

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Canbiox, 500 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg azytromycyny (*Azithromycinum*) w postaci azytromycyny dwuwodnej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna. Każda tabletki powlekana zawiera 8,16 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym oznakowaniem „APO” po jednej stronie tabletki i „AZ500” po drugiej.

### 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Canbiox jest wskazany do stosowania w następujących zakażeniach bakteryjnych, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę (patrz punkt 4.4 i 5.1):

- zakażenia dolnych dróg oddechowych: ostre zapalenie oskrzeli oraz lekkie lub umiarkowanie ciężkie zapalenie płuc;
- zakażenia górnych dróg oddechowych: zapalenie zatok, zapalenie gardła i migdałków podniebiennych;
- ostre zapalenie ucha środkowego;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich o nasileniu lekkim lub umiarkowanym, np. zapalenie grudek chłonnych mieszków włosowych, zapalenie tkanki podskórnej, róża;
- niepowikłane zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez *Chlamydia trachomatis*.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

Canbiox nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu empirycznym zakażeń, w których co najmniej 10% wyizolowanych szczepów jest opornych na ten produkt leczniczy (patrz punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki powlekane Canbiox należy podawać raz na dobę. Tabletki należy połykać w całości, z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Poniżej podano czas leczenia w różnych zakażeniach.

*Dzieci i młodzież o masie ciała większej niż 45 kg oraz dorośli, w tym pacjenci w podeszłym wieku*  
Całkowita dawka azytromycyny wynosi 1500 mg i podaje się ją w dawkach podzielonych w ciągu 3 dni (500 mg raz na dobę).

Alternatywnie dawkę można podawać w dawkach podzielonych w ciągu 5 dni (pierwszego dnia 500 mg w pojedynczej dawce, a następnie 250 mg raz na dobę).

W niepowikłanych zakażeniach cewki moczowej i szyjki macicy, wywołanych przez *Chlamydia trachomatis*, podaje się doustnie pojedynczą dawkę 1000 mg.

*Dzieci i młodzież o masie ciała mniejszej niż 45 kg*

W tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania tabletek. Można zastosować inne postaci farmaceutyczne azytromycyny, takie jak zawiesiny.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku stosuje się takie samo dawkowanie, jak u pozostałych dorosłych pacjentów. Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku mogą występować stany sprzyjające powstawaniu arytmii, zaleca się szczególną ostrożność z uwagi na możliwość wywołania zaburzeń rytmu serca i częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci z niewydolnością nerek*

U pacjentów z niewydolnością nerek o nasileniu lekkim lub umiarkowanym (współczynnik przesączania kłębuszkowego GFR = 10-80 ml/min) nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci z niewydolnością wątroby*

U pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu lekkim lub umiarkowanym nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.4).

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie azytromycyny jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na azytromycynę, erytromycynę, którykolwiek antybiotyk makrolidowy lub ketolidowy, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

*Reakcje alergiczne*

Tak jak w przypadku erytromycyny i innych makrolidów, rzadko zgłaszano reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksję (rzadko zakończone zgonem). Niektóre z tych reakcji na azytromycynę powodowały nawrót objawów i konieczność dłuższej obserwacji i leczenia.

*Niewydolność nerek*

U pacjentów z niewydolnością nerek o nasileniu lekkim lub umiarkowanym (współczynnik przesączania kłębuszkowego GFR = 10-80 ml/min) nie jest konieczna modyfikacja dawki.

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

*Niewydolność wątroby*

Ponieważ wątroba jest głównym miejscem eliminacji azytromycyny, stosując azytromycynę należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężką chorobą wątroby. Podczas stosowania azytromycyny odnotowano przypadki piorunującego zapalenia wątroby, prowadzące do zagrażającej życiu

niewydolności wątroby (patrz punkt 4.8). U niektórych pacjentów mogła przedtem występować choroba wątroby lub mogli stosować inne leki hepatotoksyczne.

Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń czynności wątroby, takie jak gwałtownie rozwijające się osłabienie, z jednoczesną żółtaczką, ciemnym zabarwieniem moczu, skłonnością do krwawień lub encefalopatią wątrobową, należy natychmiast zalecić badanie czynności wątroby. Jeśli występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby, należy przerwać leczenie azytromycyną.

#### *Alkaloidy sporyszu i Canbiox, tabletki powlekane*

Jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu i antybiotyków makrolidowych może przyspieszyć wystąpienie objawów zatrucia sporyszem. Brak danych dotyczących interakcji pomiędzy sporyszem i azytromycyną. Jednak ze względu na teoretyczną możliwość zatrucia sporyszem, nie należy jednocześnie stosować azytromycyny i alkaloidów sporyszu (patrz punkt 4.5).

