

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azithromycin Genoptim, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Azithromycin Genoptim 500 mg tabletki powlekane

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna. Jedna tabletkę zawiera 10,80 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz pkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Tabletkę barwy białej lub prawie białej, w kształcie kapsułki, powlekane, z wytłoczonym napisem „AZ” i „500” po obu stronach linii podziału dzielącej tabletkę na połowy na jednej stronie i bez wytłoczenia na drugiej stronie.

Tabletkę można dzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie następujących zakażeń bakteryjnych wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę (patrz punkt 4.4 i 5.1):

- zakażenia dolnych dróg oddechowych: zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli i pozaszpitalne zapalenie płuc o przebiegu lekkim do umiarkowanego;
- zakażenia górnych dróg oddechowych: zapalenie zatok, zapalenie gardła lub migdałków;
- ostre zapalenie ucha środkowego;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich o przebiegu lekkim do umiarkowanego, np. zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej, róża;
- niepowikłane zapalenie cewki moczowej i błony śluzowej szyjki macicy, wywołane przez *Chlamydia trachomatis*.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy należy przyjmować w pojedynczej dawce dobowej. Tabletkę można podzielić na połowę i można je zażywać niezależnie od posiłku. Czas leczenia w przypadku każdej z chorób

zakaźnych podano poniżej.

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

Całkowita dawka azytromycyny wynosi 1500 mg i jest podzielona na 3 dni (500 mg raz na dobę). Tę samą dawkę łączną można także przyjmować przez 5 dni (500 mg w jednej dawce pierwszego dnia, a następnie po 250 mg raz na dobę).

W leczeniu niepowikłanych zakażeń cewki moczowej i błony śluzowej szyjki macicy wywołanych przez *Chlamydia trachomatis* podaje się doustnie jednorazowo dawkę 1000 mg.

Dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 45 kg

U tych pacjentów nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w postaci tabletek. Można stosować azytromycynę w innej postaci, np. zawiesiny.

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikacji dawki.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR od 10 do 80 ml/min) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na azytromycynę, erytromycynę lub na którykolwiek z antybiotyków makrolidowych lub ketolidowych albo jakąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wybierając azytromycynę do leczenia danego pacjenta, należy sprawdzić, czy stosowanie makrolidowej substancji przeciwbakteryjnej jest u niego odpowiednie. Należy to ocenić na podstawie odpowiedniego rozpoznania w kierunku bakteryjnej etiologii zakażenia oraz z uwzględnieniem zatwierdzonych wskazań i poziomu oporności na azytromycynę lub inne makrolidy.

Na obszarach o dużej częstości występowania oporności na erytromycynę A szczególnie ważne jest uwzględnienie ewolucji podatności na azytromycynę i inne antybiotyki.

Podobnie jak w przypadku innych makrolidów, w niektórych krajach europejskich stwierdzono wysokie wskaźniki oporności *Streptococcus pneumoniae* na azytromycynę (patrz punkt 5.1). Należy to uwzględnić podczas leczenia zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*.

W przypadku bakteryjnego zapalenia gardła stosowanie azytromycyny jest zalecane wyłącznie wtedy, gdy terapia pierwszego wyboru antybiotykami beta-laktamowymi jest niemożliwa.

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), toksycznej nekrolizy naskórka (zespół Lyella, ang. *Lyell's syndrome*) (rzadko prowadzących do zgonu) i wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS). W przebiegu niektórych z tych reakcji na lek Azithromycin Genoptim 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.

Niewydolność nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR od 10 do 80 ml/min). Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 10 ml/min), ponieważ zaobserwowano u nich 33-procentowy wzrost narażenia organizmu na azytromycynę (patrz punkt 5.2).

Niewydolność wątroby

Ponieważ wątroba jest główną drogą eliminacji azytromycyny, produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z poważną chorobą wątroby. Podczas stosowania azytromycyny zgłaszano przypadki piorunującego zapalenia wątroby prowadzącego do zagrażającej życiu niewydolności wątroby (patrz punkt 4.8). U niektórych pacjentów mogła występować wcześniejsza choroba wątroby lub mogli oni przyjmować inne leki hepatotoksyczne.

