

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sumamed 250 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej  
Sumamed, 500 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej  
Sumamed, 1000 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej o mocy 250 mg zawiera 250 mg azytromycyny (*Azithromycinum*), w postaci azytromycyny dwuwodnej.

Każda tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej o mocy 500 mg zawiera 500 mg azytromycyny (*Azithromycinum*), w postaci azytromycyny dwuwodnej.

Każda tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej o mocy 1000 mg zawiera 1000 mg azytromycyny (*Azithromycinum*), w postaci azytromycyny dwuwodnej.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej o mocy 250 mg zawiera 19,5 mg aspartamu (E 951), mniej niż 1 mg alkoholu benzyłowego oraz glukozę (składnik maltodekstryny).

Każda tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej o mocy 500 mg zawiera 39,0 mg aspartamu (E 951), mniej niż 1 mg alkoholu benzyłowego oraz glukozę (składnik maltodekstryny).

Każda tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej o mocy 1000 mg zawiera 78,0 mg aspartamu (E 951), mniej niż 1 mg alkoholu benzyłowego oraz glukozę (składnik maltodekstryny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Sumamed 250 mg

Białe do prawie białych, okrągłe, płaskie tabletki o ściętych brzegach z linią podziału na jednej stronie i wytłoczonym oznakowaniem 'TEVA 250' na drugiej stronie. Każda tabletki ma średnicę około 12,5 mm.

Sumamed 500 mg

Białe do prawie białych, okrągłe, płaskie tabletki o ściętych brzegach z linią podziału na jednej stronie i wytłoczonym oznakowaniem 'TEVA 500' na drugiej stronie. Każda tabletki ma średnicę około 17 mm.

Sumamed 1000 mg

Białe do prawie białych, okrągłe, płaskie tabletki o ściętych brzegach z dwiema prostopadłymi liniami podziału na jednej stronie i wytłoczonym oznakowaniem 'TEVA 1000' na drugiej stronie. Każda tabletki ma średnicę około 22 mm.

Linia podziału na tabletki nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Sumamed jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę (patrz punkt 4.4 i 5.1):

- Zakażenia górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie migdałków (patrz także punkt 4.4)
- Ostre zapalenie ucha środkowego
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych, w tym ostre zapalenie oskrzeli, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz łagodne do umiarkowanie ciężkiego pozaszpitalne zapalenie płuc, w tym śródmiąższowe zapalenie płuc
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich o nasileniu lekkim do umiarkowanego, np. zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej oraz róża
- Rumień wędrujący - *Erythema migrans* (pierwszy objaw boreliozy z Lyme) w przypadku, gdy antybiotyki pierwszego i drugiego wyboru (doksycyklina, amoksycyklina i cefuroksymu aksetyl) są przeciwwskazane (patrz punkt 4.4, rumień wędrujący)
- Niepowikłane zapalenia 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

### Dawkowanie

Sumamed należy podawać w dawce pojedynczej raz na dobę. Czas trwania leczenia poszczególnych chorób zakaźnych podano poniżej.

#### Dorośli, dzieci i młodzież o masie ciała powyżej 45 kg

Całkowita dawka wynosi 1500 mg podawana 1 raz dziennie po 500 mg przez 3 dni. Alternatywnie, tę samą dawkę całkowitą (1500 mg) można podawać również przez 5 dni: 500 mg jako dawka pojedyncza w pierwszym dniu leczenia i po 250 mg 1 raz dziennie od drugiego do piątego dnia leczenia.

W leczeniu niepowikłanych zakażeń wywołanych przez *Chlamydia trachomatis* przenoszonych drogą płciową stosuje się 1000 mg w pojedynczej dawce.

W leczeniu rumienia wędrującego dawka całkowita azytromycyny wynosi 3000 mg i należy ją podać w następującym schemacie: pierwszego dnia 1000 mg, a następnie 500 mg od drugiego do piątego dnia, w pojedynczych dawkach dobowych.

#### Dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 45 kg

Zazwyczaj zalecaną dawką jest 10 mg/kg na dobę, podawane w pojedynczej dawce raz na dobę przez 3 kolejne dni (dawka maksymalna wynosi 30 mg/kg). Alternatywnie, ta sama dawka całkowita może być podawana przez 5 dni: 10 mg/kg pierwszego dnia, a następnie 5 mg/kg na dobę przez pozostałe cztery dni. Maksymalna dawka całkowita u dzieci wynosi 1500 mg.

Inne postacie farmaceutyczne mogą być bardziej odpowiednie do uzyskania właściwego dawkowania u dzieci w zależności od masy ciała.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku stosuje się tę samą dawkę jak u pozostałych dorosłych pacjentów. Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku ryzyko arytmii jest zwiększone, zaleca się szczególną ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia zaburzenia rytmu serca oraz częstoskurczu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4).

##### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w stopniu lekkim do umiarkowanego (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR (ang. glomerular filtration rate) 10-80 mL/min) modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 4.4). U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (GFR <10 mL/min) zaleca się zachowanie ostrożności (patrz punkt 4.4 i 5.2).

#### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby w stopniu lekkim do umiarkowanego (klasa A lub B w skali Child-Pugh) nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. Z uwagi na fakt, iż azytromycyna jest metabolizowana w wątrobie i wydalana z żółcią, azytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania azytromycyny u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

#### **Sposób podawania**

Tabletkę należy rozpuścić mieszając w dostatecznej ilości płynu, np. wody, soku jabłkowego lub soku pomarańczowego (w co najmniej 30 mL) do uzyskania rozdrobnionej zawiesiny. Po połknięciu zawiesiny, wszelkie pozostałości muszą być ponownie zawieszony w niewielkiej ilości wody i połknięte. Tabletkę do sporządzania zawiesiny doustnej można przyjmować niezależnie od posiłku.

Pominiętą dawkę należy podać tak szybko, jak to jest możliwe, a następne dawki podawać zgodnie z zaleconym schematem dawkowania.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

#### Nadwrażliwość

Podobnie jak w przypadku erytromycyny i innych makrolidów, notowano występowanie rzadkich ciężkich reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego i anafilaksji (rzadko zakończonych zgonem), reakcji skórnych, w tym ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. AGEP), zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. TEN) (rzadko prowadzących do zgonu) i wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS). W przebiegu niektórych z tych reakcji na lek Sumamed występowały nawroty objawów i konieczny był dłuższy okres obserwacji i leczenia.

Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy odstawić lek i wdrożyć odpowiednie leczenie. Lekarz powinien mieć świadomość, że po przerwaniu leczenia objawowego może dojść do nawrotu objawów alergicznych.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Wątroba jest głównym narządem uczestniczącym w eliminacji azytromycyny, dlatego produkt leczniczy należy stosować z ostrożnością 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 mogą wcześniej występować choroby wątroby lub mogą oni stosować inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń czynności wątroby, takie jak szybki rozwój astenii z jednoczesną żółtaczką, ciemnym zabarwieniem moczu, skłonnością do krwawień lub encefalopatią wątrobową, należy bezzwłocznie przeprowadzić badania czynności wątroby. Jeśli wystąpią zaburzenia czynności wątroby, należy przerwać podawanie azytromycyny.

#### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w stopniu lekkim do umiarkowanego (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR 10-80 mL/min) modyfikacja dawki nie jest konieczna. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR <10 mL/min) obserwowano zwiększenie o 33% całkowitego narażenia organizmu na azytromycynę (patrz punkt 5.2).

### Alkaloidy sporyszu i azytromycyna

Jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu i antybiotyków makrolidowych może przyspieszyć wystąpienie objawów zatrucia sporyszem. Nie badano interakcji pomiędzy alkaloidami sporyszu i azytromycyną, jednak azytromycyny nie należy stosować razem z pochodnymi sporyszu z uwagi na teoretyczną możliwość zatrucia alkaloidami sporyszu (ergotyzm) (patrz punkt 4.5).

### Nadkażenia

Podobnie jak w przypadku każdego preparatu antybiotykowego zaleca się obserwowanie pacjenta, czy nie występują u niego objawy nadkażenia organizmami opornymi, w tym nadkażenia grzybicze.

#### *Biegunka związana z zakażeniem Clostridioides difficile*

Po zastosowaniu niemal każdej substancji przeciwbakteryjnej, w tym azytromycyny, zgłaszano występowanie biegunki związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* (ang. *Clostridioides difficile* associated diarrhoea, CDAD), o różnym nasileniu, od łagodnej biegunki po zapalenie okrężnicy zakończone zgonem. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych zmienia prawidłową florę bakteryjną okrężnicy, co może prowadzić do nadmiernego rozwoju *C. difficile*.

*C. difficile* wytwarza toksyny A i B, które przyczyniają się do rozwoju biegunki związanej z CDAD. Szczepy *C. difficile* wytwarzające hipertoksyny wywołują zwiększenie zachorowalności i śmiertelności, ponieważ zakażenia te mogą być odporne na leczenie antybiotykami i mogą powodować konieczność usunięcia okrężnicy (kolektomia). Dlatego należy zawsze uwzględnić możliwość wystąpienia CDAD u pacjentów, u których biegunka wystąpiła w trakcie lub po antybiotykoterapii. Należy wówczas bardzo dokładnie zebrać wywiad, gdyż w przebiegu CDAD notowano przypadki biegunki występującej ponad dwa miesiące po podaniu leków przeciwbakteryjnych. Należy rozważyć przerwanie leczenia azytromycyną i wdrożenie specyficznego leczenia zakażenia *C. difficile*. W przypadku wystąpienia rzekomobloniastego zapalenia jelita grubego spowodowanego azytromycyną przeciwwskazane jest stosowanie leków hamujących perystaltykę.

### Wydłużenie repolaryzacji serca i odstępu QT

Podczas leczenia antybiotykami makrolidowymi, w tym azytromycyną, obserwowano wydłużenie repolaryzacji serca i odstępu QT, wiążące się z ryzykiem rozwoju zaburzeń rytmu serca i częstoskurczu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8). Dlatego też następujące sytuacje mogą zwiększać ryzyko rozwoju arytmii komorowych (w tym *torsade de pointes*), co może prowadzić do zatrzymania akcji serca. Z tego względu należy zachować ostrożność stosując azytromycynę u pacjentów, u których występują stany sprzyjające powstawaniu arytmii (zwłaszcza u kobiet i pacjentów w podeszłym wieku), tj. u pacjentów:

- z wrodzonym lub potwierdzonym nabytym wydłużeniem odstępu QT;
- leczonych innymi substancjami czynnymi, które wydłużają odstęp QT, takimi jak leki przeciwaritmiczne należące do klasy IA (chinidyna i prokainamid) i klasy III (dofetylid, amiodaron i sotalol), hydroksychlorochina, cyzapryd i terfenadyna; leki przeciwpsychotyczne, takie jak fenotiazyny i pimozyd; leki przeciwdepresyjne, takie jak cytalopram; fluorochinolony, takie jak moksyflokscyna i lewoflokscyna;
- z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza z hipokaliemią i hipomagnezemią;
- z istotną klinicznie bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością serca.

### Miastenia

W trakcie leczenia azytromycyną obserwowano zaostrzenie objawów miastonii lub wystąpienie zespołu miastenicznego (patrz punkt 4.8).

### Zakażenia wywołane przez paciorkowce

W leczeniu zapalenia gardła i migdałków podniebiennych spowodowanych 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.

### Stosowanie długotrwałe

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

### Reakcje skórne

Notowano poważne, zagrażające życiu reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Pacjentów należy poinstruować, by obserwowali reakcje skórne, podobnie jak objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z nimi, pojawiające się zwykle w pierwszych tygodniach leczenia. W przypadku objawów związanych z reakcją skórną (np. postępująca wysypka, często z uszkodzeniami lub pęcherzami błony śluzowej), należy natychmiast zaprzestać stosowania azytromycyny. Nie zaleca się wznawiania leczenia azytromycyną.

### **Przed przepisaniem azytromycyny należy wziąć pod uwagę informacje przedstawione niżej:**

Dokonując wyboru azytromycyny do leczenia konkretnego pacjenta należy wziąć pod uwagę stosowność zastosowania makrolidowego preparatu przeciwbakteryjnego w zatwierdzonych wskazaniach, opierając się na odpowiedniej diagnozie, umożliwiającej ustalenie etiologii infekcji bakteryjnej oraz na podstawie częstości występowania oporności na azytromycynę lub inne makrolidy.

Na obszarach, na których częstość występowania oporności na erytromycynę A jest duża, szczególnie istotne jest uwzględnienie zmian wzorca wrażliwości na azytromycynę i inne antybiotyki. Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, w niektórych krajach europejskich obserwowano dużą oporność na azytromycynę szczepów *Streptococcus pneumoniae* (patrz punkt 5.1). Należy to wziąć pod uwagę podczas leczenia zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*.

Azytromycyna nie jest odpowiednia do leczenia ciężkich zakażeń, w których konieczne jest szybkie uzyskanie dużego stężenia antybiotyku we krwi.

W bakteryjnym zapaleniu gardła zastosowanie azytromycyny jest zalecane jedynie w przypadkach, w których leczenie beta-laktamami pierwszego wyboru nie jest możliwe.

### Zakażenia skóry i tkanek miękkich

*Staphylococcus aureus*, główny czynnik wywołujący zakażenia tkanek miękkich, jest często oporny na azytromycynę. Dlatego za warunek wstępny w leczeniu azytromycyną zakażeń tkanek miękkich uważa się wykonanie badań wrażliwości.

### Zakażone rany oparzeniowe

Stosowanie azytromycyny nie jest wskazane w leczeniu zakażonych ran oparzeniowych.

### Choroby przenoszone drogą płciową

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

### Zaburzenia neurologiczne lub psychiczne

Azytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi lub psychicznymi.

### Rumień wędrujący

Pacjentów z rumieniem wędrującym należy uważnie obserwować od strony klinicznej, ponieważ leczenie azytromycyną może zakończyć się niepowodzeniem.

### Leczenie zakażeń wywołanych przez kompleks *Mycobacterium avium* (MAC) u dzieci

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność azytromycyny w leczeniu lub w zapobieganiu zakażeniom wywołanym przez kompleks *Mycobacterium avium* (MAC, ang. Mycobacterium Avium Complex) u dzieci nie zostały ustalone.

#### Substancje pomocnicze

##### *Aspartam*

Po przyjęciu doustnym aspartam jest hydrolizowany w układzie pokarmowym. Jednym z głównych produktów hydrolizy jest fenyloalanina. Może być ona szkodliwa dla pacjentów z fenyloketonurią, rzadką chorobą genetyczną, w której fenyloalanina gromadzi się w organizmie z powodu jej nieprawidłowego wydalania.

Brak klinicznych i nieklinicznych danych dotyczących stosowania aspartamu u niemowląt poniżej 12. tygodnia życia

##### *Alkohol benzylowy*

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mg alkoholu benzylowego w każdej tabletkie do sporządzania zawiesiny doustnej. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Zwiększone ryzyko u małych dzieci z powodu kumulacji.

Duże ilości alkoholu benzylowego mogą gromadzić się w organizmie i powodować działania niepożądane (kwasica metaboliczna). Należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby oraz u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

##### *Glukoza (składnik maltodekstryny)*

Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

##### *Sód*

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

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

### *Leki zobojętniające*

W badaniu farmakokinetycznym, w którym oceniano działanie stosowanych jednocześnie leków zobojętniających i azytromycyny, nie stwierdzono wpływu na całkowitą biodostępność, chociaż najwyższe stężenia w surowicy były zmniejszone o około 25%. Jeśli pacjent stosuje azytromycynę i leki zobojętniające, nie powinien ich przyjmować jednocześnie. Azytromycynę musi być stosowana co najmniej jedną godzinę przed lub dwie godziny po zastosowaniu 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.

### *Dydanozyna (dideoksyinozyna)*

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

### *Digoksylna i kolchicyna (substraty glikoproteiny P)*

Notowano, że antybiotyki makrolidowe, w tym azytromycyna, podawane jednocześnie z substratami glikoproteiny P, takimi jak digoksylna i kolchicyna powodują wzrost poziomów substratu glikoproteiny P w surowicy. Dlatego jeśli azytromycyna (lub podobny antybiotyk azalidowy) i substrat glikoproteiny

p, taki jak digoksyna i kolchicina, są stosowane jednocześnie, należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia się stężenia substratu glikoproteiny P (np. digoksyny, kolchicyny). W czasie leczenia azytromycyną i po jego zakończeniu niezbędna jest kliniczna obserwacja pacjenta, a w stosownych przypadkach, oznaczanie stężenia digoksyny w surowicy.

#### *Zydowudyna*

Podanie azytromycyny w jednorazowej dawce 1000 mg lub wielokrotnych dawek 1200 mg lub 600 mg miało niewielki wpływ na farmakokinetykę w osoczu i wydalanie przez nerki zydowudyny lub jej glukuronidowego metabolitu. Jednakże podawanie azytromycyny zwiększało stężenia fosforylowanej zydowudyny (farmakologicznie czynnego metabolitu) w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej. Znaczenie kliniczne tego działania jest niejasne, jednak może być ono korzystne dla pacjenta.

#### *Alkaloidy sporyszu*

Ze względu na teoretyczną możliwość zatrucia sporyszem, nie zaleca się jednoczesnego stosowania azytromycyny i pochodnych sporyszu (patrz punkt 4.4).

#### *Układ cytochromu P450*

Azytromycyna nie wchodzi w istotne interakcje z układem wątrobowego cytochromu P450. Uważa się, że nie wchodzi ona w interakcje farmakokinetyczne, obserwowane dla erytromycyny i innych antybiotyków makrolidowych. W przypadku azytromycyny nie występuje indukcja ani inaktywacja wątrobowego cytochromu P450 poprzez kompleks metabolit-cytochrom.

Przeprowadzono badania farmakokinetyczne z użyciem azytromycyny i wymienionych poniżej leków, które są w istotnym stopniu metabolizowane za pośrednictwem cytochromu P450.

#### *Astemizol, alfentanyl*

Nie są znane dane dotyczące interakcji z astemizolem lub alfentanylem. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków z azytromycyną, gdyż opisywano nasilenie działania podczas skojarzonego stosowania z antybiotykiem makrolidowym - erytromycyną.

#### *Atorwastatyna*

Jednoczesne podawanie atorwastatyny (w dawce 10 mg na dobę) i azytromycyny (w dawce 500 mg na dobę) nie prowadziło do zmiany stężenia atorwastatyny w osoczu (na podstawie testu hamowania reduktazy HMG-CoA). Niemniej jednak po wprowadzeniu do obrotu odnotowano przypadki rabdomiolizy u pacjentów przyjmujących jednocześnie azytromycynę i statyny.

#### *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 CYP 3A4. Ponieważ makrolidy hamują ten enzym, jednoczesne stosowanie cyzaprydu może powodować wydłużenie odstępu QT, arytmii komorowych i *torsade de pointes*.

