

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azibiot, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki powlekane białe, owalne z wytłoczonym rowkiem podziału po obu stronach.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Azibiot wskazany jest w leczeniu następujących zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę:

- zakażenia górnych dróg oddechowych: zapalenie zatok, zapalenie gardła i migdałków;
- ostre zapalenie ucha środkowego;
- zakażenia dolnych dróg oddechowych: bakteryjne zapalenie oskrzeli i zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, zewnątrzszpitalne zapalenie płuc;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich: rumień wędrujący - *Erythema migrans* (pierwszy objaw boreliozy z Lyme), róża, liszajec, wtórne ropne zapalenie skóry;
- choroby przenoszone drogą płciową: niepowikłane zapalenie cewki moczowej, zapalenie szyjki macicy, wywołane przez *Chlamydia trachomatis* lub *Neisseria gonorrhoeae*.

Należy uwzględnić oficjalne miejscowe wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania środków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Azytromycynę podaje się jeden raz w ciągu doby. Schemat dawkowania zależy od rodzaju zakażenia.

Dorośli i dzieci o masie ciała powyżej 45 kg

- Zakażenia dróg oddechowych, skóry i tkanek miękkich

Całkowitą dawkę wynoszącą 1,5 g należy podawać w trzech dawkach dobowych po 500 mg przez trzy kolejne dni.

- Niepowikłane zakażenia cewki moczowej lub szyjki macicy, wywołane przez *Chlamydia trachomatis* lub *Neisseria gonorrhoeae*
 - W przypadku niepowikłanych zakażeń narządów płciowych wywołanych przez *Chlamydia trachomatis* - 1 g (2 tabletki powlekane po 500 mg) w dawce pojedynczej.
 - W przypadku wrażliwych *Neisseria gonorrhoeae* zalecana dawka wynosi 2000 mg azytromycyny w pojedynczej dawce doustnej wraz z 500 mg ceftriaksonu domięśniowo w pojedynczej dawce, zgodnie z lokalnymi wytycznymi leczenia klinicznego. W przypadku pacjentów uczulonych na penicyliny i (lub) cefalosporyny, przepisujący lek powinien zapoznać się z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku można stosować te same dawki, co u dorosłych pacjentów. U osób w podeszłym wieku mogą występować stany sprzyjające arytmii, dlatego zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności ze względu na ryzyko rozwoju zaburzeń rytmu serca, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania u osób z lekkim zaburzeniem czynności nerek [klirens kreatyniny >0,6 ml/s (40 ml/min)]. Brak danych dotyczących stosowania azytromycyny u pacjentów z klirensiem kreatyniny <40 ml/min, dlatego w takich przypadkach należy zachować ostrożność.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z lekkim i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby brak dowodów na znaczne różnice w farmakokinetyce azytromycyny w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. U pacjentów z lekkim zaburzeniem czynności wątroby ilość azytromycyny wydalanej z moczem zwiększa się, prawdopodobnie w wyniku dołączenia się mechanizmu kompensacji zmniejszonego klirensu wątrobowego. W związku z tym nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ główną drogą eliminacji azytromycyny jest wątroba, należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi schorzeniami wątroby.

Sposób podawania

Azytromycynę należy podawać doustnie.

Produkt leczniczy Azibiot można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Azibiot nie należy stosować u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie nadwrażliwością na azytromycynę, erytromycynę lub inne antybiotyki makrolidowe lub ketolidowe, lub 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, notowano występowanie rzadkich ciężkich reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego i reakcji anafilaktycznych (rzadko zakończonych zgonem), reakcji skórnych, w tym ostrej uogólnionej krostkowicy (AGEP, ang. *acute generalised exanthematous pustulosis*), zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. *Stevens-Johnson Syndrome*), toksycznej nekrolizy naskórka (zespół Lyella) (TEN, ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, rzadko śmiertelne), reakcji polekowej z eozynofilią i objawami uogólnionymi (DRESS, ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Niektóre z tych reakcji na azytromycynę powodowały nawracające objawy i konieczność dłuższego okresu obserwacji i leczenia.

Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy przerwać stosowanie produktu i rozpocząć odpowiednie leczenie. Lekarze powinni być świadomi, że objawy alergiczne mogą wystąpić ponownie

po zakończeniu leczenia objawowego.

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

Zgłaszano zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczkę cholestatyczną, martwicę wątroby i niewydolność wątroby, w tym niektóre zakończone zgonem. Należy natychmiast przerwać stosowanie azytromycyny, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia wątroby.

Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń czynności wątroby, tj. szybki rozwój astenii połączonej z żółtaczką, ciemne zabarwienie moczu, skłonność do krwawień lub encefalopatia wątrobowa, należy natychmiast wykonać badania (testy) czynności wątroby. W razie wystąpienia zaburzeń czynności wątroby, stosowanie azytromycyny należy przerwać.

Przerostowe zwężenie odźwiernika u niemowląt (IHPS)

W wyniku stosowania azytromycyny u noworodków (leczenie do 42. dnia życia) notowano wystąpienie przerostowego zwężenia odźwiernika u niemowląt (IHPS, ang. infantile hypertrophic pyloric stenosis). Należy poinformować rodziców lub opiekunów, aby skontaktowali się z lekarzem, jeśli u dziecka podczas karmienia wystąpią wymioty lub nerwowość.

U pacjentów otrzymujących pochodne ergotaminy jednoczesne stosowanie niektórych antybiotyków makrolidowych może przyspieszyć wystąpienie objawów zatrucia sporyszem. Nie ma danych dotyczących możliwości wystąpienia interakcji między alkaloidami sporyszu a azytromycyną. Jednak ze względu na teoretyczną możliwość zatrucia sporyszem nie należy jednocześnie stosować azytromycyny i pochodnych alkaloidów sporyszu.

Podobnie, jak w przypadku każdego produktu zawierającego antybiotyk, zaleca się obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy nadkażenia opornymi drobnoustrojami, w tym grzybami.

Podczas stosowania prawie każdego z antybiotyków, w tym azytromycyny, notowano występowanie biegunki wywołanej przez *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile* associated diarrhoea), o nasileniu od lekkiego do zakończonego zgonem zapalenia okrężnicy. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych zmienia prawidłową florę bakteryjną jelita grubego, prowadząc do nadmiernego wzrostu *C. difficile*.

Bakterie *C. difficile* wytwarzają toksyny A i B, biorące udział w rozwoju CDAD. Szczepy *C. difficile* wytwarzające hipertoksynę powodują zwiększenie chorobowości i umieralności, gdyż zakażenia te mogą być odporne na leczenie przeciwbakteryjne i może być konieczne wycięcie okrężnicy. Możliwość CDAD trzeba rozważyć u każdego pacjenta, u którego wystąpi biegunka po zastosowaniu antybiotyku. Konieczne jest dokładne zebranie wywiadu chorobowego, gdyż notowano przypadki CDAD po upływie ponad dwóch miesięcy po podaniu leku przeciwbakteryjnego. W razie rozpoznania CDAD przeciwwskazane jest podawanie środków hamujących perystaltykę.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego mniejszy niż 10 ml/min) obserwowano zwiększenie o 33% całkowitego wpływu azytromycyny na organizm (patrz punkt 5.2).

Podczas leczenia innymi antybiotykami makrolidowymi, w tym azytromycyną, obserwowano wydłużenie czasu repolaryzacji serca i odstępu QT, z ryzykiem rozwoju zaburzeń rytmu serca, w tym również *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8). Ponieważ poniższe sytuacje mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka komorowych zaburzeń rytmu (w tym *torsade de pointes*), mogących prowadzić do

zatrzymania akcji serca (co może prowadzić do zgonu). Azytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stanami sprzyjającymi arytmii (zwłaszcza u kobiet i osób w podeszłym wieku), tzn. u pacjentów:

- z wrodzonym lub potwierdzonym nabytym wydłużeniem odstępu QT,
- równocześnie otrzymujących inne substancje czynne, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, jak:
 - leki przeciwarytmiczne klasy IA (chinidyna i prokainamid) i klasy III (dofetylid, amiodaron, sotalol),
 - cyzapryd,
 - terfenadyna,
 - leki przeciwpsychotyczne, np. pimozyd,
 - leki przeciwdepresyjne, np. cytalopram,
 - fluorochinolony, np. moksyflokscyna i lewoflokscyna,
 - hydroksychlorochina,
- z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza z hipokaliemią i hipomagnezemią,
- z istotną klinicznie bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością serca.
- w podeszłym wieku. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na związane ze stosowaniem leku zmiany w długości odstępu QT

U pacjentów leczonych azytromycyną notowano zaostrzenie objawów miastonii oraz wystąpienie nowych przypadków zespołu miastenicznego (patrz punkt 4.8).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności azytromycyny w zapobieganiu lub leczeniu zakażenia kompleksem *Mycobacterium avium* (MAC, ang. *Mycobacterium avium* complex) u dzieci.