W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych dysfunkcji wątroby, takich jak szybko rozwijająca się astenia, której towarzyszy żółtaczka, ciemno zabarwiony mocz, tendencja do krwawienia lub encefalopatia wątrobowa, należy przeprowadzić testy/badania czynności wątroby. W przypadku wystąpienia ciężkiej niewydolności wątroby przyjmowanie azytromycyny należy przerwać.

Alkaloidy sporyszu i azytromycyna

U pacjentów otrzymujących pochodne sporyszu jednoczesne podawanie niektórych antybiotyków makrolidowych prowadziło do zatrucia sporyszem. Nie istnieją dane dotyczące możliwości interakcji pomiędzy sporyszem i azytromycyną. Niemniej jednak, ponieważ możliwe jest zatrucie sporyszem, nie należy jednocześnie stosować azytromycyny i pochodnych sporyszu (patrz punkt 4.5).

Wydłużenie odstępu QT

Podczas leczenia innymi makrolidami opisywano wydłużenie repolaryzacji serca oraz odstępu QT, co niesie ze sobą ryzyko powstania zaburzeń rytmu serca i *torsade de pointes*. Podobnego skutku stosowania azytromycyny nie można całkowicie wykluczyć u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem przedłużającej się repolaryzacji serca (patrz punkt 4.8), dlatego należy zachować środki ostrożności podczas leczenia następujących pacjentów:

- z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT;
- Otrzymujących inne substancje czynne, które powodują wydłużenie odstępu QT, takie jak leki przeciwarytmiczne klasy IA oraz III, cyzapryd i terfenadyna;
- z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza hipokaliemią lub hipomagnezemią;
- ze znaczącą klinicznie bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością serca.

Nadkażenia

Należy zwrócić uwagę na możliwość nadkażenia innymi, niewrażliwymi drobnoustrojami, w tym grzybami. Nadkażenie może powodować konieczność przerwania leczenia azytromycyną i wdrożenia właściwego postępowania.

Zaburzenia neurologiczne lub choroby psychiczne

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

Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego

Po zastosowaniu antybiotyków makrolidowych opisywano występowanie rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego. Dlatego jeśli podczas leczenia azytromycyną występuje biegunka, należy rozważyć takie rozpoznanie. Jeśli wystąpi rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego spowodowane

azytromycyną, przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit.

Biegunka związana z Clostridium difficile

W przypadku niemal wszystkich substancji przeciwbakteryjnych, w tym azytromycyny, zgłaszano biegunkę związaną z zakażeniem *Clostridium difficile* (CDAD), której nasilenie sięgało od łagodnej biegunki po zapalenie jelita grubego zakończone zgonem. Podawanie substancji przeciwbakteryjnych zmienia normalną florę jelita grubego, prowadząc do nadmiernego rozwoju *C. difficile*.

C. difficile wytwarza toksyny A i B, które przyczyniają się do rozwoju CDAD. Wytwarzające hipertoksyny szczepy *C. difficile* wywołują zwiększenie zachorowalności i umieralności, ponieważ zakażenia te mogą być odporne na leczenie przeciwdrobnoustrojowe, co może wymagać kolektomii. CDAD należy brać pod uwagę w przypadku wszystkich pacjentów, u których po zastosowaniu antybiotyku występuje biegunka. Konieczne jest sporządzenie dokładnego wywiadu chorobowego, ponieważ zgłaszano występowanie CDAD dwa miesiące po podaniu substancji przeciwbakteryjnych.

Stosowanie długotrwałe

Brak jest doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego stosowania azytromycyny w wymienionych wskazaniach. W przypadku szybko nawracających zakażeń, należy rozważyć terapię innym antybiotykiem.

Azytromycyna nie jest wskazana w leczeniu zakażonych ran oparzeniowych.

W przypadku chorób przenoszonych drogą płciową, należy się upewnić, że nie ma jednocześnie zakażenia *T. pallidum*.

U pacjentów otrzymujących azytromycynę zgłaszano nasilenie się objawów miastonii gravis lub pojawienie się zespołu miastenicznego (patrz punkt 4.8).

Produkt leczniczy nie jest odpowiedni do leczenia ciężkich zakażeń, w przypadku których potrzebne jest szybkie uzyskanie wysokiego stężenia antybiotyku we krwi.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności zapobiegania lub leczenia MAC u dzieci.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki zobojętniające

W badaniu farmakokinetycznym jednoczesnego stosowania leków zobojętniających i azytromycyny nie zaobserwowano wpływu na całkowitą biodostępność azytromycyny, chociaż maksymalne stężenie w surowicy było zmniejszone o około 25%. W przypadku pacjentów przyjmujących zarówno azytromycynę, jak i leki zobojętniające, leków tych nie należy przyjmować jednocześnie.

Cetyryzyna

W przypadku zdrowych ochotników jednoczesne podawanie przez 5 dni azytromycyny i cetyryzyny 20 mg nie skutkowało w stanie stacjonarnym interakcją farmakokinetyczną oraz nie odnotowano istotnych zmian odstępu QT.

Dydanozyna

Dobowa dawka 1200 mg azytromycyny, podawana jednocześnie z dydanozyną w dawce 400 mg na dobę 6 ochotnikom z dodatnim mianem HIV nie wywierała wpływu na farmakokinetykę dydanozyny w stanie stacjonarnym w porównaniu do placebo.

Digoksyna i kolchicina

Notowano, że jednoczesne podawanie antybiotyków makrolidowych, w tym azytromycyny, z substratami glikoproteiny P, takimi jak digoksyna i kolchicina, prowadzi do zwiększenia stężenia substratu glikoproteiny P w surowicy. W związku z tym, w przypadku jednoczesnego podawania azytromycyny i substratów glikoproteiny P, takich jak digoksyna i kolchicina, należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia stężenia digoksyny w surowicy. W czasie leczenia azytromycyną i po jego zakończeniu niezbędna jest kliniczna obserwacja pacjenta, a w stosownych przypadkach, oznaczanie stężenia digoksyny w surowicy.

Zydowudyna

Podanie jednorazowej dawki azytromycyny wynoszącej 1000 mg oraz podawanie dawek wielokrotnych wynoszących 1200 mg lub 600 mg miało jedynie słaby wpływ na farmakokinetykę zydowudyny lub jej glukuronowego metabolitu w osoczu lub na wydzielanie nerkowe. Jednakże podawanie azytromycyny powodowało zwiększenie stężenia fosforylowanej zydowudyny, klinicznie czynnego metabolitu, w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest jasne, niemniej jednak może być korzystne dla pacjentów.

Azytromycyna nie wchodzi w istotne interakcje z wątrobowym układem cytochromu P450. Uważa się, że nie podlega interakcjom farmakokinetycznym stwierdzanym w przypadku erytromycyny i innych makrolidów. W przypadku azytromycyny nie zachodzi indukcja lub dezaktywacja wątrobowego cytochromu P450 za pośrednictwem kompleksu cytochrom-metabolit.

Ergotamina:

Jednoczesne stosowanie sporyszu i azytromycyny może teoretycznie powodować objawy zatrucia sporyszem i dlatego nie zaleca się jednoczesnego ich stosowania (patrz punkt 4.4).

Przeprowadzono badania farmakokinetyczne z azytromycyną i następującymi lekami, o których wiadomo, że podlegają istotnemu metabolizmowi pośredniczonym przez cytochrom P450.

Atorwastatyna

Jednoczesne podawanie atorwastatyny (10 mg na dobę) i azytromycyny (500 mg na dobę) nie spowodowało zmiany stężenia atorwastatyny w osoczu (na podstawie oznaczania hamowania reduktazy HMG-CoA).

Karbamazepina

W przeprowadzonym wśród zdrowych ochotników badaniu interakcji farmakokinetycznych nie zaobserwowano istotnego wpływu jednoczesnego podawania azytromycyny na stężenie w osoczu karbamazepiny lub jej aktywnego metabolitu.

Cymetydyna

W badaniu farmakokinetycznym wpływu podawanej 2 godziny przed azytromycyną pojedynczej dawki cymetydyny nie zaobserwowano zmiany farmakokinetyki azytromycyny.

Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny

Podczas badania farmakokinetycznego, azytromycyna nie zmieniła przeciwzakrzepowego działania pojedynczej dawki 15 mg warfaryny podawanej zdrowym ochotnikom. Opisywano zwiększoną skłonność do krwotoków, jeśli azytromycyna była stosowana jednocześnie z warfaryną lub doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny. Choć nie ustalono, czy istnieje związek przyczynowo-skutkowy, okoliczność tę należy brać pod uwagę, ustalając częstotliwość kontrolowania

czasu protrombinowego w przypadku stosowania azytromycyny u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny.

Cyklosporyna

Podczas badania farmakokinetycznego z udziałem zdrowych ochotników, którym podawano doustnie azytromycynę w dawce 500 mg na dobę przez 3 dni, a następnie podano im pojedynczą dawkę doustną 10 mg/kg mc. cyklosporyny, stwierdzono istotne podwyższenie parametrów C_{max} i AUC_{0-5} cyklosporyny. Dlatego też należy dokładnie rozważyć sytuację kliniczną przed jednoczesnym zastosowaniem obu leków. Jeśli leczenie skojarzone uzna się za uzasadnione, należy monitorować stężenie cyklosporyny i odpowiednio dostosować jej dawkę.

Efawirenz

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki dobowej 600 mg azytromycyny i 400 mg efawirenz przez 7 dni nie spowodowało klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

Flukonazol

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 1200 mg azytromycyny nie zmieniło właściwości farmakokinetycznych pojedynczej dawki 800 mg flukonazolu. Łączna ekspozycja i okres półtrwania azytromycyny pozostały bez zmian po jednoczesnym podawaniu flukonazolu, przy czym zaobserwowano klinicznie nieistotny spadek C_{max} (18%) azytromycyny.

Indinawir

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 1200 mg azytromycyny nie miało statystycznie istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne indinawiru podawanego w dawce 800 mg trzy razy na dobę przez 5 dni.

Metyloprednizolon

W przeprowadzonym wśród zdrowych ochotników badaniu interakcji farmakokinetycznych stwierdzono, że azytromycyna nie ma istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne metyloprednizolonu.

Midazolam

Jednoczesne podawanie azytromycyny w dawce 500 mg na dobę przez 3 dni zdrowym ochotnikom nie spowodowało klinicznie istotnych zmian właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych pojedynczej dawki 15 mg midazolamu.

Nelfinawir

Jednoczesne podawanie azytromycyny (1200 mg) i nelfinawiru (750 mg trzy razy na dobę) spowodowało wzrost stężenia azytromycyny w stanie stacjonarnym. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych działań niepożądanych i nie jest konieczna korekta dawki.

Ryfabutyna

Jednoczesne stosowanie azytromycyny i ryfabutyny nie wpływa na stężenie obu substancji czynnych w surowicy.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę i ryfabutynę zaobserwowano neutropenię. Choć neutropenia była związana ze stosowaniem ryfabutyny, nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego połączenia z azytromycyną (patrz punkt 4.8).

Sildenafil

U zdrowych ochotników płci męskiej nie stwierdzono przesłanek wpływu azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na parametry AUC i C_{max} sildenafilu lub jego głównego metabolitu w krążeniu.

Terfenadyna

Badania farmakokinetyczne wykazały brak przejawów występowania interakcji pomiędzy azytromycyną i terfenadyną. Rzadko zgłaszano przypadki, gdy nie można było całkowicie wykluczyć takich interakcji; niemniej jednak nie było pewności, że takie interakcje wystąpiły.

Teofilina

Jednoczesne podawanie zdrowym ochotnikom azytromycyny i teofiliny nie skutkowało klinicznie istotnymi interakcjami farmakokinetycznymi.