#### *Cymetydyna*

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

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

W badaniu interakcji farmakokinetycznych, podawanie azytromycyny nie zwiększało działania przeciwzakrzepowego warfaryny zastosowanej w pojedynczej dawce 15 mg u zdrowych ochotników. Obserwowano nasilenie 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 przeprowadzonym u 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 leczniczych. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie azytromycyny i cyklosporyny, należy monitorować stężenia cyklosporyny i odpowiednio modyfikować jej dawkę.

#### *Efawirenz*

Jednoczesne podawanie azytromycyny w pojedynczej dawce 600 mg i efawirenz 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. Całkowite narażenie na działanie azytromycyny i jej okres półtrwania nie zmieniały się podczas jednoczesnego podawania flukonazolu. Jednakże obserwowano niemające znaczenia klinicznego zmniejszenie się wartości  $C_{max}$  (18%) azytromycyny.

#### *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/dobę przez 3 dni nie wywarło istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne midazolamu podawanego w pojedynczej dawce 15 mg.

#### *Nelfinawir*

Jednoczesne podawanie azytromycyny w dawce 1200 mg i nelfinawiru w stanie stacjonarnym (750 mg 3 razy na dobę) powodowało zwiększenie stężenia azytromycyny. Nie obserwowano istotnych klinicznie działań niepożądanych i nie jest konieczna modyfikacja dawki.

#### *Ryfabutyna*

Jednoczesne stosowanie ryfabutyny i azytromycyny nie miało wpływu na stężenie tych substancji w surowicy.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę i ryfabutynę obserwowano neutropenię. Chociaż neutropenia wiązała się ze stosowaniem ryfabutyny, nie ustalono związku przyczynowego z jednoczesnym leczeniem azytromycyną (patrz punkt 4.8).

#### *Sildenafil*



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

#### *Terfenadyna*

W badaniach farmakokinetycznych nie uzyskano dowodów na występowanie interakcji pomiędzy azytromycyną a terfenadyną. Rzadko opisywano przypadki, w których nie można było całkowicie wykluczyć możliwości interakcji obu produktów. Jednakże nie ma jednoznacznych dowodów na występowanie takich interakcji.

#### *Teofilina*

Nie ma dowodów na występowanie klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego podawania azytromycyny i teofiliny zdrowym ochotnikom. Ponieważ notowano interakcje innych antybiotyków makrolidowych z teofiliną, należy zwracać uwagę na objawy wskazujące na zwiększenie stężenia teofiliny.

#### *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.

#### *Trimetoprim i sulfametoksazol*

Jednoczesne stosowanie trimetoprimu i sulfametoksazolu DS (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.

#### *Hydroksychlorochina*

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania azytromycyny u kobiet w ciąży. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazano, że azytromycyna przenika przez barierę łożyska, nie powodując jednak działania teratogennego. Bezpieczeństwo stosowania azytromycyny w okresie ciąży nie zostało potwierdzone. Dlatego też azytromycynę należy stosować w okresie ciąży jedynie wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko.

### Karmienie piersią

Zaobserwowano, że azytromycyna przenika do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono jednak u kobiet karmiących odpowiednich, prawidłowo kontrolowanych badań klinicznych, które opisywałyby farmakokinetykę przenikania azytromycyny do mleka ludzkiego. Ponieważ nie wiadomo, czy może wywoływać działania niepożądane u karmionego piersią niemowlęcia, podczas stosowania azytromycyny nie należy karmić piersią. U karmionego piersią niemowlęcia może wystąpić m.in. biegunka, zakażenie grzybicze błon śluzowych oraz uczulenie. Zaleca się, aby niszczyć mleko odciągane w trakcie leczenia oraz do dwóch dni po zakończeniu leczenia azytromycyną. Po tym czasie karmienie piersią można wznowić.

### Płodność

W badaniach płodności przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano zmniejszony wskaźnik poczęć po podaniu azytromycyny. Znaczenie wyników tych badań dla ludzi nie jest znane.

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

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

Podczas wykonywania tych czynności należy jednak brać pod uwagę możliwość wystąpienia takich działań niepożądanych, jak zawroty głowy i drgawki.

#### 4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane odnotowane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Działania niepożądane z okresu po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono kursywą. Częstość występowania działań niepożądanych została ustalona w następujący sposób:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ),
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ),
- bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ),
- częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Działania niepożądane prawdopodobnie związane z azytromycyną na podstawie badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Częstość nieznaną</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>			Zakażenie grzybicze, zakażenie bakteryjne, kandydoza, zakażenie pochwy, zapalenie płuc, zapalenie gardła, nieżyt żołądka i jelit, zaburzenia oddechowe, zapalenie błony śluzowej nosa, drożdżakowe zakażenie jamy ustnej		<i>Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)</i>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			Leukopenia, neutropenia, eozynofilia		<i>Małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna</i>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			Obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość		<i>Reakcja anafilaktyczna (patrz punkt 4.4)</i>
<b>Zaburzenia metabolizmu</b>			Jadłowstręt		

<b>i odżywiania</b>					
<b>Zaburzenia psychiczne</b>			Nerwowość, bezsenność	Pobudzenie	<i>Agresja, niepokój, majaczenie, omamy</i>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		Bóle głowy	Zawroty głowy, senność, zaburzenia smaku, parestezje		<i>Omdlenie, drgawki, niedoczulica, nadmierna aktywność psychoruchowa, brak węchu, brak smaku, zaburzenia węchu, miastenia (patrz punkt 4.4)</i>
<b>Zaburzenia oka</b>			Zaburzenia widzenia		
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>			Zaburzenia ucha, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego		Zaburzenia słuchu, w tym głuchota i (lub) szumy uszne
<b>Zaburzenia serca</b>			Kołatanie serca		<i>Torsade de pointes i zaburzenia rytmu serca (patrz punkt 4.4), w tym częstoskurcz komorowy, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkt 4.4)</i>
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>			Uderzenia gorąca		<i>niedociśnienie tętnicze</i>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			Duszność, krwawienie z nosa		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Biegunka	Wymioty, ból brzucha, nudności	Zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, niestrawność, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania (dysfagia), rozdęcie brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, owrzodzenie jamy		<i>Zapalenie trzustki, przebarwienie języka</i>

			ustnej, nadmierne wydzielanie śliny		
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				Zaburzenia czynności wątroby, żółtaczką cholestatyczną	<i>Niewydolność wątroby (rzadko prowadząca do zgonu) (patrz punkt 4.4), piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby</i>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			Wysypka, świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, suchość skóry, nadmierne pocenie się	Nadwrażliwość na światło, <i>ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP)</i>	Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, rumień wielopostaciowy, pękowa wysypka z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS</i> )
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			Choroba zwyrodnieniowa stawów, ból mięśni, ból pleców, ból karku		Ból stawów
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>			Zaburzenia oddawania moczu (dyzuria), ból nerek		<i>Ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek</i>
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>			Krwotok maciczny, zaburzenia jąder		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			Obrzęk, osłabienie (astenia), złe samopoczucie (apatia), uczucie zmęczenia, obrzęk twarzy, ból w klatce piersiowej, gorączka, ból, obrzęk obwodowy		
<b>Badania diagnostyczne</b>		Zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby granulocy-	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności		

		tów kwasochłonnych, zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi, zwiększenie liczby bazofilów, zwiększenie liczby monocytów, zwiększenie liczby neutrofilów	aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, nieprawidłowe stężenie potasu we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia chlorków, zwiększenie stężenia glukozy, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie stężenia wodorowęglanów we krwi, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi		
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>			Powikłania po zabiegach		

Działania niepożądane prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane ze stosowaniem azytromycyny w leczeniu zakażeń prątkami z gatunków należących do kompleksu *Mycobacterium avium* lub zapobieganiu im, na podstawie badań klinicznych i obserwacji po wprowadzeniu do obrotu. Te działania niepożądane różnią się rodzajem lub częstością występowania od zgłaszanych podczas stosowania azytromycyny w postaciach o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu:

	<b>Bardzo często (≥1/10)</b>	<b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	<b>Niezbyt często (≥1/1000 do &lt; 1/100)</b>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		Jadłowstręt	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		Zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenia smaku	Zaburzenia czucia (niedoczulica)

<b>Zaburzenia oka</b>		Zaburzenia widzenia	
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>		Głuchota	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
<b>Zaburzenia serca</b>			Kołatanie serca
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Biegunka, ból brzucha, nudności, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, luźne stolce		
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Wysypka, świąd	Zespół Stevensa-Johnsona, nadwrażliwość na światło
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		Ból stawów	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		Uczucie zmęczenia	Ośłabienie (astenia), złe samopoczucie

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

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

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

### Postępowanie

W razie przedawkowania zaleca się podanie węgla aktywnego oraz zastosowanie leczenia objawowego, a jeżeli konieczne, leczenia podtrzymującego 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 jest skonstruowana poprzez dodanie 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 i hamowania etapu translukacji.

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Stosunek AUC do MIC jest głównym parametrem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym, który najlepiej koreluje ze skutecznością azytromycyny.

### Mechanizm powstawania oporności

Oporność na azytromycynę może być naturalna lub nabyta. Występują trzy główne mechanizmy oporności u bakterii: zmiana miejsca docelowego działania, zmiana w transporcie antybiotyku oraz modyfikacja antybiotyku.

Oporność organizmów gram-dodatnich na makrolidy zazwyczaj związana jest ze zmianą miejsca wiązania w komórce bakteryjnej. W powstawaniu oporności typu MLS<sub>B</sub> (patrz poniżej), która może być konstytutywna u gronkowców lub indukowana u gronkowców i paciorkowców poprzez ekspozycję na pewne makrolidy pośredniczą różnorodne geny nabyte (rodzina *erm*) kodujące metylazy, działające w centrum transferazy peptydylowej 23S rybosomalnego RNA.

Metylacja utrudnia wiązaniu się substancji przeciwbakteryjnych do rybosomów i umożliwia powstawanie oporności krzyżowej na makrolidy (dotyczy wszystkich makrolidów, jeśli jest to oporność konstytutywna), linkozamidów oraz streptogramin typu B, lecz nie streptogramin typu A. Mniej częsty mechanizm oporności polega na degradacji substancji przeciwbakteryjnej poprzez inaktywację enzymów, takich jak esterazy i aktywne usunięcie substancji przeciwbakteryjnej z bakterii.

Drobnoustroje Gram-ujemne mogą być naturalnie odporne na makrolidy, ze względu na brak możliwości skutecznej penetracji zewnętrznej błony komórkowej. Makrolidy charakteryzujące się lepszą penetracją mogą działać przeciwko niektórym organizmom Gram-ujemnym.

Drobnoustroje Gram-ujemne mogą także produkować metylazę rybosomalną lub enzymy dezaktywujące makrolidy.

### Wartości graniczne

Poniżej przedstawiono graniczne wartości wrażliwości typowych patogenów na azytromycynę:

Wartości graniczne (2022, v. 12.0) według Europejskiego Komitetu ds. Oznaczenia Lekowrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST od ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

<b>Patogeny</b>	<b>wrażliwy (mg/L)</b>	<b>oporny (mg/L)</b>
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. grupy A, B, C i G	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	Przypis <sup>1</sup>	Przypis <sup>1</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Przypis <sup>2</sup>	Przypis <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dowody kliniczne na skuteczność makrolidów w zakażeniach dróg oddechowych wywołanych przez *H. influenzae* są sprzeczne ze względu na wysoki odsetek samoistnych wyleczeń. Jeżeli zaistnieje konieczność badania jakiegokolwiek makrolidu pod kątem skuteczności wobec tego gatunku, do wykrywania szczepów z nabytą opornością należy zastosować epidemiologiczne wartości odcięcia (ECOFF, ang. epidemiological cut-offs). ECOFF dla azytromycyny wynosi 4 mg/L.

<sup>2</sup> Azytromycyna jest zawsze stosowana w skojarzeniu z innym skutecznym lekiem przeciwbakteryjnym. Do badania w celu wykrycia mechanizmów nabytej oporności ECOFF wynosi 1 mg/mL.

### Wrażliwość

Częstość występowania oporności nabytej poszczególnych gatunków może być różna w zależności od położenia geograficznego oraz zmienna w czasie, w związku z tym zaleca się korzystanie z lokalnych informacji na temat oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, należy korzystać z opinii eksperta, gdy rozpowszechnienie oporności w danym regionie jest na tyle duże, że przydatność produktu w leczeniu co najmniej niektórych rodzajów zakażeń jest wątpliwa.

### **Tabela wrażliwości**

<b>Gatunki zwykle wrażliwe</b>
<b>Gram-ujemne bakterie tlenowe</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * Inne gatunki bakterii <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<b>Gatunki, u których może wystąpić oporność nabyta</b>
Gram-dodatnie bakterie tlenowe <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Inne gatunki bakterii <i>Ureaplasma urealyticum</i>
<b>Organizmy z opornością naturalną</b>
Gram-dodatnie bakterie tlenowe <i>Staphylococcus aureus</i> – szczepy odporne na metycylinę i szczepy odporne na 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 grupa <i>Bacteroides fragilis</i>

\* Skuteczność kliniczną w zatwierdzonych wskazaniach wykazano na wyodrębnionych wrażliwych, szczepach bakterii.



### 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 równoważności z lekami przeciwmalarycznymi zalecanymi do stosowania w malarii niepowikłanej.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Biodostępność azytromycyny po podaniu doustnym wynosi około 37%. Największe stężenie w osoczu osiągane jest po 2-3 godzinach od chwili przyjęcia leku. Średnie maksymalne stężenie ( $C_{max}$ ) po podaniu doustnym jednorazowej dawki 500 mg wynosiło około 0,4  $\mu\text{g/mL}$ .

### Dystrybucja

Doustnie przyjmowana azytromycyna jest szeroko rozprowadzana po organizmie. Wyniki badań kinetycznych wskazują, że stężenia azytromycyny w tkankach są znacznie większe niż w osoczu (do 50-krotnie większe) niż maksymalne stężenie w osoczu, co wskazuje na jej silne wiązanie w tkankach. Stężenia po pojedynczej dawce 500 mg w tkankach docelowych, takich jak płuco, migdałki oraz prostata przekracza  $MIC_{90}$  dla patogenów prawdopodobnie wywołujących zakażenie.

W badaniach prowadzonych na zwierzętach stwierdzono wysokie stężenia azytromycyny w fagocytach. Wykazano też, że w procesie aktywnej fagocytozy azytromycyna jest uwalniana w wyższych stężeniach niż z fagocytów nieaktywnych. W konsekwencji, w badaniach u zwierząt stężenia azytromycyny w ogniskach zapalnych były duże.

Wiązanie azytromycyny z białkami surowicy jest zmienne, zależy od stężenia w surowicy i wynosi od 12% przy stężeniu 0,5  $\mu\text{g/mL}$  do 52% przy stężeniu 0,05  $\mu\text{g/mL}$ . Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $VV_{ss}$ ) wynosi 31,1 L/kg.

### Metabolizm i 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 wydalana się z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 3 dni. Azytromycyna jest głównie wydalana z żółcią w postaci niezmienionej oraz w postaci metabolitów. W żółci zidentyfikowano dziesięć metabolitów azytromycyny, powstałych w procesie N- i O-demetylacji, hydroksylacji pierścieni deoksyaminowych i aglikonowych oraz połączenia z koniugatem kładnozy. Porównanie wyników metodą chromatografii cieczowej oraz testów mikrobiologicznych wskazuje, że metabolity nie odgrywają roli w aktywności mikrobiologicznej 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 10-80 mL/min) w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością nerek ( $GFR >80$  mL/min). U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, średnie wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{0-120}$  zwiększały się odpowiednio o 61% i 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 kobiet w podeszłym wieku, u których maksymalne stężenia były większe o 30-50%, nie dochodziło do kumulacji leku.

U ochotników w podeszłym wieku (>65 lat) stwierdzano wartości AUC większe (29 %) niż u młodych ochotników (w wieku <40 lat) po zastosowaniu pięciodniowego schematu leczenia, jednak zmian tych nie uznano za istotne kliniczne, w związku z czym nie zaleca się modyfikacji dawkowania

#### *Dzieci i 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  $C_{max}$  były nieznacznie mniejsze niż stężenia u osób dorosłych i wynosiły: 224 µg/L u niemowląt i dzieci w wieku od 7 miesięcy do 5 lat po trzech dniach stosowania oraz 383 µg/L u dzieci w wieku od 6 do 15 lat. Wartość  $t_{1/2}$  (36 godzin) u starszych dzieci i młodzieży mieściła się w zakresie wartości występujących u dorosłych.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach na zwierzętach, którym azytromycynę podawano w dawkach 40-krotnie przekraczających kliniczne dawki terapeutyczne, stwierdzono, iż powodowała ona przemijającą fosfolipidozę, w zasadzie bez zauważalnych w następstwie objawów toksyczności. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie tej obserwacji dla osób przyjmujących azytromycynę zgodnie z zaleceniami.

Badania elektrofizjologiczne wykazały, że azytromycyna ma zdolność wydłużania odstępu QT.

#### Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono długoterminowych badań u zwierząt w celu oceny działania rakotwórczego, szczególnie że produkt leczniczy jest wskazany do stosowania jedynie w leczeniu krótkotrwałym. W innych badaniach nie wykazano objawów wskazujących na karcinogenne działanie.

#### Działanie mutagenne

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

#### Toksyczność reprodukcyjna

W badaniach embriotoksyczności u myszy i szczurów nie stwierdzono działania teratogennego.

U szczurów, którym podano azytromycynę w dawce 100 do 200 mg/kg mc. na dobę, stwierdzano niewielkie opóźnienie kostnienia u płodów oraz przybieranie masy ciała u matek.

W przeprowadzonych na szczurach badaniach, dotyczących okresu okołoporodowego i pourodzeniowego, obserwowano opóźnienie kostnienia po podaniu azytromycyny w dawce 50 mg/kg mc. na dobę i większej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sacharyna sodowa  
Celuloza mikrokrystaliczna PH101  
Celuloza mikrokrystaliczna PH102  
Krospowidon typ A  
Powidon K30  
Sodu laurylosiarczan  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian  
Aspartam (E 951)  
Aromat pomarańczowy (zawiera składniki aromatyczne, maltodekstrynę kukurydzianą (zawiera glukozę), alkohol benzyłowy i  $\alpha$ -tokoferol)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

250 mg, 500 mg

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/PE/PVC/Aluminium zawierające 3, 6, 12 lub 24 tabletek rozpuszczalnych.

1000 mg

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/PE/PVC/Aluminium zawierające 1, 2, 3 lub 6 tabletek rozpuszczalnych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego**

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

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

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa

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

Pozwolenie nr:  
250 mg - 24161  
500 mg - 24162

1000 mg - 24163

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.07.2017 r.

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

23.06.2023 r.