

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Macromax, 20 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Macromax, 100 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Macromax 20 mg: każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 20 mg azytromycyny (*Azithromycinum*) w postaci azytromycyny dwuwodnej.

Macromax 100 mg: każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 100 mg azytromycyny (*Azithromycinum*) w postaci azytromycyny dwuwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej.

Macromax, 20 mg: tabletki białe lub prawie białe do kremowych, o lekko marmurkowej powierzchni, okrągłe, o średnicy 8 mm, po jednej stronie wypukłe, po drugiej stronie wklęsłe, z wklęsłą linią podziału po tej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Macromax, 100 mg: tabletki białe lub prawie białe do kremowych, o lekko marmurkowej powierzchni, podłużne, o długości 18,9 mm, obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Azytromycyna wskazana jest w leczeniu następujących zakażeń, wywołanych przez wrażliwe na nią bakterie:

- zakażenia górnych dróg oddechowych - zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie migdałków (patrz punkt 4.4);
- zakażenia dolnych dróg oddechowych – zapalenie oskrzeli, lekkie do umiarkowanie ciężkiego pozaszpitalne zapalenie płuc;
- ostre zapalenie ucha środkowego;
- lekkie do umiarkowanie ciężkich zakażenia skóry i tkanek miękkich, np. zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej (*cellulitis*), róża;
- niepowikłane zakażenie cewki moczowej lub szyjki macicy wywołane przez *Chlamydia trachomatis*.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

Na obszarach, gdzie wskaźnik występowania szczepów opornych wynosi 10% lub więcej, azytromycyna nie jest lekiem z wyboru w leczeniu empirycznym (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

W leczeniu niepowikłanych zapaleń cewki moczowej i szyjki macicy wywołanych przez *Chlamydia trachomatis* dawka azytromycyny wynosi 1000 mg w pojedynczej dawce doustnej.

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

Dzieci i młodzież

W zakażeniach dolnych dróg oddechowych, zapaleniu ucha środkowego, zakażeniach skóry i tkanek miękkich całkowita dawka wynosi 30 mg/kg masy ciała, tj. 10 mg/kg mc. podawane raz na dobę przez 3 dni.

Dawkowanie u dzieci zależy od masy ciała, przykładowe dawkowanie podano w poniższej tabeli:

Masa ciała	Dzienna dawka azytromycyny
5 kg	50 mg (2,5 tabletki 20 mg)
6 kg	60 mg (3 tabletki 20 mg)
7 kg	70 mg (3,5 tabletki 20 mg)
8 kg	80 mg (4 tabletki 20 mg)
9 kg	90 mg (4,5 tabletki 20 mg)
10–14 kg	100 mg (1 tabletki 100 mg)
15–24 kg	200 mg (2 tabletki 100 mg)
25–34 kg	300 mg (3 tabletki 100 mg)
35–44 kg	400 mg (4 tabletki 100 mg)
≥ 45 kg	500 mg (5 tabletek 100 mg)

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku można stosować tę samą dawkę, co u pozostałych dorosłych. Z uwagi na to, że u osób w podeszłym wieku mogą występować stany sprzyjające pojawianiu się zaburzeń rytmu serca, należy zachować szczególną ostrożność ze względu na ryzyko rozwoju zaburzeń rytmu serca oraz częstoskurczu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w stopniu lekkim do umiarkowanego (klirens kreatyniny >40 ml/min) modyfikacja dawki nie jest konieczna. Brak danych dotyczących stosowania azytromycyny u pacjentów z klirensem kreatyniny <40 ml/min, dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby w stopniu lekkim do umiarkowanego nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. Jednakże, ponieważ 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 w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej należy umieścić w jamie ustnej, na języku, gdzie ulegnie ona szybkiemu rozpadowi w ślinie. Alternatywnie, tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej można także przed podaniem rozpuścić w łyżce wody. W obu przypadkach należy ją natychmiast połknąć, popijając szklanką wody. Ponieważ tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej jest krucha, należy zażyć ją natychmiast po otwarciu blistra.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie tego produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje nadwrażliwość na azytromycynę, erytromycynę, inne antybiotyki makrolidowe lub ketolidowe oraz 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 prowadzących do zgonu), reakcji skórnych, w tym ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. AGEP), zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS), toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka (ang. TEN) (rzadko prowadzących do zgonu) i wysypki poplekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS). W przebiegu niektórych z tych reakcji na lek Macromax 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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ponieważ azytromycyna jest wydalana z organizmu głównie za pośrednictwem wątroby, należy zachować ostrożność stosując azytromycynę 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 postępujące osłabienie, któremu towarzyszy żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, skłonność do krwawień lub encefalopatia wątrobowa, należy bezzwłocznie wykonać badania czynności wątroby. Jeżeli wystąpią zaburzenia czynności wątroby, należy przerwać podawanie azytromycyny.

Pochodne alkaloidów sporyszu i azytromycyna

U osób przyjmujących pochodne alkaloidów sporyszu jednoczesne podawanie niektórych antybiotyków makrolidowych prowadziło do wystąpienia objawów zatrucia alkaloidami sporyszu. Nie ma danych dotyczących możliwości interakcji pomiędzy pochodnymi ergotaminy i azytromycyną. Jednakże, ze względu na teoretyczną możliwość wystąpienia objawów zatrucia sporyszem nie należy podawać jednocześnie azytromycyny i pochodnych alkaloidów sporyszu (patrz punkt 4.5).

Nadkażenia

Podobnie jak podczas stosowania innych antybiotyków zaleca się obserwację pacjenta w kierunku wystąpienia objawów nadkażenia drobnoustrojami niewrażliwymi, w tym grzybami.

Podczas stosowania niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym azytromycyny, odnotowywano występowanie biegunki wywołanej przez *Clostridium difficile* (CDAD; ang. *Clostridium difficile associated diarrhoea*), od łagodnej biegunki do zapalenia okrężnicy zakończonych zgonem. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych zaburza fizjologiczną mikroflorę okrężnicy, prowadząc do nadmiernego wzrostu *C. difficile*.

C. difficile wytwarza toksyny A i B, które biorą udział w rozwoju CDAD. Nasilone wytwarzanie toksyn przez niektóre szczepy *C. difficile* powoduje zwiększenie zachorowalności i śmiertelności, ponieważ zakażenia te mogą być odporne na stosowane leki przeciwdrobnoustrojowe i konieczne może być wykonanie kolektomii. CDAD należy rozważyć u wszystkich pacjentów, u których wystąpi biegunka po zastosowaniu antybiotyku. Konieczne jest zebranie dokładnego wywiadu, ponieważ odnotowywano występowanie CDAD po upływie ponad dwóch miesięcy od podania leków przeciwbakteryjnych.

Wydłużenie odstępu QT

Podczas leczenia innymi antybiotykami makrolidowymi, w tym azytromycyną, obserwowano wydłużenie czasu repolaryzacji serca i odstępu QT, zwiększające ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca i zaburzeń typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8). W związku z tym, ponieważ następujące sytuacje mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia arytmii komorowych (w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*), co może prowadzić do zatrzymania akcji serca, należy zachować ostrożność, stosując azytromycynę u pacjentów, u których występują stany sprzyjające zaburzeniom rytmu serca (zwłaszcza u kobiet i osób w podeszłym wieku), tj. u pacjentów:

- z wrodzonym lub udokumentowanym, nabytym wydłużeniem odstępu QT;
- w trakcie leczenia innymi substancjami czynnymi, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT, takimi jak leki przeciwarytmiczne klasy IA (jak chinidyna i prokainamid) i klasy III (jak dofetylid, amiodaron i sotalol), cyzapryd i terfenadyna, leki przeciwpsychotyczne takie jak pimozyd, leki przeciwdepresyjne takie jak cytalopram oraz leki z grupy fluorochinolonów takie jak moksyflokscyna i lewoflokscyna;
- z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza hipokaliemią i hipomagnezemią;
- z istotną klinicznie bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością krążenia.

Miastenia

U pacjentów leczonych azytromycyną opisywano zaostrzenie objawów miastenii (*Myasthenia gravis*) oraz nowe przypadki zespołu miastenicznego (patrz punkt 4.8).

Zakażenia kompleksem Mycobacterium Avium (MAC) u dzieci

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności azytromycyny w profilaktyce i leczeniu zakażeń kompleksem *Mycobacterium Avium* (MAC) u dzieci.

Ciężkie zakażenia

Azytromycyna nie jest wskazana w leczeniu ciężkich zakażeń, gdy konieczne jest osiągnięcie wysokich stężeń leku we krwi w krótkim czasie.

Obszary częstego występowania oporności na działanie erytromycyny

Na obszarach częstego występowania oporności na erytromycynę należy szczególnie rozważyć możliwość wystąpienia oporności również na azytromycynę.

Oporność Streptococcus pneumoniae

Tak jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, w niektórych krajach europejskich zgłaszano wysoki odsetek (>30%) oporności *Streptococcus pneumoniae* na azytromycynę (patrz punkt 5.1). Należy wziąć to pod uwagę podczas leczenia zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae*.

Oporność Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus, najczęstszy czynnik etiologiczny zakażeń tkanek miękkich, często wykazuje oporność na azytromycynę. W związku z tym uważa się, że w przypadku leczenia takich zakażeń azytromycyną niezbędne jest wcześniejsze oznaczenie lekowrażliwości.

Zapalenie gardła/zapalenie migdałków

Azytromycyna nie jest lekiem z wyboru w leczeniu zapalenia gardła/zapalenia migdałków wywołanego przez *Streptococcus pyogenes*. W takich przypadkach oraz w zapobieganiu gorączce reumatycznej lekiem z wyboru jest penicylina.

Zapalenie zatok

Ogólnie, azytromycyna nie jest lekiem z wyboru w leczeniu zapalenia zatok.

Ostre zapalenie ucha środkowego

Ogólnie, azytromycyna nie jest lekiem z wyboru w leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego.

Zakażone rany oparzeniowe

Azytromycyna nie jest wskazana w leczeniu zakażonych ran oparzeniowych.

Zakażenia przenoszone drogą płciową

W leczeniu zakażeń przenoszonych drogą płciową należy wykluczyć możliwość współistnienia zakażenia krętkiem bladym (*Treponema pallidum*).

Zaburzenia neurologiczne i psychiczne

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

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 największe stężenia w surowicy były zmniejszone o około 25%. Pacjenci leczeni azytromycyną i lekami zobojętniającymi, nie powinni przyjmować ich jednocześnie. Azytromycynę należy podawać co najmniej godzinę przed lub 2 godziny po przyjęciu leków zobojętniających.

Cetyryzyna

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

Didanozyna (dideoksyinozyna)

W porównaniu do placebo, azytromycyna w dawce dobowej 1200 mg, podawana jednocześnie z didanozyną w dawce 400 mg na dobę 6 osobom z rozpoznaniem zakażeniem HIV nie wpłynęła na farmakokinetykę didanozyny w stanie stacjonarnym.

Digoksyna i kolchicina (substraty glikoproteiny P)

Notowano, że jednoczesne podawanie antybiotyków makrolidowych, w tym azytromycyny, z substratami glikoproteiny P takimi jak digoksyna i kolchicina, prowadzi do zwiększenia stężenia substratu glikoproteiny P w surowicy. W związku z tym, w przypadku jednoczesnego podawania azytromycyny i substratów glikoproteiny P, takich jak digoksyna, należy brać pod uwagę możliwość

zwiększenia stężenia digoksyny w surowicy. W czasie leczenia azytromycyną i po jego zakończeniu niezbędna jest kliniczna obserwacja pacjenta, a w stosownych przypadkach, oznaczanie stężenia digoksyny w surowicy.

Zydowudyna

Jednorazowe podanie azytromycyny w dawce 1000 mg oraz wielokrotne podanie dawek 600 mg lub 1200 mg miało niewielki wpływ na farmakokinetykę w osoczu oraz wydalanie z moczem zydowudyny lub jej glukuronidowych metabolitów. Jednak podawanie azytromycyny zwiększało stężenie fosforylowanej zydowudyny, klinicznie czynnego metabolitu, w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest niejasne, jednak może być ona korzystna dla pacjentów.

Azytromycyna nie wchodzi w istotne interakcje poprzez układ cytochromu P450 w wątrobie. 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.

Pochodne alkaloidów sporyszu

Ze względu na teoretyczną możliwość zatrucia sporyszem nie zaleca się jednoczesnego stosowania azytromycyny i pochodnych 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 stosowanie 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 badania hamowania aktywności reduktazy HMG-CoA). Niemniej jednak, po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o przypadkach rabdomiolizy u pacjentów otrzymujących azytromycynę razem ze statynami.

Lowastatyna

Należy unikać jednoczesnego podawania lowastatyny i azytromycyny ze względu na możliwość zwiększenia stężenia lowastatyny w osoczu, prowadzącego do rabdomiolizy.

Karbamazepina

W badaniu interakcji farmakokinetycznej u zdrowych ochotników nie wykazano żadnego istotnego wpływu jednocześnie podawanej azytromycyny na stężenie karbamazepiny lub jej aktywnego metabolitu w osoczu.

Cymetydyna

W badaniu farmakokinetycznym oceniającym wpływ na farmakokinetykę azytromycyny pojedynczej dawki cymetydyny podawanej 2 godziny przed azytromycyną, nie zaobserwowano wpływu na farmakokinetykę azytromycyny.

Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny

W badaniu interakcji farmakokinetycznej, azytromycyna nie zmieniała działania przeciwzakrzepowego warfaryny podawanej w pojedynczej dawce 15 mg zdrowym ochotnikom. Po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano przypadki nasilenia działania przeciwzakrzepowego w następstwie jednoczesnego podania azytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny. Wprawdzie nie ustalono związku przyczynowego, ale należy zwrócić uwagę na właściwą częstość kontrolowania czasu protrombinowego podczas stosowania azytromycyny u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny.

Cyklosporyna

W badaniu farmakokinetycznym z udziałem 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 wartości C_{max} i AUC₀₋₅ cyklosporyny. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie azytromycyny i cyklosporyny, należy monitorować stężenia cyklosporyny i odpowiednio zmodyfikować jej dawkę.

Efawirenz

Jednoczesne podawanie azytromycyny w pojedynczej dawce 600 mg i efawirenz 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 zmieniało farmakokinetyki flukonazolu podanego w pojedynczej dawce 800 mg. Całkowita ekspozycja na działanie azytromycyny i jej okres półtrwania nie zmieniły się podczas jednoczesnego podawania flukonazolu, jednakże obserwowano nieistotne klinicznie zmniejszenie wartości C_{max} (18%) azytromycyny.

Indynawir

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 1200 mg azytromycyny nie wywierało istotnego statystycznie wpływu na farmakokinetykę indynawiru podanego w dawce 800 mg trzy razy na dobę przez 5 dni.

Metylprednizolon

W badaniu interakcji farmakokinetycznej u zdrowych ochotników azytromycyna nie wykazała istotnego wpływu na farmakokinetykę metyloprednizolonu.

Midazolam

U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie azytromycyny w dawce 500 mg na dobę przez 3 dni nie powodowało istotnych klinicznie zmian w farmakokinetyce i farmakodynamice midazolamu podawanego w pojedynczej dawce 15 mg.

Nelfinawir

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

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. Choć neutropenia wiązała się ze stosowaniem ryfabutyny, nie ustalono związku przyczynowego z leczeniem skojarzonym z azytromycyną (patrz punkt 4.8).

Syldenafil

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

Terfenadyna

W badaniach farmakokinetycznych nie potwierdzono istnienia interakcji między azytromycyną a terfenadyną. Opisywano rzadkie przypadki, w których nie można było całkowicie wykluczyć możliwości tych interakcji, niemniej jednak nie było jednoznacznych dowodów na występowanie takich interakcji.

Teofilina

Nie ma dowodów na istnienie klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych podczas

jednoczesnego stosowania azytromycyny i teofiliny u zdrowych ochotników. Ponieważ obserwowano interakcje podczas jednoczesnego stosowania teofiliny z innymi antybiotykami makrolidowymi, zaleca się zachowanie czujności w obserwacji objawów wskazujących na zwiększenie 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.

Trimetoprym i sulfametoksazol

Podawanie trimetoprymu i sulfametoksazolu (w dawce 160 mg + 800 mg) przez 7 dni jednocześnie z azytromycyną w dawce 1200 mg w 7. dniu nie miało istotnego wpływu na maksymalne stężenia, całkowitą ekspozycję i wydalanie nerkowe trimetoprymu ani sulfametoksazolu. Stężenie azytromycyny w osoczu było porównywalne do obserwowanego 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, jednak nie obserwowano działania teratogenne (patrz punkt 5.3). Nie potwierdzono bezpieczeństwa stosowania azytromycyny w okresie ciąży. Dlatego azytromycyna może być stosowana u kobiet w ciąży wyłącznie wtedy, gdy korzyści ze stosowania przewyższają ryzyko.

Karmienie piersią

Zaobserwowano, że azytromycyna przenika do mleka kobiecego, brak jest jednak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych z udziałem kobiet karmiących piersią, które charakteryzowałyby farmakokinetykę wydzielania azytromycyny do mleka kobiecego. Zaleca się, aby niszczyć mleko odciągane w trakcie leczenia i do dwóch dni po zakończeniu stosowania azytromycyny. Po tym czasie karmienie piersią można kontynuować.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma dowodów wskazujących na to, że azytromycyna może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn przez pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane odnotowywane w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu zaznaczono kursywą. Częstość występowania pogrupowano zgodnie z następującą konwencją: 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). Działania niepożądane umieszczone w obrębie każdej kategorii określającej częstość ich występowania wymieniono w kolejności od najcięższych do najłagodniejszych.

Działania niepożądane, których związek ze stosowaniem azytromycyny jest możliwy lub prawdopodobny, w oparciu o badania kliniczne i spontaniczne zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Drożdżycy Zakażenie pochwy Drożdżakowe zakażenie jamy ustnej		Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia Neutropenia		Małopłytkowość Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego			Obrzęk naczynioruchowy Nadwrażliwość		Reakcja anafilaktyczna (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt			
Zaburzenia psychiczne			Nerwowość	Pobudzenie	Agresja Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy Bóle głowy Parestezje Zaburzenia smaku	Zmniejszona reakcja na bodźce Senność Bezsenna		Omdlenie Drgawki Nadmierna aktywność psychoruchowa Brak węchu Brak smaku Zaburzenia węchu Miastenia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia			
Zaburzenia ucha i błędnika		Głuchota	Zaburzenia słuchu Szumy uszne	Zawroty głowy	
Zaburzenia serca			Kołatanie serca		<i>Torsades de pointes</i> (patrz punkt 4.4) Arytmia (patrz punkt 4.4) w tym częstoskurcz komorowy
Zaburzenia naczyniowe					Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Ból brzucha Nudności Wzdęcia	Wymioty Niestrawność	Zapalenie błony śluzowej żołądka Zaparcia		Zapalenie trzustki Zabarwienie języka
Zaburzenia			Zapalenie	Zaburzenia	Niewydolność

wątroby i dróg żółciowych			wątroby	czynności wątroby	wątroby (patrz punkt 4.4), rzadko zakończona zgonem Piorunujące zapalenie wątroby Martwica wątroby Żółtaczka cholestatyczna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wysypka	Zespół Stevensa-Johnsona Reakcja nadwrażliwości na światło Pokrzywka	Ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP)	Toksyczna nekroliza naskórka Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Ostra niewydolność nerek Śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie zmęczenia	Ból w klatce piersiowej Obrzęk Złe samopoczucie Astenia		
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie liczby limfocytów Zwiększenie liczby eozynofiliów Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Nieprawidłowe stężenie potasu we krwi		Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG (patrz punkt 4.4)

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, PL-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 obserwowane po zastosowaniu dawek większych niż zalecane były podobne do tych, które występowały po podaniu prawidłowych dawek. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące, jeśli to konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Azytromycyna jest antybiotykiem azalidowym, należącym do grupy antybiotyków makrolidowych. Hamuje syntezę białka w komórce bakteryjnej poprzez przyłączenie do podjednostki 50S rybosomu i w konsekwencji tego zahamowanie zależnej od RNA syntezy białka.

Zależność farmakokinetyczno-farmakodynamiczna (ang. PK/PD relationship)

Dla azytromycyny głównym parametrem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym najlepiej skorelowanym ze skutecznością azytromycyny jest wartość AUC/MIC.

Mechanizm powstawania oporności

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

Całkowita oporność krzyżowa na erytromycynę, azytromycynę, inne makrolidy oraz linkozamidy występuje wśród *Streptococcus pneumoniae*, paciorkowców beta-hemolizujących z grupy A, *Enterococcus* spp. i *Staphylococcus aureus*, w tym *S. aureus* opornych na metycylinę (MRSA).

Wartości graniczne

Graniczne wartości wrażliwości (MIC, ang. minimum inhibitory concentration) azytromycyny ustalone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) są następujące:

- *Staphylococcus* spp: wrażliwe ≤ 1 mg/l; oporne > 2 mg/l;
- *Streptococcus pneumoniae*: wrażliwe $\leq 0,25$ mg/l; oporne $> 0,5$ mg/l;
- *Streptococcus* z grupy A, B, C i G: wrażliwe $\leq 0,25$ mg/l; oporne $> 0,5$ mg/l;
- *Haemophilus influenzae*: wrażliwe $\leq 0,12$ mg/l; oporne > 4 mg/l;
- *Moraxella catarrhalis*: wrażliwe $\leq 0,25$ mg/l; oporne $> 0,5$ mg/l;
- *Neisseria gonorrhoeae*: wrażliwe $\leq 0,25$ mg/l; oporne $> 0,5$ mg/l.

Wrażliwość

Rozpowszechnienie oporności nabytej może być różne w zależności od położenia geograficznego oraz zmienne w czasie dla niektórych gatunków, dlatego duże znaczenia ma korzystanie z lokalnych informacji na temat oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, w sytuacji gdy rozpowszechnienie oporności w danym regionie jest na tyle duże, że przydatność leku przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

Zwykle wrażliwe gatunki:

- Gram-dodatnie bakterie tlenowe: wrażliwe na metycylinę *Staphylococcus aureus*, wrażliwe na penicylinę *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (paciorkowce beta-hemolizujące z grupy A).
- Gram-ujemne bakterie tlenowe: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*
- Bakterie beztlenowe: *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.
- Inne drobnoustroje: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Gatunki, wśród których może wystąpić oporność nabyta:

Gram-dodatnie bakterie tlenowe: Szczepy *Streptococcus pneumoniae* pośrednio wrażliwe i odporne na penicylinę.

Gatunki o oporności wrodzonej:

- Gram-dodatnie bakterie tlenowe: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus* spp. MRSA, MRSE (gronkowce odporne na metycylinę ogólnie wykazują wrodzoną oporność na antybiotyki makrolidowe; jednak wymieniono je tutaj, ponieważ, rzadko, bywają wrażliwe na azytromycynę).
- Bakterie gram-ujemne: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp.
- Bakterie beztlenowe: grupa *Bacteroides fragilis*

W związku z oceną badań klinicznych u dzieci, nie zaleca się stosowania azytromycyny w leczeniu malarii, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z lekami zawierającymi chlorochinę lub artemizynę, ponieważ nie ustalono *non-inferiority* w porównaniu z lekami przeciwmalarycznymi zalecanymi w terapii niepowikłanej malarii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym azytromycyna szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Największe stężenie w osoczu osiągnięte jest po 2-3 godzinach od chwili doustnego przyjęcia leku (po podaniu doustnym dawki pojedynczej 500 mg C_{max} wynosiło około 0,4 µg/ml), zaś biodostępność po podaniu doustnym wynosi 37%.

Dystrybucja

Azytromycyna osiąga znacznie większe (do 50 razy większe) stężenia w tkankach niż w osoczu. Wiązanie azytromycyny z białkami osocza jest różne i zmienia się od 12% przy stężeniu 0,5 µg/ml do 52% przy stężeniu 0,05 µg/ml, w zależności od stężenia w osoczu. W stanie stacjonarym (VV_{ss}) średnia objętość dystrybucji wynosi 31,1 l/kg.

Metabolizm

Azytromycyna jest metabolizowana w wątrobie. W żółci wykryto ogółem 10 metabolitów azytromycyny, powstałych w wyniku N- i O-demetylacji, hydroksylacji deozaminy i pierścienia aglikonowego oraz rozszczepienia wiązania z kładynozą. Porównanie wyników badań z zastosowaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) oraz badań mikrobiologicznych

wskazuje, że metabolity nie odgrywają roli w aktywności mikrobiologicznej azytromycyny. Okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu jest ściśle związany z okresem półtrwania w tkankach, wynoszącym od 2 do 4 dni.

Wydalenie

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

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

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 (GFR) wynoszący 10-80 ml/min) w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością nerek (GFR >80 ml/min). U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, średnie wartości C_{max} i AUC_{0-120} zwiększały się odpowiednio o 61% i 33% w porównaniu z wartościami prawidłowymi.

Niewydolność wątroby

Brak danych dotyczących istotnych zmian w farmakokinetyce 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 zwiększone prawdopodobnie w celu kompensacji zmniejszonego klirensu wątrobowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka azytromycyny u pacjentów w podeszłym wieku była podobna do opisywanej u młodych dorosłych; jednakże u pacjentek w podeszłym wieku, pomimo zaobserwowanych u nich większych maksymalnych stężeń (zwiększonych o 30-50%), nie dochodziło do istotnej kumulacji leku.

Niemowlęta, dzieci młodsze i starsze oraz młodzież

Farmakokinetykę azytromycyny badano u dzieci w wieku od 4 miesięcy do 15 lat, którym podawano lek w postaci kapsułek, granulatu lub zawiesiny, w dawce 10 mg/kg m.c. pierwszego dnia, a następnie 5 mg/kg mc. od drugiego do piątego dnia. Stężenia maksymalne wynoszące 224 µg/l u dzieci w wieku od 7,5 miesiąca do 5 lat i 383 µg/l u dzieci w wieku od 6 do 15 lat były nieznacznie niższe niż stężenia u osób dorosłych. Wartość $t_{1/2}$ wynosząca 36 godzin u starszych dzieci mieściła się w zakresie wartości spodziewanych u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach, azytromycyna podawana w dawkach 40-krotnie przewyższających kliniczne dawki terapeutyczne powodowała odwracalną fosfolipidozę (zasadniczo bez występujących w następstwie objawów toksyczności). Nie zaobserwowano objawów toksyczności, gdy azytromycyna była podawana zgodnie z zaleceniami.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono długookresowych badań na zwierzętach mających na celu ocenę działania rakotwórczego, ponieważ lek jest wskazany jedynie do krótkotrwałego leczenia i nie było objawów wskazujących na działanie rakotwórcze.

Genotoksyczność

W badaniach na modelach testowych *in vivo* i *in vitro* nie wykazano zdolności wywoływania mutacji genowych i chromosomowych.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

W badaniach embriotoksyczności azytromycyny u myszy i szczurów nie stwierdzono działania teratogennego. U szczurów podawanie azytromycyny w dawce 100 do 200 mg/kg mc. na dobę powodowało niewielkie opóźnienie kostnienia u płodów oraz zwiększenie masy ciała u matek. W badaniach na szczurach, dotyczących okresu okołoporodowego i pourodzeniowego, obserwowano niewielkie opóźnienie rozwoju fizycznego i rozwoju odruchów w wyniku podawania azytromycyny w dawce 50 mg/kg mc. na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna typ 101
Krzemionka koloidalna bezwodna (E 551)
Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy
Sodu laurylosiarczan
Dibutylu sebacynian
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Celuloza mikrokrystaliczna typ 200
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Aromat jabłkowy [zawierający jako główne składniki maltodekstrynę, gumę arabską, triacetynę, naturalne substancje smakowe]
Sukraloza (E 955)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium

Wielkości opakowań:

Macromax, 20 mg: 9, 12 lub 15 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

Macromax, 100 mg: 3 lub 6 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Macromax, 20 mg: pozwolenie nr 22743

Macromax, 100 mg: pozwolenie nr 22744

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

Macromax, 20 mg:
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15/10/2015

Macromax, 100 mg:
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15/10/2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.07.2019