Triazolam

Jednoczesne podawanie azytromycyny w dawce 500 mg w Dniu 1 i 250 mg w Dniu 2 i triazolamu w dawce 0,125 mg w Dniu 2 czternastu zdrowym ochotnikom nie wywarło istotnego wpływu na żadną ze zmiennych farmakokinetycznych w przypadku triazolamu w porównaniu z podawaniem triazolamu i placebo.

Trimetoprym/sulfametoksazol

Jednoczesne podawanie trimetoprymu/sulfametoksazolu DS (160 mg/800 mg) przez 7 dni i azytromycyny 1200 mg w Dniu 7 nie wywarło istotnego wpływu na stężenie szczytowe, łączną ekspozycję lub wydalanie z moczem zarówno trimetoprymu, jak i sulfametoksazolu. Stężenie azytromycyny w osoczu było podobne jak stężenie obserwowane w innych badaniach.

Substraty CYP3A4

Choć wydaje się, że azytromycyna nie hamuje enzymu CYP3A4, zalecana jest ostrożność podczas rozważania połączenia tego leku z chinidyną, cyklosporyną, cyzaprydem, astemizolem, terfenadyną, alkaloidami sporyszu, pimozydem lub innymi produktami leczniczymi o wąskim przedziale terapeutycznym, metabolizowanymi głównie przez CYP3A4.

Cyzapryd

Cyzapryd jest metabolizowany w wątrobie przez enzym CYP3A4. Ponieważ makrolidy hamują ten enzym, jednoczesne stosowanie cyzaprydu może powodować wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu i *torsade de pointes*.

Astemizol i alfentanyl

Brak danych dotyczących interakcji z astemizolem i alfentanylem. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych substancji i azytromycyny, ponieważ opisano nasilenie ich działania podczas jednoczesnego stosowania antybiotyku makrolidowego – erytromycyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich, właściwie kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Ograniczone dane dotyczące ludzi nie wskazują na wzrost ryzyka wad wrodzonych. Azytromycyna przenika przez łożysko w ograniczonej ilości.

Dane z badań na zwierzętach nie wskazują na występowanie bezpośredniego lub pośredniego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Azytromycynę można stosować w czasie ciąży wtedy, gdy podawanie tego produktu jest bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Ograniczone dane wskazują na przenikanie azytromycyny w ograniczonej ilości do mleka matki. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Produktu leczniczego Azithromycin Genoptim nie należy stosować w leczeniu kobiet karmiących piersią, chyba że korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla dziecka.

Płodność

Dane z badań na zwierzętach nie wskazują na wpływ podawania azytromycyny na płodność samców i samic. Brak danych dotyczących ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie istnieją dane, które wskazywałyby na wpływ Azithromycin Genoptim na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługę urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzenia leku do obrotu podano kursywą. Zastosowano podział na następujące grupy częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); i częstość nieznana (nie można ustalić na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane uporządkowano malejąco według stopnia ciężkości.

Działania niepożądane, które mogą być związane z azytromycyną, ocenione na podstawie badań klinicznych i doniesień po wprowadzeniu leku do obrotu:

bardzo często $\geq 1/10$	często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość nieznana prawdopodobieństwa wystąpienia nie da się ustalić na podstawie dostępnych danych
Zakażenia i zarażenia					
		Kandydoza Kandydoza jamy ustnej Zakażenie pochwy			<i>Rzekomobloniaste zapalenie jelit (patrz punkt 4.4)</i>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
		Leukopenia Neutropenia			Małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego					
		Obrzęk naczynioruchowy Nadwrażliwość			Reakcja anafilaktyczna (patrz punkt 4.4.)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
	Jadłowstręt				
Zaburzenia psychiczne					
		Nerwowość	Pobudzenie		Agresja Wzmożony niepokój
Zaburzenia układu nerwowego					
	Zawroty głowy Bóle głowy Parestezje Zaburzenia smaku	Hipestezja Senność Bezsenność			Omdlenia Drgawki, Podwyższony napęd psychomotoryczny, Anosmia,

