 2 godziny przed podaniem azytromycyną, nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce azytromycyny.

Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny:

W badaniu interakcji farmakokinetycznych azytromycyna nie zwiększała działania przeciwzakrzepowego warfaryny zastosowanej w pojedynczej dawce 15 mg u zdrowych ochotników. W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki nasilenia działania przeciwzakrzepowego po jednoczesnym podaniu azytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryny. Chociaż nie ustalono związku przyczynowego, należy zwrócić uwagę na właściwą częstość kontrolnych oznaczeń czasu protrombinowego podczas stosowania azytromycyny u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny.

Cyklosporyna:

W badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u zdrowych ochotników, którym podawano azytromycynę w dawce 500 mg na dobę przez 3 dni, a następnie podawano cyklosporynę w pojedynczej dawce doustnej 10 mg na kg mc., stwierdzono istotne zwiększenie wartości C_{max} i AUC_{0-5} cyklosporyny. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów. Jeśli jest to konieczne, należy monitorować stężenie cyklosporyny i odpowiednio dostosować jej dawkę.

Efawirenz:

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

Flukonazol:

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 1200 mg azytromycyny nie wpłynęło na parametry farmakokinetyczne pojedynczej dawki 800 mg flukonazolu. Całkowite narażenie i okres półtrwania azytromycyny nie zmieniły się podczas jednoczesnego podania flukonazolu, ale obserwowano niemające znaczenia klinicznego zmniejszenie się wartości C_{max} (18%) azytromycyny.

Indynawir:

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 1200 mg azytromycyny nie wywierało statystycznie istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne indynawiru podawanego w dawce 800 mg 3 razy na dobę przez 5 dni.

Metyloprednizolon:

W badaniu interakcji farmakokinetycznych u zdrowych ochotników azytromycyna nie wykazywała 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.

Ryfabutyna:

Jednoczesne podawanie azytromycyny i ryfabutyny nie miało wpływu na stężenia tych substancji w surowicy. U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę i ryfabutynę obserwowano neutropenię. Chociaż neutropenia wiązała się ze stosowaniem ryfabutyny, nie ustalono związku przyczynowego z jednoczesnym leczeniem azytromycyną (patrz punkt 4.8).

Sildenafil:

U zdrowych ochotników płci męskiej nie stwierdzono wpływu azytromycyny (stosowanej w dawce 500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC i C_{max} sildenafilu lub jego głównego krążącego metabolitu.

Terfenadyna:

W badaniach farmakokinetycznych nie uzyskano dowodów na występowanie interakcji pomiędzy azytromycyną a terfenadyną. Rzadko opisywano przypadki, w których nie można było całkowicie wykluczyć możliwości takiej interakcji; jednak brak jednoznacznych dowodów na występowanie takich interakcji.

Teofilina:

Brak 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 azytromycyny wraz z 0,125 mg triazolamu w 2. dniu, nie wywarło istotnego wpływu na którykolwiek z parametrów farmakokinetycznych triazolamu, w porównaniu do triazolamu podawanego z placebo.

Trimetoprim + Sulfametoksazol:

Jednoczesne stosowanie trimetoprimu + sulfametoksazolu (w dawce 160 mg i 800 mg) przez 7 dni wraz z azytromycyną w dawce 1200 mg w 7. dniu nie miało znaczącego wpływu na stężenie maksymalne, całkowitą ekspozycję lub wydalanie nerkowe trimetoprimu ani sulfametoksazolu. Stężenia azytromycyny w osoczu były porównywalne z obserwowanymi w innych badaniach.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania azytromycyny u kobiet w ciąży. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazano, że azytromycyna przenika przez barierę łożyska, ale nie zaobserwowano działania teratogenne (patrz punkt 5.3). 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

Azytromycyna przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na długi okres półtrwania możliwa jest akumulacja w mleku. Informacje dostępne z opublikowanej literatury wskazują, że przy krótkotrwałym stosowaniu nie prowadzi to do klinicznie istotnych ilości w mleku. Nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych azytromycyny u dzieci karmionych piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie azytromycyną, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyść z terapii dla matki. U niemowlęcia karmionego piersią może wystąpić między innymi uczulenie i podrażnienie flory jelitowej oraz kolonizacja przez grzyby.

Płodność

W badaniach płodności przeprowadzonych 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

Brak danych dotyczących wpływu azytromycyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli wymieniono 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 są oznaczone kursywą.
Częstość występowania działań niepożądanych została zdefiniowana w następujący sposób:

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	(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Działania niepożądane prawdopodobnie lub prawdopodobnie związane z azytromycyną na podstawie doświadczenia z badań klinicznych i nadzoru po wprowadzeniu do obrotu:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
--	----------------------	---------------	-----------------------	---------------	----------------------	--------------------------

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Drożdżyca Zakażenie pochwy Zapalenie płuc Zakażenie grzybicze Zakażenie bakteryjne Zapalenie gardła Nieżyt żołądka i jelit Zaburzenia oddechowe Nieżyt nosa Kandydoza jamy ustnej			Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia Neutropenia Eozynofilia			Małopłytkowość Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego			Obrzęk naczynioruchowy Nadwrażliwość			Reakcja anafilaktyczna (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Jadłowstręt			
Zaburzenia psychiczne			Nerwowość Bezsenna	Pobudzenie Depersonalizacja		Agresja Lęk Majaczenie Omamy
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	Zawroty głowy Senność Zaburzenia smaku Parestezje			Omdlenie Drgawki Zaburzenia czucia (niedoczulica) Nadmierna aktywność psychoruchowa Brak węchu Brak smaku Zaburzenia węchu Miastenia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia			
Zaburzenia ucha i błędnika			Zaburzenia słuchu Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego			Zaburzenia słuchu obejmujące głuchotę i (lub) szumy uszne
Zaburzenia serca			Kołatanie serca			Zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4) Arytmia (patrz punkt 4.4), w tym częstoskurcz

						komorowy Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe			Uderzenia gorąca			Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność Krwawienie z nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Wymioty Ból brzucha Nudności	Zaparcia Wzdęcia Niestrawność Zapalenie błony śluzowej żołądka Zaburzenia połykania Wzdęty brzuch Suchość błony śluzowej jamy ustnej Odbijanie się Owrzodzenie jamy ustnej Nadmierne wydzielanie śliny Luźne stolce	Przebarwie nia zębów		Zapalenie trzustki Przebarwienie języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zaburzeni a czynności wątroby Żółtaczka cholestaty czna		Niewydolność wątroby (rzadko prowadząca do zgonu) (patrz punkt 4.4) Piorunujące zapalenie wątroby Martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka Świąd Pokrzywka Zapalenie skóry Suchość skóry Nadmierne pocenie się	Ostra uogólnio- na osutka krostkowa (ang. AGEP) Nadwrażli wość na światło	Wysypka a polekow a z eozynofi lią i objawa mi ogólnym i (ang. DRESS)	Zespół Stevensa- Johnsona Toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) Rumień wielopostaciowy, wysypka plamisto- grudkowa
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej			Zapalenie kości i stawów Ból mięśni Ból pleców Ból szyi			Ból stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Dyzuria Ból nerek			Ostra niewydolność nerek Śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Krwawienie z dróg rodnych Zaburzenia jąder Zapalenie pochwy			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Obrzęk Osłabienie (astenia) Złe samopoczucie Zmęczenie Obrzęk twarzy, Ból w klatce piersiowej Gorączka Ból Obrzęk obwodowy			
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie liczby limfocytów, Zwiększenie liczby eozynofilów Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi Zwiększenie liczby bazofilów Zwiększenie liczby monocytów Zwiększenie liczby neutrofilów	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi Zwiększenie stężenia chlorków Zwiększenie stężenia glukozy Zwiększenie liczby płytek krwi Zmniejszenie wartości hematokrytu			

			Wzrost stężenia wodorowęgl anów Nieprawidłowy poziom sodu			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				Powikłani a po podaniu		

Działania niepożądane prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane ze stosowaniem azytromycyny w zapobieganiu i leczeniu zakażeń *Mycobacterium avium* complex wykazano na podstawie doświadczenia z badań klinicznych i z obserwacji po wprowadzeniu azytromycyny do obrotu. Działania te różnią się rodzajem lub częstością od zgłaszanych podczas stosowania azytromycyny w postaci o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu.

	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt	
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy Ból głowy Parestezje Dysgeuzja	Zaburzenia czucia (niedoczulica)
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika		Głuchota	Zaburzenia słuchu Szumy uszne
Zaburzenia serca			Kołatanie serca
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Ból brzucha Nudności Wzdęcia Odczucie dyskomfortu w jamie brzusznej Luźne stolce		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd	Zespół Stevensa-Johnsona Nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie zmęczenia	Oslabienie (astenia) Złe samopoczucie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane

działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania
Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów
Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Działania niepożądane po zastosowaniu dawek większych niż zalecane były podobne do obserwowanych po podaniu zwykłych dawek.

Leczenie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego,
makrolidy
Kod ATC: J01FA10

Mechanizm działania

Azytromycyna należy do antybiotyków makrolidowych, do grupy azalidów i różni się chemicznie od erytromycyny. Jej cząsteczka jest utworzona przez dodanie atomu azotu do pierścienia laktonowego erytromycyny A. Nazwa chemiczna azytromycyny to 9-deoksy-9a-aza-9a-metylo-9a-homoerytromycyna A. Masa cząsteczkowa wynosi 749,0.

Mechanizm działania azytromycyny polega na hamowaniu syntezy białka w komórce bakteryjnej. Azytromycyna wiąże się z podjednostką 50S rybosomu 23S RNA. Blokuje syntezę białek poprzez hamowanie transpeptydacji/translokacji syntezy białek oraz poprzez hamowanie tworzenia podjednostki rybosomalnej 50S.”.

Elektrofizjologia serca

Wydłużenie odstępu QTc badano w randomizowanym, kontrolowanym placebo, prowadzonym w grupach równoległych u 116 zdrowych ochotników, które otrzymywały chlorochinę (1000 mg) w monoterapii lub w połączeniu z azytromycyną (500 mg, 1000 mg i 1500 mg raz na dobę). Jednoczesne podawanie azytromycyny wydłużyło odstęp QTc w sposób zależny od dawki i stężenia. W porównaniu z samą chlorochiną maksymalne średnie wzrosty QTcF (95% górna granica przedziału ufności) wyniosły 5 (10) ms, 7 (12) ms i 9 (14) ms przy jednoczesnym podawaniu odpowiednio 500 mg, 1000 mg i 1500 mg azytromycyny.

Mechanizm powstawania oporności

Dwa najczęściej spotykane mechanizmy oporności na makrolidy, w tym azytromycynę, to modyfikacja miejsca docelowego (najczęściej poprzez metylację rybosomalnego RNA 23S) i aktywne usuwanie antybiotyku z komórki. Występowanie tych mechanizmów oporności różni się w zależności od gatunku, a w obrębie tego samego gatunku częstotliwość oporności różni się w zależności od położenia geograficznego. Najważniejszą modyfikacją rybosomalną warunkującą osłabienie wiązania makrolidów jest potranskrypcyjna dimetylacja adeniny w pozycji N6 w nukleotydzie A2058 (system numeracji *E. coli*) rybosomalnego RNA 23S przez metylazy kodowane przez geny *erm* (metylaza rybosomalna erytromycyny).

Zmiany rybosomalne zwykle determinują oporność krzyżową (fenotyp MLSB) na inne klasy antybiotyków, których miejsca wiązania rybosomów pokrywają się z makrolidami: linkozaminy (w tym klindamycyna) i streptogramina B (która obejmuje na przykład chinuprystynę, składnik chinuprystyny-dalfoprystyny). Różne geny *erm* są obecne w różnych gatunkach bakterii, w szczególności paciorkowców i gronkowców. Na podatność na makrolidy mogą również wpływać rzadziej stwierdzane mutacje w nukleotydach A2058 i A2059 oraz w innych pozycjach 23S rybosomalnego RNA lub rozległej podjednostce białka rybosomalnego L4 i L22.

Pompy efflux występują u wielu gatunków, w tym u bakterii Gram-ujemnych, takich jak *Haemophilus influenzae*, gdzie mogą samoistnie określić MIC (stężenie hamujące (wyższe) i gronkowce. U paciorkowców i enterokoków pompa efflux, która rozpoznaje elementy 14 i 15 makrolidów (które obejmują odpowiednio erytromycynę i azytromycynę) jest kodowana przez geny *mef* (A).

Wrażliwość antybakteryjna

Metodologia określania wrażliwości bakterii *in vitro* na azytromycynę obejmuje metody rozcieńczania (oznaczanie MIC) oraz metody wrażliwości krążków. Zarówno CLSI, jak i EUCAST dostarczają kryteriów interpretacyjnych dla tych metod.

Na podstawie szeregu badań zaleca się, aby badać aktywność azytromycyny *in vitro* w temperaturze pokojowej, aby zapewnić fizjologiczne pH pożywki wzrostowej. Wysokie stężenie CO₂, które są regularnie stosowane dla paciorkowców i beztlenowców, a czasami dla innych gatunków, powodują obniżenie pH pożywki. Ma to bardzo niekorzystny wpływ na widoczną siłę działania azytromycyny w porównaniu z innymi makrolidami.

Wartości graniczne

Poniżej podano graniczne wartości wrażliwości typowych patogenów na azytromycynę.

Wartości graniczne według EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (2022-01-01, v. 12.0):

Patogeny	Wrażliwe (mg/L)	Oporne (mg/L)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 2 ¹	> 2 ¹
<i>Streptococcus</i> spp. (grupy A, B, C and G ¹)	≤ 0,25 ²	> 0,5 ²
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 ²	> 0,5 ²
<i>Haemophilus influenzae</i>	Odsyłacz ³	Odsyłacz ³
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25 ²	> 0,5 ²
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ Odsyłacz ⁴	> Odsyłacz ⁴

¹Erytromycynę można stosować do badania przesiewowego oporności na makrolidy u gronkowców. Izolaty sklasyfikowane jako ujemne przesiewowo mogą być zgłaszane jako wrażliwe na azytromycynę, klarytromycynę i roksytromycynę. Izolaty sklasyfikowane jako dodatnie przesiewowo powinny być badane pod kątem wrażliwości na poszczególne czynniki lub zgłaszane jako odporne.

²Erytromycynę można wykorzystać do określenia wrażliwości na azytromycynę.

³Dowody kliniczne na skuteczność makrolidów w zakażeniach układu oddechowego wywołanych przez *H. influenzae* są sprzeczne ze względu na wysoki współczynnik samoistnego wyleczenia. Jeżeli zaistnieje potrzeba przetestowania jakiegokolwiek makrolidu pod kątem tego gatunku, do wykrywania szczepów z nabytą opornością należy zastosować epidemiologiczne wartości odcięcia (ECOFF). ECOFF dla azytromycyny wynosi 4 mg/L.

⁴Azytromycynę stosuje się zawsze w połączeniu z innym skutecznym produktem. Do celów testowych, mających na celu wykrycie mechanizmów oporności nabytej, ECOFF wynosi 1 mg/L.

Wrażliwość

Częstość występowania oporności nabytej wybranych gatunków może się różnić w zależności od położenia geograficznego i zmieniać w czasie. Dlatego niezbędne są miejscowe informacje na temat oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy skorzystać z opinii eksperta, gdy występowanie oporności w danym regionie jest tak duże, że przydatność produktu leczniczego, co najmniej w niektórych rodzajach zakażeń, jest wątpliwa.

Patogeny, wśród których może wystąpić problem oporności: odsetek oporności jest równy lub wynosi więcej niż 10% w co najmniej jednym kraju Unii Europejskiej.

Tabela. Zakres działania przeciwbakteryjnego azytromycyny

Gatunki zwykle wrażliwe
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> wrażliwe na erytromycynę wrażliwe na penicylinę
<i>Streptococcus pyogenes</i> (groupa A) wrażliwe na erytromycynę
Gram-ujemne bakterie tlenowe
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Escherichia coli</i> -ETEC
<i>Escherichia coli</i> -EAEC
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i> wrażliwe na erytromycynę średniowrażliwe na erytromycynę
<i>Pasteurella multocida</i>
Bakterie beztlenowe
<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Porphyromonas</i> spp.
<i>Propionibacterium</i> spp.
Inne drobnoustroje
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Listeria</i> spp.
Kompleks <i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Gatunki, wśród których może wystąpić problemem oporności nabytej
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Staphylococcus aureus</i> wrażliwe na metycylinę
<i>Staphylococcus</i> spp. koagulazo-ujemne wrażliwe na metycylinę ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> średniowrażliwe na penicylinę oporne na penicylinę średniowrażliwe na erytromycynę
<i>Streptococcus pyogenes</i>

średniowrażliwe na erytromycynę
<i>Streptococcus</i> spp. grupa <i>viridans</i>
średniowrażliwe na penicylinę
Gram-ujemne bakterie tlenowe
<i>Moraxella catarrhalis</i>
oporne na erytromycynę
Bakterie beztlenowe
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
Gatunki oporne
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> MRSA, MRSE
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
oporne na erytromycynę
oporne na penicylinę i erytromycynę
<i>Streptococcus pyogenes</i>
oporne na erytromycynę
<i>Streptococcus</i> spp. grupa <i>viridans</i>
oporne na penicylinę
oporne na erytromycynę
Gram-ujemne bakterie tlenowe
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Bakterie beztlenowe
Grupa <i>Bacteroides fragilis</i>

+ Oporność jest większa niż 50%.

Dzieci i młodzież:

Ocena badań przeprowadzonych u dzieci wskazuje, że stosowanie azytromycyny nie jest zalecane w leczeniu malarii ani w monoterapii, ani w skojarzeniu z produktami leczniczymi zawierającymi chlorochinę lub artemizynę, ponieważ nie ustalono *większej skuteczności* w stosunku do leków przeciwmalarycznych zalecanych w leczeniu malarii niepowikłanej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym azytromycyna jest dystrybuowana w całym organizmie, a jej dostępność biologiczna wynosi około 37%. Maksymalne stężenia w osoczu osiągane są po 2-3 godzinach. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza jest ściśle zgodny z okresem półtrwania w tkankach i wynosi od 2 do 4 dni.

Dystrybucja

W badaniach na zwierzętach obserwowano wysokie stężenia azytromycyny w fagocytach. W modelach eksperymentalnych wyższe stężenia azytromycyny były uwalniane podczas aktywnej fagocytozy niż z niestymulowanych fagocytów. U zwierząt laboratoryjnych fakt ten powoduje uwalnianie dużych ilości azytromycyny w miejscu zakażenia.

Badania farmakokinetyczne wykazały znacznie większe stężenia azytromycyny w tkankach niż w osoczu (do 50-krotnie większe niż maksymalne stężenie obserwowane w osoczu), co wskazuje, że substancja jest w dużym stopniu wiązana przez tkanki. Po podaniu pojedynczej dawki 500 mg, stężenia w tkankach narządów docelowych, takich jak płuca, migdałki i gruczoł krokowy, są większe niż stężenia MIC90 oznaczone dla najczęściej występujących patogenów.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza jest ściśle związany z okresem półtrwania w tkankach, wynoszącym od 2 do 4 dni. Około 12% dawki po podaniu dożylnym wydalą się z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 3 dni. Wydalanie azytromycyny z żółcią po podaniu doustnym jest jedną z głównych dróg eliminacji niezmienionego leku. Bardzo wysokie stężenia niezmienionego leku obserwowano w żółci wraz z 10 metabolitami utworzonymi przez N- i O-demetylację, hydroksylację pierścieni deoksyaminowych i aglikonowych oraz poprzez rozszczepianie koniugatów kładynozowych. Porównanie wyników metodą chromatografii cieczowej i analizy mikrobiologicznej wskazuje, że metabolity azytromycyny nie mają aktywności mikrobiologicznej.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Wśród ochotników w podeszłym wieku (>65 lat) obserwowano nieznacznie wyższe wartości AUC w schemacie 5-dawkowym niż u młodych ochotników (<40 lat) i fakt ten nie został uznany za klinicznie istotny, dlatego nie jest zalecane dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka azytromycyny u osób z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR 10-80 mL/minutę) nie uległa zmianie po podaniu pojedynczej dawki 1 g azytromycyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Statystycznie istotne różnice zaobserwowano w wartościach AUC₀₋₁₂₀ (8,8 µg xh/mL vs. 11,7 µg xh/mL), C_{max} (1,0 µg/mL vs. 1,6 µg/mL) i Cl_r (2,3 mL/minutę/kg mc. vs. 0,2 mL/minutę/kg mc.) pomiędzy grupą z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <10 mL/minutę) i grupą z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych dotyczących istotnych zmian parametrów farmakokinetycznych azytromycyny w surowicy u pacjentów z łagodną (klasa A) do umiarkowanej (klasa B) chorobą 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.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Fosfolipidozę (wewnątrzkomórkową akumulację fosfolipidów) obserwowano w kilku tkankach (np. w oczach, w zwojach korzeni grzbietowych, w wątrobie, w woreczku żółciowym, nerkach, śledzionie i (lub) w trzustce) myszy, szczurów i psów po podaniu wielokrotnych dawek azytromycyny. Fosfolipidozę obserwowano w podobnym stopniu w tkankach nowonarodzonych myszy i psów. Efekt był odwracalny po zaprzestaniu leczenia azytromycyną. Znaczenie tego odkrycia dla zwierząt i ludzi nie jest znane.

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 i nie obserwowano objawów wskazujących na działanie rakotwórcze.

Działanie mutagenne

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

Toksyczność reprodukcyjna:

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

W badaniach noworodków szczurów i psów, nie wykazywały one większej wrażliwości na azytromycynę niż dorosłe zwierzęta danego gatunku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Skrobia kukurydziana
Laktoza jednowodna
Karmeloza sodowa (E466)
Powidon (K30) (E1201)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroscarmeloza sodowa
Talk (E553b)
Magnezu stearynian

Otoczka

Opadry II 85F18422 White:
Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany (E 1203)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350 (E 1521)
Talk (E 553b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są pakowane w następujące wielkości opakowań:
pudełko tekturowe z blistrem Aluminium/PVC zawierającym 3 tabletki powlekane.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie pozostałości antybiotyków należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SIA ZIM Laboratories Limited
Vangažu iela 23,

LV-1024 Ryga
Łotwa

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**