#### *Biegunka spowodowana bakteriami Clostridium difficile*

Po zastosowaniu prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych, w tym azytromycyny, notowano występowanie biegunki spowodowanej bakteriami *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile* associated diarrhea), a jej przebieg może być różny – od lekkiej biegunki do zapalenia okrężnicy zakończonych zgonem. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych zmienia prawidłową florę bakteryjną okrężnicy, powodując nadmierny wzrost *C. difficile*.

Bakterie *C. difficile* wytwarzają toksyny A i B, które przyczyniają się do rozwoju CDAD. Szczepy *C. difficile* wytwarzające hipertoksyny powodują zwiększoną chorobowość i śmiertelność, ponieważ zakażenia nimi spowodowane są odporne na leczenie przeciwbakteryjne i może być konieczne usunięcie okrężnicy. Dlatego u każdego pacjenta z biegunką poantybiotykową, należy uwzględnić możliwość CDAD. Konieczne jest zebranie starannego wywiadu, ponieważ wykazano, że CDAD może wystąpić nawet ponad dwa miesiące od zakończenia podawania leków przeciwbakteryjnych.

#### *Wydłużenie odstępu QT*

Podczas leczenia azytromycyną i innymi makrolidami obserwowano wydłużenie czasu repolaryzacji serca i odstępu QT, co nasila ryzyko zaburzeń rytmu serca i częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8). Ponieważ objawy te mogą prowadzić do zatrzymania akcji serca, należy zachować ostrożność stosując azytromycynę u pacjentów, u których występują stany sprzyjające powstawaniu arytmii (zwłaszcza u kobiet i pacjentów w podeszłym wieku). Są to pacjenci:

- z wrodzonym lub potwierdzonym w badaniach wydłużeniem odstępu QT;
- leczeni innymi substancjami czynnymi powodującymi wydłużenie odstępu QT, takimi jak: leki przeciwarytmiczne klasy IA (chinidyna i prokainamid) oraz klasy III (dofetylid, amiodaron i sotalol), cyzapryd, terfenadyna, leki przeciwpyschotyczne (np. pimozyd), leki przeciwdepresyjne (np. cytalopram) oraz fluorochinolony (np. moksyflokscyna i lewoflokscyna);
- z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza z hipokaliemią i hipomagnezemią;
- z istotną klinicznie bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością serca.

#### *Miastenia*

U pacjentów leczonych azytromycyną obserwowano zaostrzenie objawów miastenii, a także nawroty zespołu miastenicznego (patrz punkt 4.8).

#### *Leczenie zakażeń wywołanych przez kompleks Mycobacterium avium u dzieci*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności azytromycyny w leczeniu zakażeń wywołanych przez kompleks *Mycobacterium avium* i zapobieganiu im.

#### *Zapalenie gardła i migdałków podniebiennych*

Azytromycyna nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia gardła i migdałków podniebiennych, wywołanego przez *Streptococcus pyogenes*. W leczeniu tych zakażeń oraz w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej lekiem pierwszego wyboru jest penicylina.

#### *Ostre zapalenie ucha środkowego*

Często azytromycyna nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia ucha środkowego.

#### *Zapalenie zatok*

Często azytromycyna nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia zatok.

#### *Zakażenia ran pooperacyjnych*

Azytromycyna nie jest wskazana w leczeniu zakażonych ran pooperacyjnych.

#### *Choroby przenoszone drogą płciową*

W leczeniu chorób przenoszonych drogą płciową należy upewnić się, że nie współistnieje zakażenie *Treponema pallidum*.

#### *Zakażenia pneumokokami*

Tak jak w przypadku innych makrolidów, odnotowano wysoce odporne szczepy *Streptococcus pneumoniae* (>30%) na azytromycynę w niektórych krajach europejskich (patrz punkt 5.1). Należy wziąć to pod uwagę podczas leczenia zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*.

Z powodu występowania oporności krzyżowej na antybiotyki z grupy makrolidów jest szczególnie istotne, aby na obszarach gdzie częściej stwierdza się oporność na azytromycynę, wziąć pod uwagę możliwość rozwoju wrażliwości na azytromycynę i inne antybiotyki (patrz punkt 5.1).

#### *Nadkażenia*

Należy zwrócić uwagę na możliwe objawy nadkażenia niewrażliwymi drobnoustrojami, takimi jak grzyby. Jeśli wystąpi nadkażenie, może być konieczne przerwanie leczenia azytromycyną i wdrożenia odpowiedniego postępowania.

#### *Zaburzenia neurologiczne lub choroby psychiczne*

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

#### *Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy*

Podczas stosowania antybiotyków makrolidowych notowano występowanie rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy. Takie rozpoznanie należy wziąć pod uwagę u pacjentów, u których po rozpoczęciu leczenia azytromycyną wystąpiła biegunka. Jeśli u pacjenta wystąpi rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem azytromycyny, przeciwwskazane jest podawanie produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit.

#### *Stosowanie długotrwałe*

Brak doświadczenia dotyczącego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności azytromycyny podawanej długotrwałe w wymienionych wskazaniach. Jeśli zakażenie szybko nawraca, należy rozważyć leczenie innym antybiotykiem.

#### *Ciężkie zakażenia*

Azytromycyna w postaci tabletek powlekanych nie jest odpowiednia w leczeniu ciężkich zakażeń, kiedy konieczne jest szybkie uzyskanie dużych stężeń antybiotyku we krwi.

### *Laktoza*

Nie należy stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy.

### *Nadwrażliwość*

Podobnie jak w przypadku erytromycyny i innych makrolidów, rzadko notowano występowanie ciężkich reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego i anafilaksji (rzadko zakończonych zgonem), reakcji skórnych, w tym ostrej uogólnionej osutki kropkowej (ang. AGEP), zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. TEN) (rzadko zakończonych zgonem) i wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS). Podczas niektórych z tych reakcji na azytromycynę 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 wystąpić nawrót objawów alergicznych.

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

### *Produkty lecznicze zobojętniające sok żołądkowy*

W badaniach farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania azytromycyny i produktów zobojętniających nie obserwowano zmian w biodostępności azytromycyny, natomiast o około 25% zmniejszało się maksymalne stężenie azytromycyny w osoczu. U pacjentów, którzy przyjmują zarówno azytromycynę, jak i leki zobojętniające sok żołądkowy, nie należy ich podawać jednocześnie. Azytromycynę należy przyjmować przynajmniej 1 godzinę przed przyjęciem lub 2 godziny po zażyciu produktów zobojętniających.

### *Cetyryzyna*

U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie przez 5 dni azytromycyny z cetyryzyną w dawce 20 mg, w stanie stacjonarnym nie doprowadziło do jakichkolwiek interakcji farmakokinetycznych ani do znaczących zmian długości odstępu QT.

### *Ergotamina*

Z uwagi na teoretyczną możliwość zatrucia sporyszem, nie zaleca się jednoczesnego stosowania azytromycyny i alkaloidów sporyszu, co teoretycznie może wywołać objawy zatrucia sporyszem (patrz także punkt **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**).

### *Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny*

W badaniu interakcji farmakokinetycznych, podanie azytromycyny nie wpłynęło na działanie pojedynczej dawki 15 mg warfaryny u zdrowych ochotników. Po dopuszczeniu azytromycyny do obrotu zgłaszano zwiększone działanie przeciwzakrzepowe występujące po jednoczesnym podaniu azytromycyny i doustnych przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny. Choć związek przyczynowo-skutkowy nie został potwierdzony, należy zwrócić uwagę na konieczność częstego oznaczania czasu protrombinowego, jeśli azytromycyna jest stosowana jednocześnie z doustnymi przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny.

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

Podczas jednoczesnego stosowania antybiotyków makrolidowych, w tym azytromycyny i substratów glikoproteiny P, takich jak digoksyna i kolchicina, obserwowano zwiększone stężenie substratów glikoproteiny P w surowicy. Dlatego też, jeśli azytromycyna i substraty glikoproteiny P, takie jak digoksyna, podawane są równocześnie, należy wziąć 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, oznaczenie stężenia digoksyny w surowicy.

#### *Zydowudyna*

Podanie azytromycyny w jednorazowej dawce 1000 mg lub wielokrotnych dawkach 1200 mg lub 600 mg miało niewielki wpływ na farmakokinetykę w osoczu i wydalanie z moczem zydowudyny i jej glukuronidowego metabolitu. Stosowanie azytromycyny zwiększało natomiast stężenie fosforylowanej zydowudyny (klinicznie czynnego metabolitu) w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej. Kliniczne znaczenie tego działania nie jest jasne, jednak może być ono korzystne dla pacjenta.

#### *Układ cytochromu P450*

Azytromycyna nie wykazuje znaczących interakcji z wątrobowym układem cytochromu P450. Uznaje się, że nie zachodzą farmakokinetyczne interakcje takie, jak po podaniu erytromycyny lub innych makrolidów. Azytromycyna nie powoduje indukcji bądź inaktywacji wątrobowego cytochromu P450 poprzez kompleks cytochrom-metabolit.

#### *Dydanozyna*

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

#### *Ryfabutyna*

Jednoczesne stosowanie azytromycyny i ryfabutyny nie wpływa na stężenie w surowicy żadnej z tych substancji czynnych. U pacjentów leczonych jednocześnie azytromycyną i ryfabutyną obserwowano występowanie neutropenii. Pomimo że neutropenia wiązała się ze stosowaniem ryfabutyny, nie ustalono związku przyczynowego z jednoczesnym stosowaniem azytromycyny (patrz punkt 4.8).

#### *Sildenafil*

W badaniu u zdrowych ochotników płci męskiej nie wykazano wpływu azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na wartości AUC i  $C_{max}$  sildenafilu lub jego głównego krążącego metabolitu.

#### *Teofilina*

Nie wykazano występowania klinicznie znaczących interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania azytromycyny i teofiliny u zdrowych ochotników. U pacjentów stosujących azytromycynę stężenie teofiliny może się zwiększyć.

#### *Substraty enzymu CYP3A4*

Mimo że azytromycyna nie hamuje aktywności enzymu CYP3A4, zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego jej stosowania z chinidyną, cyklosporyną, cyzaprydem, astemizolem, terfenadyną, alkaloidami sporyszu, pimozydem lub innymi produktami leczniczymi o wąskim przedziale terapeutycznym, metabolizowanymi głównie przez CYP3A4.

### *Cyklosporyna*

W badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u zdrowych ochotników, którym podawano azytromycynę w dawce 500 mg na dobę przez 3 dni, a następnie podano doustnie cyklosporynę w pojedynczej dawce 10 mg/kg mc., uzyskane wartości  $C_{max}$  oraz  $AUC_{0-5}$  cyklosporyny były znacząco zwiększone. Dlatego, należy zachować ostrożność stosując jednocześnie obydwa produkty. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy kontrolować stężenie cyklosporyny i odpowiednio modyfikować dawkę.

### *Efawirenz*

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

### *Flukonazol*

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 1200 mg azytromycyny nie wpłynęło na farmakokinetykę po podaniu pojedynczej dawki 800 mg flukonazolu. Całkowity wpływ na organizm i okres półtrwania azytromycyny po jednoczesnym podaniu flukonazolu pozostały bez zmian, zaobserwowano jednak klinicznie nieistotne zmniejszenie wartości  $C_{max}$  (18%) azytromycyny.

### *Metylprednizolon*

W badaniu interakcji farmakokinetycznych u zdrowych ochotników, podanie azytromycyny nie miało znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne metyloprednizolonu.

### *Terfenadyna*

W badaniach farmakokinetycznych nie wykazano występowania interakcji pomiędzy azytromycyną i terfenadyną.

Rzadko informowano o przypadkach, kiedy nie można było całkowicie wykluczyć wystąpienia takich interakcji; jednak brak wyraźnych dowodów, że miały one miejsce. Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie azytromycynę z terfenadyną.

### *Cyzapryd*

Cyzapryd jest metabolizowany w wątrobie przez enzym CYP3A4. Makrolidy hamują aktywność tego enzymu i dlatego jednoczesne stosowanie azytromycyny z cyzaprydem może wywołać wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu serca i *torsade de pointes*.

### *Astemizol, alfentanyl*

Brak danych dotyczących interakcji z astemizolem i alfentanylem. Należy zachować ostrożność, stosując te produkty z azytromycyną, ponieważ opisano nasilenie ich działania podczas jednoczesnego stosowania z innym antybiotykiem makrolidowym – erytromycyną.

### *Midazolam*

U zdrowych ochotników, jednoczesne zastosowanie azytromycyny w dawce 500 mg na dobę przez 3 dni nie spowodowało klinicznie istotnych zmian w farmakokinetyce i farmakodynamice midazolamu podanego w pojedynczej dawce 15 mg.

### *Triazolam*

U 14 zdrowych ochotników zastosowanie azytromycyny w dawce 500 mg w dniu 1., a następnie 250 mg w dniu 2. jednocześnie z 0,125 mg triazolamu w dniu 2. nie miało znaczącego wpływu na zmienne farmakokinetyczne triazolamu w porównaniu z podawaniem triazolamu i placebo.

### *Indynawir*

Jednoczesne podanie azytromycyny w pojedynczej dawce 1200 mg nie wpływało znacząco na farmakokinetykę indynawiru podawanego w dawce 800 mg trzy razy na dobę przez 5 dni.

### *Nelfinawir*

Jednoczesne stosowanie azytromycyny (1200 mg) oraz nelfinawiru w stanie stacjonarnym (750 mg trzy razy na dobę) powodowało zmniejszenie AUC nelfinawiru średnio o 16%, zwiększenie AUC i  $C_{max}$  azytromycyny, odpowiednio o 113% i 136%. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych działań niepożądanych i nie jest konieczna modyfikacja dawki, jednak należy kontrolować, czy u pacjenta nie występują znane działania niepożądane azytromycyny.

### *Trimetoprim z sulfametoksazolem*

Jednoczesne stosowanie trimetoprimu z sulfametoksazolem (160 mg + 800 mg) przez 7 dni z 1200 mg azytromycyny podanej w dniu 7. nie miało znaczącego wpływu na maksymalne stężenie, całkowity wpływ na organizm lub wydalanie z moczem ani trimetoprimu, ani sulfametoksazolu. Stężenia azytromycyny w surowicy były podobne do wartości odnotowanych w innych badaniach.

## **4.6 Wpływ na płodność ciężę i laktację**

### *Ciąża*

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazano, że azytromycyna przenika przez łożysko. W badaniach prowadzonych na szczurach, nie stwierdzono teratogennego działania azytromycyny (patrz punkt 5.3). Bezpieczeństwo stosowania azytromycyny w czasie ciąży nie zostało potwierdzone. Dlatego też azytromycynę można stosować w ciąży tylko wtedy, gdy korzyści dla pacjentki przewyższają ryzyko.

### *Karmienie piersią*

Odnotowano przypadki przenikania azytromycyny do mleka kobiecego, nie przeprowadzono jednak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet karmiących piersią, określających farmakokinetykę wydzielania azytromycyny do mleka kobiecego. Ponieważ nie wiadomo, czy azytromycyna powoduje działania niepożądane u niemowlęcia karmionego piersią, należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia azytromycyną. U dziecka karmionego piersią może wystąpić m.in. biegunka, zakażenie grzybicze błon śluzowych oraz nadwrażliwość.

### *Płodność*

W badaniach płodności przeprowadzonych na szczurach, po podaniu azytromycyny obserwowano zmniejszony wskaźnik poczęć. Znaczenie tych ustaleń dla człowieka nie jest znane.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu azytromycyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Brak danych świadczących o tym, że azytromycyna może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Podczas wykonywania tych czynności należy jednak wziąć pod uwagę, że mogą wystąpić takie objawy niepożądane, jak zawroty głowy i drgawki.

## **4.8 Działania niepożądane**

Około 13% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych zgłaszało działania niepożądane, najczęściej zaburzenia żołądka i jelit.

Poniżej przedstawiono wykaz działań niepożądanych zidentyfikowanych w badaniach klinicznych i po dopuszczeniu azytromycyny do obrotu, uporządkowanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstości występowania pogrupowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ );



często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie danych). W każdej grupie o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

### **Działania niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z azytromycyną, zebrane na podstawie badań klinicznych i obserwacji po dopuszczeniu azytromycyny do obrotu**

#### *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*

Niezbyt często: zapalenie pochwy, kandydoza, zakażenie pochwy, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze, zakażenie bakteryjne, zapalenie gardła, zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia oddechowe, nieżyt nosa, kandydoza jamy ustnej  
Częstość nieznana: rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy (patrz punkt 4.4)

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Niezbyt często: leukopenia, neutropenia, eozynofilia  
Częstość nieznana: trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość  
Częstość nieznana: reakcja anafilaktyczna (patrz punkt 4.4)

#### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Niezbyt często: jadłowstręt

#### *Zaburzenia psychiczne*

Niezbyt często: nerwowość, bezsenność  
Rzadko: pobudzenie, depersonalizacja  
Częstość nieznana: zachowanie agresywne, niepokój, u pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić delirium, omamy

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

Często: ból głowy  
Niezbyt często: zawroty głowy (zaburzenia równowagi), senność, zaburzenia smaku, parestezje, zaburzenia smaku i węchu  
Częstość nieznana: omdlenie, drgawki, nadmierna ruchliwość, hipestezja, brak węchu, brak smaku, omamy węchowe, miastenia (patrz punkt 4.4)

#### *Zaburzenia oka*

Niezbyt często: zaburzenia widzenia

#### *Zaburzenia ucha i błędnika*

Niezbyt często: zaburzenia słuchu, zaburzenia równowagi  
Częstość nieznana: zaburzenie słuchu, w tym głuchota i (lub) szumy uszne

#### *Zaburzenia serca*

Niezbyt często: kołatanie serca  
Częstość nieznana: częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*, zwłaszcza u pacjentów ze skłonnością do takich zaburzeń, zaburzenia rytmu, w tym częstoskurcz komorowy, wydłużenie odstępu QT w EKG (patrz punkt 4.4.)

#### *Zaburzenia naczyniowe*

Niezbyt często: uderzenia gorąca

Częstość nieznana: niedociśnienie

#### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Niezbyt często: duszność, krwawienie z nosa

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Bardzo często: biegunka

Często: wymioty, dyskomfort w jamie brzusznej

Niezbyt często: luźne stolce, zaparcie, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, niestrawność, zapalenie błony śluzowej żołądka, utrudnienie połykania, rozdęcie jamy brzusznej, suchość w jamie ustnej, odbijanie się, owrzodzenie jamy ustnej, nadprodukcja śliny, zaburzenia trawienia

Rzadko: przebarwienie zębów

Częstość nieznana: zapalenie trzustki, przebarwienie języka

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Rzadko: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczką cholestatyczną

Częstość nieznana: niewydolność wątroby (rzadko zakończona zgonem) (patrz punkt 4.4.), piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Niezbyt często: reakcje alergiczne, w tym świąd i wysypka, pokrzywka, zapalenie skóry, suchość skóry, nadmierne pocenie się

Rzadko: nadwrażliwość na światło, ostra uogólniona osutka kropkowa (ang. AGEP)

Częstość nieznana: zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ciężkie reakcje skórne, w tym rumień wielopostaciowy

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Niezbyt często: zapalenie kości i stawów, ból mięśni, ból pleców, ból szyi

Częstość nieznana: ból stawów

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Niezbyt często: utrudnione oddawanie moczu, ból nerek

Częstość nieznana: śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek

#### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Niezbyt często: krwotok miesięczkowy, zaburzenia czynności jąder

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Niezbyt często: zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk, osłabienie, obrzęk twarzy, ból w klatce piersiowej, gorączka, ból, obrzęk obwodowy

#### *Badania diagnostyczne*

Często: zmniejszona liczba limfocytów, zwiększona liczba granulocytów kwasochłonnych, zmniejszone stężenie wodorowęglanów we krwi, zwiększona liczba leukocytów zasadochłonnych, zwiększona liczba monocytów, zwiększona liczba granulocytów obojętnochłonnych

Niezbyt często: zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększone stężenie mocznika we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, nieprawidłowe stężenie potasu we krwi, zwiększone stężenie fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększone stężenie chlorków, zwiększone

stężenie glukozy, zwiększona liczba płytek krwi, zmniejszony hematokryt, zwiększone stężenie wodorowęglanów, nieprawidłowe stężenie sodu

#### *Urazy i zatrucia*

Niezbyt często                    powikłania po zabiegach

**Działania niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek ze stosowaniem azytromycyny w leczeniu zakażeń kompleksem *Mycobacterium Avium* lub zapobieganiu im, zebrane na podstawie badań klinicznych i obserwacji po dopuszczeniu azytromycyny do obrotu**  
Te działania niepożądane różnią się rodzajem lub częstością o od obserwowanych podczas stosowania azytromycyny w postaciach o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu.

#### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Często:                                jadłowstręt

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

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

Niezbyt często:                    hipestezja

#### *Zaburzenia oka*

Niezbyt często:                    zaburzenia widzenia

#### *Zaburzenia ucha i błędnika*

Często:                                głuchota

Niezbyt często:                    zaburzenia słuchu, szumy uszne

#### *Zaburzenia serca*

Niezbyt często:                    kołatanie serca

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Bardzo często:                    biegunka, ból w jamie brzusznej, nudności, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, dyskomfort w jamie brzusznej, luźne stolce

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Niezbyt często:                    zapalenie wątroby

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Często:                                wysypka, świąd

Niezbyt często:                    zespół Stevensa-Johnsona, nadwrażliwość na światło

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Często:                                ból stawów

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Często:                                zmęczenie

Niezbyt często:                    osłabienie, złe samopoczucie

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### 4.9 Przedawkowanie

Działania niepożądanych obserwowane po podaniu azytromycyny w dawkach większych niż zalecane są podobne do tych, które występowały po podaniu prawidłowych dawek. Typowe objawy przedawkowania antybiotyków makrolidowych to: przemijająca utrata słuchu, nudności, wymioty i biegunka. Po przedawkowaniu należy podać węgiel aktywny i zastosować ogólne leczenie objawowe, a jeśli jest to konieczne – wdrożyć leczenie podtrzymujące czynności życiowe.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy.  
Kod ATC: J01F A10

Azytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym należącym do grupy azalidów. Jej cząsteczka została utworzona przez wbudowanie atomu azotu do pierścienia laktonowego erytromycyny A.

##### *Mechanizm działania*

Mechanizm działania azytromycyny polega na zahamowaniu syntezy białka bakteryjnego w wyniku wiązania się cząsteczki antybiotyku z podjednostką 50S rybosomu, co powoduje hamowanie translokacji peptydów.

##### *Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne*

Wartość AUC/MIC azytromycyny jest głównym parametrem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym, najlepiej korelującym ze skutecznością azytromycyny.

##### *Mechanizm oporności*

Na ogół notuje się występowanie trzech mechanizmów oporności różnych gatunków bakterii na antybiotyki makrolidowe, polegających na zmianie miejsca docelowego działania, modyfikacji antybiotyku lub zmianie transportu antybiotyku (wypompowywanie z komórki bakteryjnej). Mechanizm wypompowywania antybiotyku z komórki pneumokoków kodowany jest przez gen *mef* i warunkuje oporność na makrolidy (fenotyp oporności typu M). Modyfikację miejsca docelowego warunkuje gen *erm*, kodujący metylazy.

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

Prawdopodobnie większą wrażliwość na azytromycynę będą wykazywały szczepy *Streptococcus pneumoniae* wrażliwe na penicylinę, niż szczepy *Streptococcus pneumoniae* odporne na penicylinę. Podobnie, szczepy *Staphylococcus aureus* odporne na metycylinę (MRSA) będą mniej wrażliwe na azytromycynę, niż szczepy *Staphylococcus aureus* wrażliwe na metycylinę (MSSA).

Wywołanie znaczącej oporności, zarówno w modelu *in vitro*, jak i *in vivo*, jest to zwiększenie rozcieńczenia  $<1$  dla wartości MIC dla *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* i *Enterobacteriaceae*, po 9-krotnym, subletalnym pasażowaniu substancji czynnej i 3-krotnym

rozcieńczeniu dla *Staphylococcus aureus*. Rozwój oporności *in vitro* z powodu mutacji występuje rzadko.

#### Wartości graniczne

Graniczne wartości stężeń azytromycyny dla typowych patogenów bakteryjnych wynoszą (wg NCCLS):

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

Obecnie nie ma zalecanych przez NCCLS wartości stężeń granicznych azytromycyny dla patogenów atypowych, na które azytromycyna wykazuje klinicznie istotne działanie, takich jak *Chlamydia spp.*, kompleks *Mycobacterium avium*, *Mycoplasma spp.*, a także *Borrelia spp.* i *Helicobacter pylori*.

Częstość występowania oporności nabytej może się różnić w zależności od położenia geograficznego i czasu, dlatego – zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń – należy opierać się na lokalnych informacjach dotyczących oporności. Poniższa informacja zawiera jedynie ogólne wytyczne dotyczące prawdopodobnej wrażliwości drobnoustrojów na azytromycynę.

Tabela: Zakres działania przeciwbakteryjnego azytromycyny

<b>Gatunki zwykle wrażliwe</b>
<b>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<b>Inne drobnoustroje</b>
<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<b>Gatunki, w których może wystąpić problem oporności nabytej</b>
<b>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> (średnio wrażliwe na erytromycynę)
<b>Inne drobnoustroje</b>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<b>Drobnoustroje z opornością wrodzoną</b>
<b>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</b>
<i>Staphylococcus MRSA, MRSE</i>
<b>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</b>
<i>Escherichia coli</i>

*Klebsiella spp.*

*Pseudomonas aeruginosa*

### **Bakterie beztlenowe**

Grupa *Bacteroides fragilis*

<sup>o</sup> W czasie przygotowania publikacji brakowało aktualnych danych. W literaturze podstawowej, w standardowych publikacjach i wytycznych dotyczących leczenia zakłada się występowanie wrażliwości.

<sup>1</sup> W niektórych badaniach współczynnik wrażliwości wynosi  $\geq 10\%$ .

Po ocenie badań przeprowadzonych u dzieci nie zaleca się stosowania azytromycyny w leczeniu malarii, ani w monoterapii, ani jednocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi chlorochinę lub pochodne artemizyniny. Nie udowodniono, że taka terapia nie jest gorsza od leków przeciwmalarycznych zalecanych w leczeniu niepowikłanej malarii.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### *Wchłanianie*

Biodostępność azytromycyny po podaniu doustnym wynosi około 37%. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 2 do 3 godzin po podaniu leku produktu leczniczego. Średnie maksymalne stężenie ( $C_{max}$ ) po podaniu pojedynczej dawki 500 mg wynosi około 0,4  $\mu\text{g/ml}$ .

### *Dystrybucja*

Azytromycyna podawana doustnie jest rozmieszczana w całym organizmie.

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 (osoczu). Kumulacja występuje w tkankach, w których stężenia azytromycyny są dużo większe niż w surowicy (osoczu). Po podaniu 500 mg azytromycyny w dawce pojedynczej stężenia w tkankach docelowych, takich jak płuca, migdałki i gruczoł krokowy, przewyższały  $MIC_{90}$  dla większości powszechnie spotykanych patogenów.

W badaniach przeprowadzonych *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że azytromycyna gromadzi się w fagocytach, a jej uwalnianie 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  $\mu\text{g/ml}$  do 18% przy stężeniu 0,5  $\mu\text{g/ml}$ .

### *Metabolizm i eliminacja*

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza jest konsekwencją okresu półtrwania w tkankach, wynoszącego od 2 do 4 dni.

Okolo 12% podanej dożylnie dawki azytromycyny jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem przez 3 dni; większość przez pierwsze 24 godziny. Po 2 dniach od zakończenia 5-dniowego leczenia azytromycyną jej stężenie w żółci pacjentów wynosiło do 237  $\mu\text{g/ml}$ . W żółci wykryto także 10 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

### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

U pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego GFR = 10-80 ml/min), po jednokrotnym podaniu azytromycyny w dawce 1 g, średnie wartości  $C_{\max}$  i  $AUC_{0-120}$  zwiększyły się odpowiednio o 5,1% i 4,2% w porównaniu do tych parametrów u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (GFR >80 ml/min). U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek średnie wartości  $C_{\max}$  i  $AUC_{0-120}$  zwiększały się odpowiednio o 61% i 35% w porównaniu do wartości u osób zdrowych.

### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

U pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby nie wykazano znaczących różnic w farmakokinetyce azytromycyny w surowicy krwi w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby zwiększa się wydalanie azytromycyny z moczem, prawdopodobnie, aby kompensować zmniejszony klirens wątrobowy.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Farmakokinetyka azytromycyny u mężczyzn w podeszłym wieku i młodych mężczyzn jest podobna. U kobiet w podeszłym wieku, pomimo że obserwowano większe maksymalne stężenie (zwiększenie o 30 do 50%), nie doszło do znaczącej kumulacji azytromycyny.

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, małe dzieci, dzieci starsze i młodzież*

Farmakokinetykę azytromycyny badano u dzieci w wieku od 4 miesięcy do 15 lat, podając azytromycynę w postaci kapsułek, granulatu lub zawiesiny. Azytromycynę stosowano pierwszego dnia w dawce 10 mg/kg mc., natomiast w dniach od 2. do 5. w dawce 5 mg/kg mc. Wartości  $C_{\max}$  azytromycyny były nieco mniejsze niż u dorosłych i wynosiły 224  $\mu\text{g/l}$  u dzieci w wieku od 0,6 do 5 lat oraz 383  $\mu\text{g/l}$  po 3 dniach stosowania u dzieci w wieku od 6 do 15 lat. Okres półtrwania u dzieci starszych wynosił 36 godzin i mieścił się w zakresie wartości występujących u dorosłych.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach na zwierzętach, którym podawano dawki 40-krotnie większe niż dawki lecznicze stosowane u ludzi, azytromycyna wywoływała przemijającą fosfolipidozę, która nie powodowała działania toksycznego. U ludzi leczonych azytromycyną w zazwyczaj zalecanych dawkach znaczenie tego zjawiska nie jest znane.

W badaniach elektrofizjologicznych wykazano, że azytromycyna wydłuża odstęp QT.

### *Rakotwórczość*

Nie prowadzono długoterminowych badań na zwierzętach, aby ocenić działanie rakotwórcze azytromycyny.

### *Genotoksyczność*

W badaniach *in vivo* oraz *in vitro* nie stwierdzono, aby azytromycyna powodowała mutacje genowe lub chromosomowe.

### *Toksyczny wpływ na reprodukcję*

W badaniach embriotoksyczności u szczurów po doustnym podaniu azytromycyny nie występowało działanie teratogenne. Azytromycyna podawana szczurom w dawce 100 mg/kg mc./dobę lub 200 mg/kg mc./dobę wywoływała niewielkie opóźnienie kostnienia u płodów i zwiększenie masy ciała matek. W badaniach prowadzonych na szczurach w okresie około- i poporodowym po zastosowaniu azytromycyny w dawkach 50 mg/kg mc./dobę i większych, obserwowano niewielkie opóźnienie kostnienia.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Wapnia wodorofosforan dwuwodny  
Hydroksypropyloceluloza (E463)  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian (E572).

#### *Otoczka tabletki*

Opadry II 31K58875 o składzie:  
Laktoza jednowodna  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Hypromeloza 15 cp (E464)  
Triacetyna.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

Białe, nieprzezroczyste blistry z PVC/Aluminium, zawierające 2, 3, 4, 6 lub 30 tabletek powlekanych.  
Białe, zaokrąglone butelki HDPE z niebieskim zamknięciem z polipropylenu typu Lift N Peel, zawierające 2, 3, 4, 6 lub 30 tabletek powlekanych.  
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Opakowanie przeznaczone na rynek polski: 3 tabletki w blisterze umieszczonym w tekturowym pudełku.

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

Bez specjalnych wymagań.



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

**Apotex Europe B.V.**  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Holandia

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

16081

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.10.2009 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.02.2014 r.

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

20.06.2019