					Ageuzja, Parosmia, Pogorszenie się stanu lub nasilenie się objawów <i>miastonii gravis</i> (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka					
	Zaburzenia widzenia				
Zaburzenia ucha i błędnika					
	Głuchota	Niedosłuch, Szumy uszne	Zawroty głowy		
Zaburzenia pracy serca					
		kołatanie serca			<i>Torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4) Zaburzenia rytmu serca, w tym częstoskurcz komorowy.
Zaburzenia naczyniowe					
					Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe					
Biegunka, Bóle brzucha Nudności Wzdęcia	Wymioty Niestrawność	Zapalenie błony śluzowej żołądka Zaparcia			Zapalenie trzustki Przebarwienie języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
		Zapalenie wątroby	Nieprawidłowa czynność wątroby		<i>Niewydolność wątroby</i> (patrz punkt 4.4), rzadko prowadząca do zgonu, Piorunujące zapalenie wątroby, Marskość wątroby, Żółtaczka cholestatyczna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
	Wysypka Świąd	Zespół Stevensa- Johnsona, Nadwrażliwość na światło Pokrzywka	Reakcje uczuleniowe (w tym obrzęk naczynioruchowy), ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP)		<i>Toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), Rumień wielopostaciowy</i>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe					
	Ból stawów				
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych					
					Ostra niewydolność

					nerek, Śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
	Nadmierne zmęczenie	Ból w klatce piersiowej Obrzęk Złe samopoczucie Astenia			
Badania diagnostyczne					
	Spadek liczby limfocytów, wzrost liczby granulocytów kwasochłonnych, spadek stężenia wodorowęglanu we krwi	Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, wzrost stężenia bilirubiny, wzrost stężenia mocznika we krwi, wzrost stężenia kreatyniny we krwi, nieprawidłowe stężenie potasu we krwi			Wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie (patrz punkt 4.4)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Działania niepożądane, które występowały po przyjęciu produktu leczniczego w dawkach większych niż zalecane, były podobne do tych, które opisywano po podaniu zwykle stosowanych dawek. Charakterystyczne objawy po przedawkowaniu antybiotyków makrolidowych to: przemijająca utrata słuchu, silne nudności, wymioty i biegunka. W przypadku przedawkowania zaleca się podanie węgla leczniczego oraz zastosowanie leczenia objawowego, jak również ogólne leczenie podtrzymujące czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego; makrolidy
Kod ATC: J01FA10

Azytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym należącym do grupy azalidów. Częsteczka zostaje utworzona przez włączenie atomu azotu do pierścienia laktonowego erytromycyny A.

Mechanizm działania

Mechanizm działania azytromycyny polega na zahamowaniu syntezy białka bakteryjnego poprzez wiązanie z podjednostką 50 S rybosomu i w ten sposób zahamowanie translokacji peptydów.

Związek farmakokinetyki i farmakodynamiki

W przypadku azytromycyny głównym parametrem farmakokinetyki i farmakodynamiki najlepiej skorelowanym ze skutecznością tej substancji jest AUC/MIC.

Mechanizm oporności

Na ogół oporność różnych szczepów bakterii na antybiotyki makrolidowe występuje w trzech mechanizmach, związanych ze zmianą miejsca docelowego, modyfikacją antybiotyku lub zmianą jego transportu (poprzez wypływ zwrotny). Wypływ zwrotny u paciorkowców jest warunkowany przez geny *mef* i powoduje powstawanie wybiórczej oporności na makrolidy (fenotyp M). Celowana modyfikacja jest kontrolowana przez metylazy zakodowane w genach *erm*.

Wśród bakterii *Streptococcus pneumoniae*, paciorkowce beta-hemolizujące z grupy A, *Enterococcus* spp. i *Staphylococcus aureus*, w tym metycylinooporne *Staphylococcus aureus* (MRSA), występuje całkowita oporność krzyżowa na erytromycynę, azytromycynę, inne makrolidy i linkozamidy. Jest bardziej prawdopodobne, że na azytromycynę będą wrażliwe szczepy *S. pneumoniae* wrażliwe na penicylinę niż szczepy *S. pneumoniae* oporne na penicylinę. Jest mniej prawdopodobne, że na azytromycynę będą wrażliwe szczepy *Staphylococcus aureus* oporne na metycylinę (MSRA) niż szczepy *Staphylococcus aureus* wrażliwe na metycylinę (MSSA).

Powstawanie znaczącej oporności w modelach zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* występuje, jeśli wartości MIC dla drobnoustrojów *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* i *Enterobacteriaceae* są <1-krotnego wzrostu rozcieńczenia, po 9-krotnym, subletalnym pasażowaniu substancji czynnej i 3-krotnym rozcieńczeniu dla drobnoustrojów *Staphylococcus aureus*. Powstawanie oporności *in vitro* z powodu mutacji jest rzadkie.

Wartości graniczne

Wartości graniczne stężeń azytromycyny, określające przedziały wrażliwości typowych patogenów bakteryjnych:

wg EUCAST:

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

Częstość występowania oporności niektórych gatunków drobnoustrojów może być różna w zależności od rejonu geograficznego i czasu wyizolowania danego drobnoustroju, zwłaszcza jeżeli zwalczane są ciężkie zakażenia. Wymienione informacje stanowią jedynie przybliżoną wskazówkę na temat prawdopodobieństwa podatności organizmu na azytromycynę.

Tabela: Spektrum działania przeciwbakteryjnego azytromycyny

Zwykle wrażliwe gatunki
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>
<i>Escherichia coli</i> ETEC
<i>Escherichia coli</i> EAEC
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>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Gatunki, u których może wystąpić oporność nabyta
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Streptococcus pneumoniae</i> średnio wrażliwe i odporne na penicylinę
Drobnoustroje, u których oporność jest wrodzona
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus</i> spp. MRSA, MRSE*
Bakterie Gram-ujemne
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Escherichia coli</i>
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

Ocena badań przeprowadzonych u dzieci wskazuje, że stosowanie azytromycyny nie jest zalecane w leczeniu malarii, ani w monoterapii, ani w skojarzeniu z lekami zawierającymi chlorochinę lub artemizyninę, ponieważ nie ustalono *non-inferiority* w stosunku do leków przeciwmalarycznych zalecanych w leczeniu malarii niepowikłanej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym biodostępność azytromycyny wynosi około 37%. Maksymalne stężenie w

osoczu jest osiągnięte po 2-3 godzinach. Średnie maksymalne stężenie (C_{max}) zaobserwowane po podaniu pojedynczej dawki 500 mg wynosi około 0,4 $\mu\text{g/ml}$.

Dystrybucja

Azytromycyna podawana doustnie rozmieszcza się w całym organizmie.

Badania farmakokinetyczne wykazały znacząco większe stężenia azytromycyny w tkankach niż w osoczu (do wartości 50-krotnego maksymalnego stężenia obserwowanego w osoczu). Wskazuje to, że substancja jest w znacznym stopniu wiązana w tkankach (objętość dystrybucji w stanie stacjonarym wynosi około 31 l/kg).

Podczas stosowania zgodnie z zalecanym dawkowaniem, nie występuje kumulacja w osoczu. Kumulacja występuje w tkankach, w których stężenie jest dużo wyższe niż w osoczu. Po podaniu pojedynczej dawki 500 mg stężenie w tkankach docelowych, jak np. w płucu, migdałku i gruczole krokowym, przekracza MIC_{90} dla prawdopodobnych patogenów.

W badaniach przeprowadzonych *in vitro* i *in vivo* wykazano, że azytromycyna kumuluje się w fagocytach. Uwalnianie jest stymulowane przez aktywną fagocytozę. W modelach zwierzęcych proces ten prawdopodobnie miał wpływ na kumulację azytromycyny w tkance. Wiązanie azytromycyny z białkami osocza jest zmienne i zależne od stężenia 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 fazie eliminacji z osocza jest ściśle związany z okresem półtrwania w tkankach, wynoszącym od 2 do 4 dni.

Okolo 12% dawki w podaniu dożylnym wydalane jest w niezmienionej postaci w moczu przez okres 3 dni, przy czym większość w ciągu pierwszych 24 godzin. W 2 dni po 5-dniowym leczeniu, w żółci u ludzi obserwowano stężenie azytromycyny wynoszące do 237 mg/ml, a także wykryto 10 metabolitów (powstałych przez N- i O-demetylację, hydroksylację deozaminy i pierścieni aglikonowych oraz poprzez rozszczepianie koniugatów kładynozowych). Badania wskazują, że metabolity te nie mają znaczenia dla mikrobiologicznej aktywności azytromycyny.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Niewydolność nerek

U pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego od 10 do 80 ml/min) po podaniu jednorazowej dawki azytromycyny wynoszącej 1 g, średnie C_{max} i AUC_{0-120} zwiększały się odpowiednio o 5,1% i 4,2% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($GFR > 80$ ml/min). U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ($GFR < 10$ ml/min) średnie C_{max} i AUC_{0-120} były większe niż u osób zdrowych odpowiednio o 61% i 35%.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby brak dowodów znaczących zmian farmakokinetyki azytromycyny w surowicy w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby. Wydaje się, że u tych pacjentów zwiększa się wydalanie azytromycyny z moczem, prawdopodobnie w wyniku kompensacji zmniejszonego klirensu wątrobowego.

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka azytromycyny u mężczyzn w podeszłym wieku była podobna jak u młodych dorosłych. Jednakże u kobiet w podeszłym wieku, chociaż obserwowano większe maksymalne stężenie leku (wzrost o 30 do 50%), nie występowała znacząca kumulacja.

U ochotników w podeszłym wieku (>65 lat) po 5-dniowej terapii obserwowano zawsze wyższe

wartości AUC (29 %) niż u młodych ochotników (<45 lat). Uznano jednak te różnice za klinicznie nieistotne, a zatem nie jest potrzebna korekta dawki.

Niemowlęta, małe dzieci, dzieci i młodzież

Farmakokinetykę badano u dzieci w wieku od 4 miesięcy do 15 lat, po podaniu leku w postaci kapsułek, granulatu lub zawiesiny. Po podaniu pierwszego dnia dawki 10 mg/kg mc., a następnie w dniach od 2. do 5. dawki 5 mg/kg mc., C_{max} było nieco mniejsze niż u osób dorosłych i wynosiło: 224 µg/ml u dzieci w wieku od 0,6 do 5 lat, oraz po 3 dniach podawania – 383 µg/ml u dzieci w wieku od 6 do 15 lat. Parametry półtrwania w 36. godzinie obserwacji w grupie starszych dzieci mieściły się w przedziale przewidywanym dla dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa

W badaniach na zwierzętach stosowano dawki 40-krotnie większe niż terapeutyczne dawki u ludzi i stwierdzono, że azytromycyna powodowała przemijającą fosfolipidozę, która z reguły nie miała działania toksycznego. Znaczenie tego zjawiska dla ludzi otrzymujących azytromycynę zgodnie z zaleceniami nie jest znane.

Badania elektrofizjologiczne wykazały, że azytromycyna powoduje wydłużenie odstępu QT.

Właściwości rakotwórcze

Nie przeprowadzano długotrwałych badań na zwierzętach w celu określenia właściwości rakotwórczych leku.

Właściwości mutagenne

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Po doustnym podaniu azytromycyny podczas badań nad embriotoksycznością u szczurów nie stwierdzono właściwości teratogennych. Azytromycyna podawana szczurom w dawce nieco powyżej granicy toksyczności dla matki powodowała opóźnienie kostnienia u płodu. W badaniach około- i poporodowych u szczurów obserwowano opóźnienie rozwoju fizycznego i motorycznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan bezwodny
Kroskarmeloza sodowa
Skrobia preżelowana
Hypromeloza
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry White 31K58902:
Hypromeloza 15cp
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.

Blister: 2, 3, 6 i 30 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synoptis Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20054

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 kwietnia 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 sierpnia 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO