# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azibiot, 500 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka 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

Produkt leczniczy Azibiot wskazany jest w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg (patrz punkty 4.4 i 5.1):
- Ostre paciorkowcowe zapalenie migdałków i zapalenie gardła
- Ostre bakteryjne zapalenie zatok
- Ostre bakteryjne zapalenie ucha środkowego
- Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP)
- Ostre bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich (ang. acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI)
- Rumień wędrujący (wczesna miejscowa borelioza)
- Zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez *Chlamydia trachomatis*
- Zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez *Neisseria gonorrhoeae*, w skojarzeniu z innym odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym (np. ceftriaksonem)

Produkt leczniczy Azibiot jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym zaostrzeniem przewlekłego zapalenia oskrzeli.
Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
*Dorośli i młodzież o masie ciała co najmniej 45 kg*
Azytromycynę należy podawać jako pojedynczą dawkę dobową.

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania dla dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg

| Wskazanie | Schemat dawkowania azytromycyny |
|---|---|

| | |
|---|---|
| Ostre paciorkowcowe zapalenie migdałków i zapalenie gardła<br><br>Ostre bakteryjne zapalenie zatok<br><br>Ostre bakteryjne zapalenie ucha środkowego<br><br>Ostre zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli*<br><br>Pozaszpitalne zapalenie płuc[#]<br><br>Ostre bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich | 500 mg/dobę przez 3 dni<br><br>lub<br><br>500 mg w dniu 1, następnie 250 mg/dobę w dniach 2-5 |
| Rumień wędrujący (wczesna miejscowa borelioza) | 1000 mg w dniu 1, następnie 500 mg/dobę w dniach 2-10 |
| Zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez *Chlamydia trachomatis* | 1000 mg jako dawka pojedyncza |
| Zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez *Neisseria gonorrhoeae*, w skojarzeniu z innym odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym (np. ceftriaksonem) | 1000 mg lub 2000 mg* jako dawka pojedyncza |
| * tylko do leczenia dorosłych<br>[#] U dorosłych leczenie doustne może również następować po leczeniu dożylnym, jeśli jest to klinicznie wskazane w celu ukończenia 7- do 10-dniowego całkowitego cyklu leczenia (szczegółowe informacje można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego azytromycyny do podawania dożylnego).<br>Należy rozważyć schematy leczenia, dawki i czas trwania leczenia zgodnie z zaleceniami zawartymi w zaktualizowanych wytycznych dotyczących leczenia dla każdego wskazania. | |

*Pominięta dawka*
Jeśli od pominiętej dawki minęło 12 godzin lub mniej, pacjentowi należy zalecić jak najszybsze przyjęcie dawki, a następnie przyjęcie kolejnej dawki o zwykłej porze. Jeśli minęło więcej niż 12 godzin od czasu, w którym dawka jest zwykle przyjmowana, pacjentowi należy zalecić odczekanie do następnej zaplanowanej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

*Zaburzenia czynności nerek*
Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z GFR ≥10 ml/min. U pacjentów z GFR <10 ml/min azytromycynę należy podawać z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.2).

*Zaburzenia czynności wątroby*
Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi (stopień A w klasyfikacji Child-Pugh) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w klasyfikacji Child-Pugh) (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

(stopień C w klasyfikacji Child-Pugh). Z tego powodu u tych pacjentów azytromycynę należy podawać z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

*Osoby w podeszłym wieku*
Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Ponieważ u osób w podeszłym wieku częściej występują stany proarytmiczne, zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca i zaburzeń typu torsade de pointes (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież
Stosowanie produktu leczniczego Azibiot u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu ostrych zaostrzeń przewlekłego zapalenia oskrzeli.
Dostępne są inne postacie farmaceutyczne, które mogą być bardziej odpowiednie do leczenia pacjentów niezdolnych do połykania tabletek, a także dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 45 kg.

Sposób podawania
Podanie doustne.
Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego. Podanie bezpośrednio przed posiłkiem może zwiększyć tolerancję żołądkowo-jelitową.
Tabletki można podzielić na dwie równe połowy, co pozwala na dostosowanie dawki. Całą tabletkę lub połowę tabletki należy przyjmować jako pojedynczą dawkę dobową zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania.

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, erytromycynę, jakikolwiek antybiotyk makrolidowy lub ketolidowy, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Możliwość wywołania oporności
Azytromycyna może sprzyjać rozwojowi oporności ze względu na związane z nią długotrwałe i zmniejszające się stężenie w osoczu i tkankach po zakończeniu leczenia (patrz punkt 5.2). Leczenie azytromycyną należy rozpoczynać wyłącznie po dokładnej ocenie korzyści i ryzyka, biorąc pod uwagę lokalną częstość występowania oporności, i w przypadku, gdy preferowane schematy leczenia nie są wskazane.

Ciężkie reakcje skórne i nadwrażliwości
W związku z leczeniem azytromycyną zgłaszano rzadkie ciężkie reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksję (rzadko zakończone zgonem), ciężkie skórne działania niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCARs), w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksyczną nekrolizę naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). W momencie przepisywania leku należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle monitorować pod kątem występowania reakcji skórnych. Niektóre z tych reakcji na azytromycynę powodowały nawrót objawów i wymagały dłuższego okresu obserwacji i leczenia. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy przerwać stosowanie azytromycyny i rozpocząć odpowiednie leczenie. Lekarze powinni mieć świadomość, że objawy alergii mogą wystąpić ponownie po przerwaniu leczenia objawowego.

Wydłużenie odstępu QT
Podczas leczenia innymi makrolidami, w tym azytromycyną, obserwowano wydłużenie repolaryzacji serca i odstępu QT, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia arytmii serca i zaburzeń rytmu serca typu

torsades de pointes (patrz punkt 4.8). Ponieważ poniższe sytuacje mogą prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca (w tym zaburzeń typu torsade de pointes), które mogą prowadzić do zatrzymania akcji serca, azytromycynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z trwającymi stanami proarytmicznymi (zwłaszcza u kobiet i pacjentów w podeszłym wieku), takich jak pacjenci:

- z wrodzonym lub udokumentowanym wydłużeniem odstępu QT
- aktualnie otrzymujący leczenie innymi substancjami czynnymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT (patrz punkt 4.5)
- z zaburzeniami równowagi elektrolitowej, szczególnie w przypadku hipokaliemii i hipomagnezemii
- z klinicznie istotną bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością serca
- pacjenci w podeszłym wieku: pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na związane z lekiem działania na odstęp QT.

Hepatotoksyczność

Ponieważ wątroba jest główną drogą eliminacji azytromycyny, azytromycynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z istotną chorobą wątroby. Podczas stosowania azytromycyny zgłaszano przypadki piorunującego zapalenia wątroby, potencjalnie prowadzącego do zagrażającej życiu niewydolności wątroby. Podczas stosowania azytromycyny zgłaszano również występowanie zapalenia wątroby, żółtaczki cholestatycznej, martwicy wątroby i niewydolności wątroby, z których niektóre zakończyły się zgonem (patrz punkt 4.8). U niektórych pacjentów mogła występować wcześniejsza choroba wątroby lub mogli oni przyjmować inne hepatotoksyczne produkty lecznicze. Pacjentom należy zalecić przerwanie stosowania azytromycyny i skontaktowanie się z lekarzem, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe dysfunkcji wątroby, takie jak szybko rozwijająca się astenia powiązana z żółtaczką, ciemne zabarwienie moczu, skłonność do krwawień lub encefalopatia wątrobowa. W takich przypadkach należy niezwłocznie przeprowadzić testy/badania czynności wątroby.

Biegunka związana z zakażeniem *Clostridioides difficile* (ang. *Clostridioides difficile* associated diarrhoea, CDAD), rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego

Podczas stosowania azytromycyny zgłaszano występowanie CDAD i rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, których nasilenie może być różne, od łagodnej biegunki do śmiertelnego zapalenia jelita grubego (patrz punkt 4.8). U pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po podawaniu azytromycyny, należy wziąć pod uwagę CDAD i rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego. Należy rozważyć przerwanie leczenia azytromycyną i zastosowanie środków wspomagających wraz z podaniem specyficznego leczenia *C. difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

Zakażenie przenoszone drogą płciową

Istnieje duże prawdopodobieństwo, że *Neisseria gonorrhoeae* jest oporna na makrolidy, w tym azytromycynę (patrz punkt 5.1). Z tego powodu nie zaleca się stosowania azytromycyny w leczeniu niepowikłanej rzeżączki i zapalenia narządów miednicy mniejszej, chyba że wyniki badań laboratoryjnych potwierdziły wrażliwość drobnoustroju na azytromycynę. W przypadku braku leczenia lub leczenia nieoptymalnego choroba ta może prowadzić do późnych powikłań, takich jak niepłodność i ciąża pozamaciczna.

Ponadto w przypadku rozważania zastosowania azytromycyny w pojedynczej dawce w leczeniu zapalenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołanego przez *N. gonorrhoeae* lub *C. trachomatis* (patrz punkt 4.2) należy wykluczyć współistniejące zakażenie układu moczowo-płciowego przez *Mycoplasma genitalium* ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia oporności tego drobnoustroju.

Ponadto, należy wykluczyć współistniejące zakażenie wywołane przez *Treponema pallidum*, ponieważ objawy rozwijającej się kiły mogą być maskowane, co opóźnia diagnozę.

W przypadku wszystkich pacjentów z zakażeniami układu moczowo-płciowego przenoszonymi drogą płciową należy rozpocząć odpowiednią terapię przeciwbakteryjną i mikrobiologiczne badania kontrolne.

Miastenia
U pacjentów leczonych azytromycyną zgłaszano zaostrzenie objawów miastenii i wystąpienie nowego zespołu miastenicznego (patrz punkt 4.8).

Niewrażliwe drobnoustroje
Stosowanie azytromycyny może prowadzić do przerostu drobnoustrojów niewrażliwych.
W przypadku wystąpienia nadkażenia konieczne może być przerwanie leczenia lub podjęcie innych odpowiednich środków.

Pochodne sporyszu
U pacjentów przyjmujących pochodne sporyszu ergotyzm był przyspieszony przez jednoczesne podawanie niektórych antybiotyków makrolidowych. Brak danych dotyczących możliwości wystąpienia interakcji między sporyszem a azytromycyną. Jednak ze względu na teoretyczną możliwość wystąpienia ergotyzmu nie można podawać jednocześnie azytromycyny i pochodnych sporyszu.

*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 sód*
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

Chociaż azytromycyna jest słabym inhibitorem CYP450 i nie wchodzi w znaczące interakcje z substratami CYP450, nie można całkowicie wykluczyć hamowania CYP3A4. Z tego powodu zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania z substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym.
Azytromycyna jest inhibitorem transportera glikoproteiny P (P-gp). Jednoczesne podawanie azytromycyny z substratami P-gp, takimi jak digoksyna i kolchicyna, może zwiększać ich ekspozycję. W przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym zaleca się ostrożność i monitorowanie kliniczne i (lub) terapeutyczne oraz dostosowanie dawki w zależności od potrzeb. W tym kontekście należy uwzględnić stosunkowo długi okres półtrwania azytromycyny (patrz punkt 5.2).

Produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT
Azytromycynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT (patrz punkt 4.4), takie jak leki przeciwarytmiczne klasy IA (np. chinidyna i prokainamid) i III (np. dofetylid, amiodaron i sotalol), leki przeciwpsychotyczne (np. pimozyd), leki przeciwdepresyjne (np. citalopram), fluorochinolony (np. moksyfloksacyna i lewofloksacyna), cyzapryd, chlorochina i hydroksychlorochina.

Informacje dotyczące interakcji azytromycyny z potencjalnie jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi przedstawiono w poniższej tabeli i tekście. Opisane interakcje lekowe są oparte na badaniach klinicznych interakcji leku z lekiem przeprowadzonych z azytromycyną lub we wskazanych przypadkach są potencjalnymi interakcjami lekowymi, które mogą wystąpić z azytromycyną.

Tabela 2: Klinicznie istotne interakcje między azytromycyną a innymi produktami leczniczymi

| **Produkt leczniczy (obszar terapeutyczny)** | **Interakcje Wpływ na ekspozycję** | **Mechanizm** | **Zalecenie dotyczące jednoczesnego podawania** |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| Atorwastatyna (inhibitor reduktazy HMG-CoA)<br><br>Azytromycyna 500 mg doustnie raz na dobę przez 3 dni.<br><br>Atorwastatyna 10 mg doustnie raz na dobę. | Azytromycyna: ND<br><br>Atorwastatyna:<br>↔ AUC<br>↔ $C_{max}$ | Atorwastatyna jest substratem CYP3A4 i P-gp. | Należy zachować ostrożność, ponieważ po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki rabdomiolizy u pacjentów przyjmujących azytromycynę jednocześnie ze statynami. |
| Cyklosporyna (lek immunosupresyjny)<br><br>Azytromycyna 500 mg doustnie raz na dobę przez 3 dni.<br><br>Cyklosporyna 10 mg/kg doustnie jako dawka pojedyncza. | Azytromycyna: ND<br><br>Cyklosporyna:<br>↔ AUC<br>↑$C_{max}$ 24% | Cyklosporyna jest substratem CYP3A4 i P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym i (lub) współzawodnictwie w wydalaniu z żółcią. | Podczas leczenia azytromycyną i po jego zakończeniu należy prowadzić odpowiednie monitorowanie kliniczne i terapeutyczne. W razie potrzeby należy dostosować dawkę cyklosporyny. |
| Kolchicyna (dna moczanowa) | Azytromycyna: ND<br><br>Kolchicyna*:*<br>↑ 57% $AUC_{0-t}$<br>↑ 22% $C_{max}$ | Kolchicyna jest substratem P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym. | Konieczne jest monitorowanie kliniczne podczas leczenia azytromycyną i po jego zakończeniu. |
| Dabigatran (doustny lek przeciwzakrzepowy) | ND<br><br>*Oczekiwane:*<br>↑ dabigatran | Dabigatran jest substratem P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym. | Należy zachować ostrożność, ponieważ dane po wprowadzeniu do obrotu sugerują zwiększone ryzyko krwotoków u pacjentów otrzymujących azytromycynę jednocześnie z dabigatranem. |
| Digoksyna (glikozydy nasercowe) | ND<br><br>*Oczekiwane:*<br>↑ digoksyna | Digoksyna jest substratem P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym. | Konieczne jest monitorowanie kliniczne i ewentualnie monitorowanie stężenia digoksyny podczas leczenia azytromycyną i po jego zakończeniu. |
| Warfaryna (doustny lek przeciwzakrzepowy)<br><br>Azytromycyna 500 mg doustnie raz na dobę przez 1 dzień, a następnie 250 mg doustnie raz na | Azytromycyna: ND<br><br>Warfaryna: ND<br><br>Brak zmian czasu protrombinowego w badaniu klinicznym | Nieznany. | Podczas leczenia azytromycyną i po jego zakończeniu należy rozważyć częstsze monitorowanie czasu protrombinowego. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| dobę przez 4 dni.<br><br>Warfaryna 15 mg doustnie jako dawka pojedyncza. | interakcji leków, ale zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu dotyczące nasilonego działania przeciwzakrzepowego doustnych leków przeciwzakrzepowych typu kumaryny po jednoczesnym podaniu z azytromycyną. | | |
| Uwaga: statystycznie istotne zmiany o więcej niż 10% są oznaczone jako „↑” lub „↓”, brak zmian jako „↔”, nieokreślone jako „ND”. | | | |

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian w ekspozycji na azytromycynę lub podawane jednocześnie produkty lecznicze w badaniach klinicznych oceniających potencjalne interakcje azytromycyny z doustnymi lekami zobojętniającymi (wodorotlenek glinu/wodorotlenek magnezu), karbamazepiną, cetyryzyną, cymetydyną, efawirenzem, flukonazolem, metyloprednizolonem, midazolamem, ryfabutyną, sildenafilem, teofiliną, triazolamem, trimetoprymem/sulfametoksazolem i zydowudyną.

Dzieci i młodzież
Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Przeprowadzono badania na zwierzętach dotyczące wpływu na reprodukcję w dawkach do umiarkowanie toksycznych dla matki. W tych badaniach nie znaleziono dowodów na działanie teratogenne. Nie ma jednak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży.

Istnieje duża ilość danych z badań obserwacyjnych dotyczących ekspozycji na azytromycynę w czasie ciąży (ponad 7000 ciąż z ekspozycją na azytromycynę). Większość z tych badań nie sugeruje zwiększonego ryzyka wystąpienia niekorzystnych skutków dla płodu, takich jak poważne wady wrodzone lub wady rozwojowe układu sercowo-naczyniowego.

Dowody epidemiologiczne dotyczące ryzyka poronienia po ekspozycji na azytromycynę we wczesnej ciąży nie są jednoznaczne. Badania na zwierzętach nie wskazują na szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).
Azytromycynę należy stosować w czasie ciąży tylko, jeśli wymaga tego stan kliniczny.

Karmienie piersią
Azytromycyna w znacznym stopniu przenika do mleka ludzkiego. Nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych azytromycyny u niemowląt karmionych piersią, podczas gdy działania takie jak biegunka, zakażenie grzybicze błon śluzowych, a także nadwrażliwość mogą wystąpić u noworodków/niemowląt karmionych piersią, nawet w dawkach subterapeutycznych. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać leczenie azytromycyną, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność
W badaniach płodności przeprowadzonych na szczurach odnotowano obniżony wskaźnik ciąż po podaniu azytromycyny. Znaczenie tego odkrycia dla ludzi jest nieznane.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Azibiot wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. U niektórych pacjentów przyjmujących azytromycynę zgłaszano zawroty głowy, senność i drgawki, a u niektórych pacjentów występowały zaburzenia widzenia i (lub) słuchu. Należy to uwzględnić przy ocenie zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn (patrz punkt 4.8).

## 4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia obejmują biegunkę, ból głowy, wymioty, ból brzucha, nudności i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Inne ważne działania niepożądane obejmują reakcje anafilaktyczne, zaburzenia rytmu serca typu torsade de pointes, w tym częstoskurcz komorowy, rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4). W związku z leczeniem azytromycyną zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczną nekrolizę naskórka (TEN), reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) i ostrą uogólnioną osutkę krostkową (AGEP) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Działania niepożądane zidentyfikowane na podstawie badań klinicznych i nadzoru po wprowadzeniu do obrotu wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości ich występowania.

Częstości występowania działań niepożądanych są zdefiniowane jako bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

| **Klasyfikacja układów i narządów** | **Bardzo często** | **Często** | **Niezbyt często** | **Rzadko** | **Nieznana** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze** | | | Zakażenie *Candida*<br>Zapalenie płuc<br>Zakażenie grzybicze<br>Zakażenie bakteryjne<br>Zakażenie pochwy<br>Zapalenie gardła<br>Zapalenie żołądka i jelit<br>Zapalenie błony śluzowej nosa<br>Kandydoza jamy ustnej | | |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | | Zmniejszenie liczby limfocytów | Leukopenia<br>Neutropenia<br>Eozynofilia | | Małopłytkowość<br>Niedokrwistość hemolityczna |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Zwiększenie liczby eozynofilów<br>Zwiększenie liczby bazofilów<br>Zwiększenie liczby monocytów<br>Zwiększenie liczby neutrofili | Zwiększenie liczby płytek<br>Zmniejszenie hematokrytu | | |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** | | | Obrzęk naczynioruchowy<br>Nadwrażliwość (patrz punkt 4.4) | | Reakcja anafilaktyczna |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | | | Zmniejszenie apetytu | | |
| **Zaburzenia psychiczne** | | | Nerwowość<br>Bezsenność | Pobudzenie | Lęk<br>Majaczenie<br>Omamy<br>Agresja |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | | Ból głowy | Zawroty głowy<br>Zaburzenia smaku<br>Paraestezje<br>Senność | | Miastenia (patrz punkt 4.4)<br>Drgawki<br>Utrata węchu<br>Utrata smaku<br>Niedoczulica<br>Nadmierna aktywność psychoruchowa<br>Zaburzenia węchu<br>Omdlenie |
| **Zaburzenia oka** | | | Zaburzenia widzenia | | |
| **Zaburzenia ucha i błędnika** | | | Zaburzenia ucha<br>Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego | | Głuchota<br>Niedosłuch<br>Szumy uszne |
| **Zaburzenia serca** | | | Kołatanie serca | | Zaburzenia typu torsades de pointes (patrz punkt 4.4)<br>Zaburzenia rytmu serca, w tym częstoskurcz komorowy |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | (patrz punkt 4.4)<br>Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkt 4.4) |
| **Zaburzenia naczyniowe** | | | Uderzenia gorąca | | Niedociśnienie tętnicze |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | | | Duszność<br>Zaburzenia oddechowe<br>Krwawienie z nosa | | |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | Biegunka | Wymioty<br>Ból brzucha<br>Nudności | Zapalenie błony śluzowej żołądka<br>Zaparcia<br>Niestrawność<br>Dysfagia<br>Rozdęcie brzucha<br>Suchość błony śluzowej jamy ustnej<br>Owrzodzenie jamy ustnej<br>Nadmierne wydzielanie śliny<br>Odbijanie się<br>Wzdęcia | | Zapalenie trzustki<br>Rzekomobłoniaste zapalenie jelit (patrz punkt 4.4);<br>Przebarwienia języka |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | | | Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej<br>Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej<br>Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi<br>Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi | Nieprawidłowa czynność wątroby<br>Żółtaczka cholestatyczna | Niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4)<br>Piorunujące zapalenie wątroby<br>Martwica wątroby |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | | | Wysypka<br>Świąd<br>Pokrzywka<br>Zapalenie skóry<br>Suchość skóry<br>Nadpotliwość | Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)<br>Reakcja polekowa | Toksyczna nekroliza naskórka<br>Zespół Stevensa-Johnsona |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)<br>Reakcja nadwrażliwości na światło | Rumień wielopostaciowy |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | | | Choroba zwyrodnieniowa stawów<br>Ból mięśni<br>Ból pleców<br>Ból szyi | | Artralgia |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | | | Dysuria<br>Ból nerek<br>Zwiększenie stężenia mocznika we krwi<br>Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi | | Ostre uszkodzenie nerek<br>Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek |
| **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi** | | | Krwawienie międzymiesiączkowe<br>Zaburzenia jąder | | |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | | | Obrzęk<br>Astenia<br>Złe samopoczucie<br>Zmęczenie<br>Obrzęk twarzy<br>Ból w klatce piersiowej<br>Gorączka<br>Ból<br>Obrzęk obwodowy | | |
| **Badania diagnostyczne** | | Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi | Nieprawidłowe stężenie potasu we krwi<br>Zwiększenie stężenia chlorków we krwi<br>Zwiększenie stężenia glukozy we krwi<br>Zwiększenie stężenia wodorowęglanów we krwi | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Nieprawidłowe stężenie sodu we krwi | | |
| **Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach** | | | Powikłania pozabiegowe | | |