W leczeniu zapalenia gardła i migdałków podniebiennych, wywołanego przez *Streptococcus pyogenes* oraz w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej, lekiem z wyboru jest zwykle penicylina. Azytromycyna jest skuteczna w leczeniu zakażeń gardła wywołanych przez paciorkowce, nie przeprowadzono badań potwierdzających jej skuteczność w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej.

Podczas leczenia chorób przenoszonych drogą płciową należy upewnić się, czy u pacjenta nie współistnieje zakażenie *T. pallidum*.

Brak danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności azytromycyny stosowanej długotrwale w wymienionych wyżej wskazaniach. W przypadku szybko nawracających zakażeń, należy rozważyć leczenie innym lekiem przeciwbakteryjnym.

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

Nie należy stosować azytromycyny w leczeniu zakażonych ran oparzeniowych.

Lek zawiera laktozę jednowodną

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

Lek zawiera sól

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zaleca się ostrożność podczas stosowania azytromycyny u pacjentów leczonych innymi lekami, które mogą wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Azytromycyna w postaci tabletek nie wykazuje interakcji z pokarmami.

Leki zobojętniające sok żołądkowy. W badaniu farmakokinetycznym, w którym oceniano działanie stosowanych jednocześnie leków zobojętniających i azytromycyny, nie zaobserwowano wpływu na całkowitą biodostępność, mimo zmniejszenia się maksymalnych stężeń w surowicy o około 25%. Pacjenci otrzymujący azytromycynę nie powinni jednocześnie przyjmować leków zobojętniających kwas żołądkowy. Jednoczesne podanie azytromycyny w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu i wodorotlenku glinu z wodorotlenkiem magnezu (ko-magaldroks) w pojedynczej dawce 20 ml nie wpływało na szybkość i zakres wchłaniania azytromycyny.

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.

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

Digoksyna i kolchicyna. Donoszono, że jednoczesne stosowanie antybiotyków makrolidowych (w tym azytromycyny) z substratami glikoproteiny P, takimi jak digoksyna i kolchicyna, powoduje zwiększenie stężenia w surowicy substratu glikoproteiny P. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania azytromycyny i substratów glikoproteiny P, tj. digoksyny, należy wziąć pod uwagę możliwość zwiększenia się 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. Pojedyncze dawki azytromycyny wynoszące 1000 mg i dawki wielokrotne po 1200 mg lub 600 mg miały niewielki wpływ na farmakokinetykę w osoczu lub wydalanie zydowudyny lub jej glukuronidowego metabolitu. Jednak podawanie azytromycyny zwiększało stężenia fosforylowanej zydowudyny, farmakologicznie aktywnego metabolitu w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej. Kliniczne znaczenie tego działania nie jest znane, ale może być ono korzystne dla pacjenta.

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. W przypadku azytromycyny nie zachodzi indukcja ani inaktywacja wątrobowego cytochromu P450 poprzez kompleksy metabolitów cytochromu.

Pochodne ergotaminy. Ze względu na teoretyczną możliwość zatrucia alkaloidami sporyszu (ergotyzm), nie należy stosować azytromycyny jednocześnie z pochodnymi ergotaminy (patrz punkt 4.4).

Przeprowadzono badania interakcji farmakokinetycznych między azytromycyną i wymienionymi niżej lekami, które podlegają znaczącemu metabolizmowi z udziałem enzymów układu cytochromu P450.

Atorwastatyna. Jednoczesne podawanie atorwastatyny (w dawce 10 mg na dobę) i azytromycyny (w dawce 500 mg na dobę) nie prowadziło do zmiany stężenia atorwastatyny w osoczu (na podstawie próby zahamowania reduktazy HMG-CoA). Jednak po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki rabdomiolizy u pacjentów przyjmujących azytromycynę ze statynami.

Karbamazepina. W badaniu interakcji farmakokinetycznej u zdrowych ochotników nie wykazano znaczącego wpływu jednocześnie podawanej azytromycyny na stężenie karbamazepiny lub jej czynnego metabolitu w osoczu.

Cymetydyna. W badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym w celu określenia wpływu pojedynczej dawki cymetydyny (podanej dwie godziny przed azytromycyną) na farmakokinetykę azytromycyny, nie zaobserwowano żadnego wpływu.

Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny. W badaniu interakcji farmakokinetycznej azytromycyna nie zmieniała przeciwzakrzepowego działania warfaryny podanej zdrowym ochotnikom w pojedynczej dawce 15 mg. Po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o nasileniu działania przeciwzakrzepowego w następstwie jednoczesnego zastosowania azytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryny. Wprawdzie nie ustalono związku przyczynowego, ale należy zwrócić uwagę na częstość, z jaką kontrolowany jest czas protrombinowy podczas stosowania azytromycyny u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny.

Cyklosporyna. W badaniu farmakokinetycznym zdrowych ochotników, którym podawano doustnie azytromycynę w dawce 500 mg/dobę przez 3 dni, a następnie cyklosporynę w pojedynczej dawce doustnej 10 mg/kg mc., stwierdzono istotne zwiększenie C_{max} i AUC_{0-5} cyklosporyny. Dlatego 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 istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.

Flukonazol. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 1200 mg azytromycyny nie wpłynęło na parametry farmakokinetyczne pojedynczej dawki 800 mg flukonazolu. Całkowity wpływ azytromycyny na organizm i jej okres półtrwania nie zmieniały się podczas jednoczesnego podawania z flukonazolem. 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. Badania interakcji farmakokinetycznych u zdrowych ochotników nie wykazały istotnego wpływu na farmakokinetykę metyloprednizolonu.

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

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 surowicy żadnej z tych substancji czynnych.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę i ryfabutynę obserwowano neutropenię. Chociaż 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 AUC i C_{max} syldenafilu lub jego głównego metabolitu znajdującego się w krwiobiegu.

Terfenadyna. W badaniach farmakokinetycznych nie opisywano interakcji między azytromycyną i terfenadyną. Notowano rzadkie przypadki, gdy nie można było całkowicie wykluczyć ryzyka takich interakcji, chociaż nie było żadnych konkretnych dowodów, że takie interakcje występowały.

Teofilina. Brak dowodów na interakcje farmakokinetyczne pomiędzy azytromycyną i teofiliną, podawanymi równocześnie zdrowym ochotnikom. Jednakże jednoczesne stosowanie makrolidów i teofiliny związane było ze zwiększeniem się stężenia teofiliny w surowicy. Dlatego też, dopóki nie zostaną uzyskane dalsze informacje, zaleca się dokładną kontrolę pacjentów z oznaczaniem stężenia teofiliny w osoczu.

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

Trimetoprim i sulfametoksazol. Jednoczesne stosowanie trimetoprimu i sulfametoksazolu (w dawce 160 mg i 800 mg) przez 7 dni wraz z azytromycyną w dawce 1200 mg w 7. dniu nie miało wpływu na jej maksymalne stężenia, całkowite narażenie na działanie leku i wydalanie nerkowe trimetoprimu ani sulfametoksazolu. Stężenia azytromycyny w osoczu były porównywalne z obserwowanymi w innych badaniach.

Substancje, które wydłużają odstęp QT.

Azytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, ze względu na ryzyko wywołania zaburzeń rytmu serca, np. hydroksychlorochinę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u kobiet w ciąży. Badania wpływu na rozrodczość u zwierząt wykazały przenikanie azytromycyny przez barierę łożyska, lecz nie stwierdzono szkodliwego działania na płód. Nie określono bezpieczeństwa stosowania leku u kobiet w ciąży. Lek można stosować u kobiet w ciąży wyłącznie wtedy, gdy korzyść przeważa nad ryzykiem.

Karmienie piersią

Ograniczone informacje dostępne w opublikowanej literaturze wskazują, że azytromycyna jest obecna w mleku ludzkim na poziomie największej mediany dawki dobowej szacowanej na od 0,1 do 0,7 mg/kg/dobę. Nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią w związku ze stosowaniem azytromycyny. Decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub czy wstrzymać się od leczenia azytromycyną, należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W przeprowadzonych na szczurach badaniach płodności notowano zmniejszony wskaźnik ciążyowy po podaniu azytromycyny. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak dowodów, aby azytromycyna wpływała na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak 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. 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 zmniejszającą się ciężkością.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			kandydoza, zakażenie pochwy, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze, zakażenie bakteryjne, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zaburzenia oddechowe, zapalenie błony śluzowej nosa, kandydoza jamy ustnej		rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			leukopenia, neutropenia, eozynofilia		małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego			obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość		reakcja anafilaktyczna (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			jadłowstręt		
Zaburzenia psychiczne			nerwowość, bezsenność	pobudzenie	agresja, niepokój, majaczenie, omamy
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy	zawroty głowy, senność, zaburzenia smaku, parestezje		omdlenia, drgawki, niedoczulica, nadaktywność psychoruchowa, brak węchu, brak smaku, zaburzenia węchu, miastenia (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia		
Zaburzenia ucha i błędnika			zaburzenia ucha, zawroty głowy pochodzenia obwodowego		zaburzenia słuchu, w tym głuchota i (lub) szumy uszne
Zaburzenia serca			kołatanie serca		zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4), arytmia (patrz punkt 4.4), w tym częstoskurcz komorowy, wydłużenie odstępu QT w EKG (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe			uderzenia gorąca		niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszość, krwawienie z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	wymioty, ból brzucha, nudności	zaparcie, wzdęcia, niestrawność, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania, odczucie rozdęcia brzucha, suchość w jamie ustnej, odbijanie się, owrzodzenie jamy ustnej, nadmierne wydzielanie śliny		zapalenie trzustki, przebarwienie języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				nieprawidłowa czynność wątroby, żółtaczką cholestatyczną	niewydolność wątroby (rzadko prowadząca do zgonu, patrz punkt 4.4), piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wysypka, świąd, pokrzywka, zapalenie skóry,	reakcja nadwrażliwości na światło,	zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza

			suchość skóry, nadmierne pocenie się	ostra uogólniona krostkowica (AGEP), Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) (patrz punkt 4.4)	naskórka (zespół Lyella), rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			zapalenie kości i stawów, ból mięśni, ból pleców, ból szyi		bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			bolesne oddawanie moczu, ból nerek		ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			krwotok maciczny, zaburzenia jąder		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			obrzęk, osłabienie, złe samopoczucie, uczucie zmęczenia, obrzęk twarzy, ból w klatce piersiowej, gorączka, ból, obrzęki obwodowe		
Badania diagnostyczne		zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych, zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi, zwiększenie liczby granulocytów zasadochłonnych, zwiększenie liczby monocytów, zwiększenie liczby neutrofilów	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie we krwi stężenia bilirubiny, mocznika, kreatyniny, nieprawidłowe stężenie potasu we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia chlorków,		

			zwiększenie stężenia glukozy, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie hematokrytu, zwiększenie stężenia wodorowęglanów we krwi, nieprawidłowe stężenie sodu		
Urazy i zatrucie			powikłania po leczeniu		

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Działania niepożądane występujące po przyjęciu dawek większych niż zalecane były podobne do tych, które występowały po zwykle stosowanych dawkach. Zbyt duże dawki mogą spowodować ciężkie nudności, wymioty, biegunkę i utratę słuchu.

W przypadku przedawkowania wskazane jest wdrożenie leczenia objawowego i wspomagającego czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Azytromycyna należy do antybiotyków makrolidowych, do grupy azalidów. Jej cząsteczka powstała przez wprowadzenie atomu azotu do pierścienia laktonowego erytromycyny A.

Mechanizm działania azytromycyny polega na hamowaniu syntezy białka w komórce bakteryjnej w wyniku przyłączenia do podjednostki 50S rybosomu.

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

Graniczne wartości wrażliwości azytromycyny na typowe patogeny są następujące: według NCCLS (National Committee on Clinical Laboratory Standards):

- wrażliwe ≤ 2 mg/l; odporne ≥ 8 mg/l
- *Haemophilus* spp.: wrażliwe ≤ 4 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus pyogenes*: wrażliwe $\leq 0,5$ mg/l; odporne ≥ 2 mg/l.

Wrażliwość

Częstość występowania oporności nabytej może być różna w zależności od położenia geograficznego oraz zmienna w czasie, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, należy korzystać z opinii eksperta odnośnie miejscowych informacji o oporności.

Zakres działania przeciwbakteryjnego azytromycyny podano poniżej:

Gatunki zwykle wrażliwe
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Staphylococcus aureus</i> wrażliwe na metycylinę
<i>Streptococcus pneumoniae</i> wrażliwe na penicylinę
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupa A)
Gram-ujemne bakterie tlenowe
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Bakterie beztlenowe
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Porphyromonas</i> spp.
Inne drobnoustroje
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Gatunki, u których może wystąpić problem oporności nabytej
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Streptococcus pneumoniae</i> średnio wrażliwe i odporne na penicylinę
Drobnoustroje o oporności naturalnej
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus</i> spp. MRSA, MRSE*
Bakterie beztlenowe
Grupa <i>Bacteroides fragilis</i>

* Gronkowce odporne na metycylinę powszechnie wykazują oporność nabytą na makrolidy i zostały tu umieszczone, gdyż rzadko wykazują wrażliwość na azytromycynę.

Dzieci i młodzież

Ocena badań przeprowadzonych u dzieci wskazuje, że zastosowanie azytromycyny nie jest zalecane w leczeniu malarii ani w monoterapii, ani w połączeniu z lekami zawierającymi chlorochinę lub artemizynę, ponieważ nie ustalono *non-inferiority* z lekami przeciwmalarycznymi zalecanymi do stosowania w leczeniu malarii niepowikłanej

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność azytromycyny wynosi około 37%. Czas potrzebny do osiągnięcia stężenia maksymalnego wynosi 2 do 3 godzin od chwili przyjęcia leku.

Dystrybucja

Badania farmakokinetyczne wykazały znacznie większe stężenia azytromycyny w tkankach (około 50-krotnie) niż maksymalne stężenia w osoczu, co oznacza, że przenikanie leku do tkanek jest znaczne. Duże stężenia azytromycyny w płucach, migdałkach i gruczole krokowym utrzymują się nawet wtedy, gdy stężenia w surowicy lub osoczu zmniejszają się poniżej granicy wykrywalności. Po podaniu pojedynczej dawki 500 mg stężenia w narządach docelowych, takich jak płuca, migdałki czy gruczoł krokowy, przewyższają MIC₉₀ dla większości drobnoustrojów chorobotwórczych.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wiernie odzwierciedla okres półtrwania w fazie eliminacji z tkanek i wynosi 2 do 4 dni. Po podaniu dożylnym około 12% dawki wydalą się z moczem w postaci niezmienionej przez 3 dni, w większości w ciągu pierwszych 24 godzin. W żółci wykryto duże stężenia niezmienionego leku oraz 10 metabolitów, powstałych głównie na drodze N- i O-demetylacji, hydroksylacji dezoksaminy i pierścienia aglikonu oraz hydrolizy połączeń z kładynozą. U ochotników w podeszłym wieku (powyżej 65 lat), wartości pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) po 5 dniach podawania były nieco większe niż u młodszych ochotników (poniżej 45 lat). Różnica ta nie miała jednak znaczenia klinicznego, dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Z porównania wyników badań z zastosowaniem HPLC (wysokosprawna chromatografia cieczowa) oraz mikrobiologicznych badań tkanek wynika, że metabolity nie mają znaczenia dla aktywności mikrobiologicznej azytromycyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach, duże stężenia azytromycyny stwierdzono w fagocytach. W modelach doświadczalnych stężenia uwolnionej azytromycyny są większe w trakcie aktywnej fagocytozy niż w niepobudzonych fagocytach. Prowadzi to u zwierząt do zwiększonego gromadzenia azytromycyny w ogniskach zakażenia.

W badaniach na zwierzętach z zastosowaniem dużych dawek, podając stężenia 40-krotnie większe niż stosowane w praktyce klinicznej, stwierdzono, że azytromycyna powoduje przemijającą fosfolipidozę, zwykle bez objawów toksyczności. Brak dowodów na to, by miało to znaczenie podczas stosowania azytromycyny u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia żelowana
Krospowidon
Wapnia wodorofosforan
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Skład otoczki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)

Laktoza jednowodna
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Blister zawiera 3 tabletki powlekane.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10548

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 kwietnia 2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 grudnia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO