

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azithromycin Actavis, 250 mg, tabletki powlekane  
Azithromycin Actavis, 500 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Azithromycin Actavis 250 mg, tabletki powlekane zawierają 250 mg azytromycyny (*Azithromycinum*) (w postaci azytromycyny dwuwodnej).

Azithromycin Actavis 500 mg, tabletki powlekane zawierają 500 mg azytromycyny (*Azithromycinum*) (w postaci azytromycyny dwuwodnej).

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

250 mg: każda tabletki powlekana zawiera 60 mg laktozy bezwodnej.

500 mg: każda tabletki powlekana zawiera 120 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

250 mg: owalne tabletki powlekane w kolorze białym lub prawie białym, obustronnie wypukłe, o wymiarach 6,7 mm x 13,5 mm, oznakowane „250” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

500 mg: owalne tabletki powlekane w kolorze białym lub prawie białym, obustronnie wypukłe, o wymiarach 9,7 mm x 17,9 mm, oznakowane „500” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Azytromycyna jest wskazana w leczeniu następujących zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- ostre zapalenie zatok (właściwie rozpoznane)
- ostre zapalenie ucha środkowego (właściwie rozpoznane)
- zapalenie gardła, zapalenie migdałków
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane)
- lekkie do umiarkowanie ciężkiego pozaszpitalne zapalenie płuc
- lekkie do umiarkowanie ciężkich zakażenia skóry i tkanek miękkich, np. zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej, róża
- niepowikłane zakażenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez *Chlamydia trachomatis*.

Należy uwzględnić oficjalne miejscowe wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Azithromycin Actavis powinien być podawany jako pojedyncza dawka dobową. Czas trwania leczenia dla poszczególnych chorób infekcyjnych podano poniżej.

Tabletki powlekane można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Tabletki należy przyjmować, popijając połową szklanki wody.

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

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

W przypadku niepowikłanego zakażenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołanego przez *Chlamydia trachomatis* dawka wynosi 1000 mg jako pojedyncza dawka doustna.

*Dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 45 kg*

Azithromycin Actavis, tabletki powlekane nie jest właściwy do stosowania u pacjentów o masie ciała poniżej 45 kg. Dla tej grupy pacjentów dostępne są inne postacie farmaceutyczne.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Pacjentom w podeszłym wieku mogą być podawane te same dawki jak pacjentom dorosłym. Ponieważ pacjenci w podeszłym wieku mogą stanowić grupę pacjentów z ryzykiem wystąpienia arytmii, zaleca się szczególną ostrożność z powodu możliwości wystąpienia zaburzeń rytmu serca i częstoskurczu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4).

*Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek*

Dostosowanie dawkowania nie jest wymagane u pacjentów z lekkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (GFR 10-80 ml/min) (patrz punkt 4.4).

*Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby*

Dostosowanie dawkowania nie jest wymagane u pacjentów z lekkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

### **4.3. Przeciwwskazania**

Stosowanie produktu jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością 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**

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

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

W przypadku objawów przedmiotowych i podmiotowych zaburzeń czynności wątroby, takich jak szybki rozwój astenii z występującą żółtaczką, ciemnym zabarwieniem moczu, skłonnością do krwawień lub encefalopatią wątrobową, należy niezwłocznie wykonać badania czynności wątroby. W przypadku wystąpienia zaburzeń czynności wątroby, należy przerwać podawanie azytromycyny.

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

#### *Nadkażenia*

Jak w przypadku każdego antybiotyku, zaleca się, aby zwrócić uwagę na objawy nadkażenia niewrażliwymi drobnoustrojami, takimi jak grzyby. Nadkażenie może wymagać przerwania leczenia azytromycyną i wdrożenia odpowiedniego postępowania.

W związku ze stosowaniem prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym azytromycyny obserwowano biegunkę o etiologii *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile* associated diarrhoea) i ciężkości od lekkiej biegunki do zapalenia okrężnicy zakończonych zgonem. Stosowanie produktów przeciwbakteryjnych zaburza prawidłową florę jelita i prowadzi do nadmiernego wzrostu *Clostridium difficile*.

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

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

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

- z wrodzonym lub udokumentowanym wydłużeniem odstępu QT
- przyjmujących aktualnie leki zawierające inne substancje czynne wydłużające odstęp QT, takie jak leki przeciwarytmiczne klasy IA (chinidyna i prokainamid) i klasy III (dofetylid, amodiaron i sotalol), cyzapryd i terfenadynę; leki przeciwpsychotyczne takie jak pimozyd; leki przeciwdepresyjne takie jak cytalopram; fluorochinolony takie jak moksyflokscyna i lewoflokscyna
- z zaburzeniami elektrolitowymi, szczególnie z hipokaliemią lub hipomagnezemią
- z istotną klinicznie bradykardią, arytmia lub ciężką niewydolnością serca.

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

Bezpieczeństwo i skuteczność w zapobieganiu lub leczeniu zakażenia kompleksem *Mycobacterium avium* (MAC) u dzieci nie zostały ustalone.

#### Przed przepisaniem azytromycyny należy wziąć pod uwagę

Azithromycin Actavis nie jest przeznaczony do leczenia ciężkich zakażeń, kiedy konieczne jest szybkie uzyskanie dużych stężeń we krwi.

Przy wyborze azytromycyny w leczeniu danego pacjenta należy wziąć pod uwagę zasadność stosowania antybiotyku makrolidowego, w oparciu o właściwą diagnozę, w celu upewnienia się co do bakteryjnego źródła zakażenia w zakresie zatwierdzonych wskazań i rozpowszechnienia oporności na azytromycynę lub inne makrolidy.

Na obszarach, na których oporność na erytromycynę A występuje bardzo często, szczególnie istotne jest uwzględnienie stopniowych zmian wrażliwości na azytromycynę i inne antybiotyki.

W niektórych krajach europejskich notowano duży odsetek szczepów *Streptococcus pneumoniae* opornych na azytromycynę (patrz punkt 5.1). Należy wziąć to pod uwagę podczas leczenia zakażeń wywołanych przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*.

Stosowanie azytromycyny w leczeniu bakteryjnego zapalenia gardła jest zalecane tylko w przypadkach, gdy niemożliwe jest zastosowanie antybiotyków beta-laktamowych, jako leków pierwszego rzutu.

#### *Zakażenia skóry i tkanek miękkich*

Zakażenia tkanek miękkich są najczęściej wywołane przez *Staphylococcus aureus*, które są często odporne na azytromycynę. Dlatego ważne jest przeprowadzenie badania wrażliwości, jako warunek leczenia zakażeń tkanek miękkich azytromycyną.

#### *Zakażone rany oparzeniowe*

Azytromycyna nie jest wskazana w leczeniu zakażonych ran oparzeniowych.

#### *Choroby przenoszone drogą płciową*

W przypadku chorób przenoszonych drogą płciową, należy wykluczyć jednoczesne zakażenie przez *T. pallidum*.

#### *Zaburzenia neurologiczne lub choroby psychiczne*

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

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

### **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### *Leki zobojętniające kwas solny*

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

#### *Cetyryzyna*

U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie przez 5 dni azytromycyny z cetyryzyną w dawce 20 mg nie doprowadziło w stanie równowagi do interakcji farmakokinetycznej ani do istotnych zmian odstępu QT.

#### *Didanozyna (dideoksyinozyna)*

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

#### *Digoksyna (substraty glikoproteiny P)*

Jednoczesne podawanie antybiotyków makrolidowych, w tym azytromycyny, z substratami glikoproteiny P takimi jak digoksyna, powoduje zwiększenie stężeń substratu glikoproteiny P w surowicy. Dlatego też,

jeżeli azytromycyna i substraty glikoproteiny P, takie jak digoksyna są stosowane jednocześnie, należy rozważyć możliwość wzrostu stężeń substratu w surowicy.

#### *Zydowudyna*

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

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

#### *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.

#### *Astemizol, alfentanyl*

Brak danych odnośnie interakcji z astemizolem lub alfentanylem. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów z azytromycyną, ponieważ opisywano silniejsze działanie w skojarzeniu z erytromycyną z grupy antybiotyków makrolidowych.

#### *Atorwastatyna*

Jednoczesne podawanie atorwastatyny (w dawce 10 mg na dobę) i azytromycyny (w dawce 500 mg na dobę) nie prowadziło do zmiany stężenia atorwastatyny w osoczu (na podstawie próby zahamowania reduktazy HMG-CoA). Nie mniej jednak, po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o przypadkach rabdomiolizy u pacjentów otrzymujących azytromycynę razem ze statynami.

#### *Karbamazepina*

W badaniu interakcji farmakokinetycznej u zdrowych ochotników nie obserwowano żadnego istotnego wpływu na stężenia karbamazepiny lub jej aktywnego metabolitu w osoczu podczas jednoczesnego stosowania azytromycyny.

#### *Cyzapryd*

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

#### *Cymetydyna*

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

#### *Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny*

W badaniu interakcji farmakokinetycznych, podawanie azytromycyny nie powodowało zmiany działania przeciwzakrzepowego warfaryny zastosowanej w pojedynczej dawce 15 mg u zdrowych ochotników. Po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano przypadki nasilenia działania przeciwzakrzepowego po jednoczesnym podaniu azytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny. Chociaż nie ustalono związku przyczynowego tego zjawiska, należy zwrócić uwagę

na właściwą częstość kontrolnych oznaczeń czasu protrombinowego podczas stosowania azytromycyny u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny.

#### *Cyklosporyna*

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

#### *Efawirenz*

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

#### *Flukonazol*

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 1200 mg azytromycyny nie wpłynęło na parametry farmakokinetyczne pojedynczej dawki 800 mg flukonazolu. Całkowite narażenie na działanie azytromycyny i jej okres półtrwania nie zmieniały się podczas jednoczesnego podawania flukonazolu, jednakże obserwowano nie mające znaczenia klinicznego zmniejszenie wartości  $C_{max}$  (18%).

#### *Indynawir*

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

#### *Metyloprednizolon*

W badaniach interakcji farmakokinetycznych u zdrowych ochotników, azytromycyna nie wykazała istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne metyloprednizolonu.

#### *Midazolam*

U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie azytromycyny w dawce 500 mg na dobę przez 3 dni nie wywarło istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne midazolamu podawanego w pojedynczej dawce 15 mg.

#### *Nelfinawir*

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

#### *Ryfabutyna*

Jednoczesne stosowanie azytromycyny i ryfabutyny nie miało wpływu na stężenia w osoczu żadnej z tych substancji czynnych.

U pacjentów, u których zastosowano jednoczesne leczenie azytromycyną i ryfabutyną obserwowano neutropenię. Chociaż występowanie neutropenii związane ze stosowaniem ryfabutyny, nie potwierdzono związku przyczynowego z jednoczesnym stosowaniem obu produktów (patrz punkt 4.8).

#### *Syldenafil*

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

#### *Terfenadyna*

W badaniach farmakokinetycznych nie uzyskano dowodów istnienia interakcji pomiędzy azytromycyną a terfenadyną. Opisywano rzadkie przypadki, w których nie można było całkowicie wykluczyć możliwości

interakcji obu produktów; nie mniej jednak brak jednoznacznych dowodów na występowanie takich interakcji.

#### *Teofilina*

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

#### *Triazolam*

W badaniu z udziałem 14 zdrowych ochotników jednoczesne podawanie azytromycyny w dawce 500 mg w 1. dniu i 250 mg w 2. dniu oraz triazolamu w dawce 0,125 mg w 2. dniu nie wywarło istotnego wpływu na którykolwiek z parametrów farmakokinetycznych triazolamu, w porównaniu do triazolamu podawanego z placebo.

#### *Trimetoprym i sulfametoksazol*

Jednoczesne stosowanie trimetoprymu i sulfametoksazolu (w dawce 160 mg i 800 mg) przez 7 dni jednocześnie z azytromycyną w dawce 1200 mg w 7. dniu nie miało wpływu na jej maksymalne stężenia, całkowite nażenie na działanie leku i wydalanie nerkowe trimetoprymu 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 dotyczących wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazano, że azytromycyna przenika przez łożysko, ale nie obserwowano działania teratogennego (patrz punkt 5.3). Bezpieczeństwo azytromycyny w odniesieniu do stosowania substancji czynnej u kobiet w ciąży nie zostało określone. Dlatego też produkt Azithromycin Actavis powinien być stosowany podczas ciąży, tylko jeśli korzyści ze stosowania przewyższają ryzyko.

#### *Karmienie piersią*

Odnotowano informację, że azytromycyna przenika do mleka ludzkiego, ale brak jest odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych z udziałem matek karmiących, które charakteryzowałyby farmakokinetyki wydzielania azytromycyny do mleka matek karmiących. Ponieważ nie wiadomo, czy azytromycyna może mieć negatywny wpływ na dziecko karmione piersią, należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia azytromycyną. U karmionych piersią niemowląt poza biegunką może wystąpić grzybicze zapalenie błony śluzowej jak również uczulenie. Zaleca się, aby pozbywać się mleka podczas leczenia oraz do dwóch dni po zakończeniu leczenia azytromycyną. Następnie karmienie piersią można kontynuować.

#### *Płodność*

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

### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem azytromycyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednakże podczas wykonywania powyższych czynności należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia takich działań niepożądanych, jak zawroty głowy i drgawki.

### **4.8. Działania niepożądane**

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane stwierdzone w trakcie badań klinicznych i obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu zaznaczono kursywą. Częstość występowania pogrupowano według następującej klasyfikacji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

<b>Bardzo często</b> $\geq 1/10$	<b>Często</b> $\geq 1/100$ do $< 1/10$	<b>Niezbyt często</b> $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$	<b>Rzadko</b> $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$	<b>Bardzo rzadko</b> $< 10\ 000$	<b>Nieznana</b> Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>					
		Kandydoza, kandydoza jamy ustnej, zakażenia pochwy, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze, zakażenie bakteryjne, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zaburzenie oddychania, zapalenie błony śluzowej nosa			Rzekomobloniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>					
		Leukopenia, neutropenia, eozynofilia			Małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>					
		Obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość			Reakcja anafilaktyczna (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>					
	Jadłowstręt				
<b>Zaburzenia psychiczne</b>					
		Nerwowość, bezsenność	Pobudzenie, depersonalizacja		Zachowania agresywne, lęk, delirium, omamy



<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>					
	Zawroty głowy, ból głowy, parestezje, zaburzenia smaku	Niedoczulica, senność			Omdlenia, drgawki, nadaktywność psychomotoryczna, zanik węchu, zanik smaku, zaburzenia węchu, miastenia (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia oka</b>					
	Zaburzenia widzenia				
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>					
	Głuchota	Zaburzenia ucha, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, Zaburzenia słuchu, szumy uszne			
<b>Zaburzenia serca</b>					
		Kołatanie serca			Torsades de pointes (patrz punkt 4.4), zaburzenia rytmu serca (patrz punkt 4.4) w tym tachykardia komorowa. Wydłużony odstęp QT w badaniu EKG (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>					
		Uderzenia gorąca			Niedociśnienie
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>					
		Duszność, krwawienie z nosa			
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					
Biegunka, ból brzucha, nudności, wzdęcia brzucha	Wymioty, objawy dyspeptyczne	Zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcie, zaburzenia połykania, wzdęcia, suchość w jamie ustnej, odbijanie, owrzodzenie w jamie ustnej, nadmierne wydzielanie			Zapalenie trzustki, przebarwienia języka i zębów

		śliny			
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>					
		Zapalenie wątroby	Zaburzenia czynności wątroby, żółtaczką cholestatyczną		Niewydolność wątroby (która rzadko może powodować zgon) (patrz punkt 4.4), piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					
	Wysypka, świąd	Zespół Stevensa-Johnsona, nadwrażliwość na światło, pokrzywka, zapalenie skóry, suchość skóry, nadmierne pocenie się	Reakcje alergiczne w tym obrzęk naczynioruchowy		Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>					
	Bóle stawów	Zapalenie kości i stawów, ból mięśni, ból pleców, ból szyi			
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>					
		Trudności w oddawaniu moczu, ból nerki	Ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek		
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>					
		Krwotok maciczny, zaburzenia jąder			
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>					
	Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, gorączka, ból obwodowy, obrzęk, złe samopoczucie, osłabienie			
<b>Badania diagnostyczne</b>					
	Zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych, zmniejszenie stężenia dwuwęglanów we	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększenie			

	krwi, zwiększenie liczby bazofili, zwiększenie liczby monocytów, zwiększenie liczby neutrofilii	stężenia mocznika we krwi, zwiększenie kreatyniny we krwi, nieprawidłowe stężenie potasu we krwi, zwiększenie fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia chlorków, zwiększenie stężenia glukozy, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie hematokrytu, zwiększenie stężenia dwuwęglanów, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi			
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>					
		Powikłania po zabiegach			

Działania niepożądane, prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z profilaktyką i leczeniem zakażenia kompleksem *Mycobacterium Avium*, oparte na danych z badań klinicznych i doświadczeniach po wprowadzeniu do obrotu. Te działania niepożądane różnią od tych raportowanych po podaniu postaci o natychmiastowym uwalnianiu lub o przedłużonym uwalnianiu rodzajem lub częstością występowania.

Klasyfikacja organów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Jadłowstręt	Często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Zawroty głowy, ból głowy, parestezja, zaburzenia smaku	Często
	Niedoczulica	Niezbyt często
<b>Zaburzenia oka</b>	Zaburzenia widzenia	Często
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Głuchota	Często
	Zaburzenie słuchu, szumy uszne	Niezbyt często
<b>Zaburzenia serca</b>	Palpitacje	Niezbyt często
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Biegunka, ból brzucha, nudności, wzdęcia, dyskomfort w jamie brzusznej, luźne stolce	Bardzo często
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Zapalenie wątroby	Niezbyt często
<b>Zaburzenia skóry i tkanki</b>	Wysypka, świąd	Często

<b>podskórnej</b>	Zespół Stevensa-Johnsona reakcje nadwrażliwości na światło	Niezbyt często
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Bóle stawów	Często
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Zmęczenie	Często
	Oslabienie, złe samopoczucie	Niezbyt często

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: [adr@urpl.gov.pl](mailto:adr@urpl.gov.pl).

#### **4.9. Przedawkowanie**

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

##### *Objawy*

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

##### *Leczenie*

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

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

Azytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym, należącym do grupy azalidów. Jej cząsteczka jest skonstruowana poprzez dodanie atomu azotu do pierścienia laktonowego erytromycyny A. Chemiczna nazwa azytromycyny to 9-deoksy-9a-aza-9a-metylo-9a-homoerytromycyna A. Masa cząsteczkowa wynosi 749,0.

##### *Mechanizm działania*

Azytromycyna jest azalidem z podgrupy antybiotyków makrolidowych. Wiążąc się z podjednostką rybosomu 50s, azytromycyna blokuje translokację łańcuchów peptydowych z jednej strony rybosomu na drugą. W konsekwencji zapobiega syntezie białek zależnych od RNA u drobnoustrojów wrażliwych.

##### *Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne PK/PD*

Dla azytromycyny głównym parametrem zależności PK/PD najlepiej korelującym ze skutecznością azytromycyny jest wartość AUC/MIC.

##### *Mechanizm powstawania oporności*

Oporność na azytromycynę może być wrodzona lub nabyta. Występują trzy główne mechanizmy

oporności u bakterii: zmiana miejsca docelowego działania, zmiana w transporcie antybiotyku oraz modyfikacja antybiotyku.

Całkowita oporność krzyżowa na erytromycynę, azytromycynę, inne makrolidy oraz linkozamidy występuje pomiędzy *Streptococcus pneumoniae*, paciorkowcami beta-hemolizującymi z grupy A, *Enterococcus faecalis* i *Staphylococcus aureus*, w tym metycylinooporny *S. aureus* (MRSA).

### Wartości graniczne

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

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

### Wrażliwość

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

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

Tabela wrażliwości

Zwykle wrażliwe gatunki
<b>Gram-ujemne bakterie tlenowe</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
Inne drobnoustroje
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Legionella pneumophila</i>

<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumonia*</i>
<b>Gatunki, dla których nabyta oporność może być problemem</b>
Gram-dodatnie bakterie tlenowe <i>Staphylococcus aureus*</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae*</i> <i>Streptococcus pyogenes*</i> Inne drobnoustroje <i>Ureaplasma urealyticum</i>
<b>Bakterie odporne</b>
Gram-dodatnie bakterie tlenowe <i>Staphylococcus aureus</i> – szczepy odporne na metycylinę i erytromycynę <i>Streptococcus pneumoniae</i> – szczepy odporne na penicylinę Gram-ujemne bakterie tlenowe  <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp.  Gram-ujemne bakterie beztlenowe <i>Bacteroides fragilis</i> - grupa

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

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

Doustnie przyjmowana azytromycyna przenika do tkanek organizmu.

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

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

W badaniach przeprowadzonych *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że azytromycyna gromadzi się w fagocytach. Uwalnianie azytromycyny jest stymulowane przez proces aktywnej fagocytozy. W modelach zwierzęcych proces ten wydaje się przyczyniać do kumulowania się azytromycyny w tkankach. Wiązanie się azytromycyny z białkami osocza jest zmienne, zależnie od stężenia w surowicy, i waha się od 52% przy stężeniu 0,05 µg/ml do 18% przy stężeniu 0,5 µg/ml.

#### *Eliminacja*

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

Około 12% podanej dożylnie dawki azytromycyny wydalą się z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 3 dni; większość przez pierwsze 24 godziny. Po 2 dniach od zakończenia 5-dniowego leczenia azytromycyną jej stężenie w żółci pacjentów wynosiło do 237 µg/ml. W żółci wykryto także dziesięć metabolitów (powstałych przez N- i O-demetylację, hydroksylację deozaminy i pierścieni aglikonowych oraz poprzez rozszczepianie koniugatów kładynozowych). Wyniki badań świadczą o tym, że metabolity te nie mają znaczenia dla przeciwbakteryjnego działania azytromycyny.

#### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

##### *Niewydolność nerek*

Po podaniu azytromycyny w jednorazowej dawce doustnej 1 g, wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{0-120}$  zwiększały się odpowiednio o 5,1% oraz 4,2% u pacjentów z lekkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) wynosi 10-80 ml/min) w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością nerek (współczynnik przesączania >80 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 pacjentek w podeszłym wieku, u których maksymalne stężenia były większe (zwiększone o 30-50%), nie dochodziło do kumulacji leku.

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

##### *Niemowlęta, dzieci młodsze i starsze oraz młodzież*

Farmakokinetykę azytromycyny badano u dzieci w wieku od 4 miesięcy do 15 lat, 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  $C_{max}$ , 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 azytromycyna stosowana w dawkach 40-krotnie przekraczających kliniczne dawki terapeutyczne, stwierdzono, iż powodowała ona przemijającą fosfolipidozę, generalnie

bez zauważalnych w następstwie objawów toksyczności. Nie stwierdzono objawów toksyczności u pacjentów, u których azytromycyna jest stosowana zgodnie z zaleceniami.

W badaniach elektrofizjologicznych wykazano, że azytromycyna wydłuża odstęp QT.

#### *Działanie rakotwórcze*

Nie przeprowadzono długoterminowych badań u zwierząt w celu oceny działania rakotwórczego.

#### *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 płodu oraz przybieranie masy ciała u matek. W badaniach na szczurach, dotyczących okresu okołoporodowego i pourodzeniowego, obserwowano łagodne opóźnienie w rozwoju fizycznym i ruchowym po podaniu azytromycyny w dawce 50 mg/kg mc. na dobę.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana

Poloksamer 188

Powidon K 29/32

Talk

Laktoza bezwodna

Otoczka:

Hypromeloza 3cP

Hydroksypropyloceluloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Hypromeloza 50cP

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Blistry PVC/Aluminium: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Blistry OPA/PVC/Aluminium/Aluminium: brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.



## **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/Aluminium: 4 lub 6 tabletek powlekanych (250 mg)

Blistry PVC/Aluminium: 2 lub 3 tabletki powlekane (500 mg)

Blistry OPA/PVC/Aluminium/Aluminium: 4 lub 6 tabletek powlekanych (250 mg)

Blistry OPA/PVC/Aluminium/Aluminium: 2 lub 3 tabletki powlekane (500 mg)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

250 mg: 21052

500 mg: 21053

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.03.2013

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

Lipiec 2013