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 występujące przy dawkach większych niż zalecane były podobne do tych obserwowanych przy normalnych dawkach (patrz punkt 4.8). Typowe objawy przedawkowania azytromycyny obejmują objawy żołądkowo-jelitowe, tzn. wymioty, biegunkę, ból brzucha i nudności.

Leczenie
W przypadku przedawkowania wskazane jest ogólne leczenie objawowe i wspomaganie funkcji życiowych, a w razie potrzeby podanie węgla leczniczego lub płukanie żołądka.
Brak danych dotyczących wpływu dializy na eliminację azytromycyny. Jednak ze względu na mechanizm eliminacji azytromycyny jest mało prawdopodobne, aby dializa spowodowała znaczące usunięcie substancji czynnej.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne
Skuteczność zależy głównie od stosunku między AUC (pole pod krzywą) i MIC (minimalne stężenie hamujące) organizmu wywołującego.

Mechanizm oporności
Oporność na azytromycynę może opierać się na następujących mechanizmach:
- Wypływ: oporność może być spowodowana wzrostem liczby pomp efluksowych w błonie

cytoplazmatycznej. Dotyczy to tylko makrolidów 14- i 15-pierścieniowych (tzw. fenotyp M).
- Zmiana struktury docelowej: powinowactwo do rybosomalnych miejsc wiązania jest obniżone przez metylację 23S rRNA, powodując oporność na makrolidy (M), linkozamidy (L) i streptograminy z grupy B (SB) (tzw. fenotyp MLSB). Metylazy warunkujące oporność są kodowane przez geny erm. Powinowactwo do rybosomalnych miejsc wiązania jest również obniżone przez mutacje w docelowej strukturze 23S rRNA lub przez mutacje w białkach dużej podjednostki rybosomalnej.
- Enzymatyczna inaktywacja makrolidów ma jedynie niewielkie znaczenie kliniczne.

W przypadku fenotypu M obserwuje się całkowitą oporność krzyżową między azytromycyną, klarytromycyną, erytromycyną i roksytromycyną. Fenotyp MLSB wykazuje dodatkową oporność krzyżową z klindamycyną i streptograminą B. W przypadku 16-pierścieniowego makrolidu spiramycyny występuje częściowa oporność krzyżowa.

Ze względu na niską przepuszczalność błony zewnętrznej większość gatunków Gram-ujemnych jest z natury oporna na makrolidy.

Kryteria interpretacyjne badania wrażliwości
Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) dla azytromycyny. Są one wymienione tutaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Częstość występowania oporności nabytej
Częstość występowania oporności nabytej może różnić się geograficznie i w czasie dla wybranych gatunków, a lokalne informacje na temat oporności są pożądane, szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć porady eksperta, gdy lokalna częstość występowania oporności jest taka, że użyteczność danego leku w przynajmniej niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwa. Szczególnie w przypadku ciężkich zakażeń lub niepowodzenia terapeutycznego należy przeprowadzić diagnostykę mikrobiologiczną z identyfikacją patogenu i określeniem jego wrażliwości na azytromycynę.

Tabela 4: Częstość występowania oporności nabytej

| |
|---|
| **Zwykle wrażliwe gatunki** |
| ***Gram-dodatnie mikroorganizmy tlenowe*** |
| *Streptococcus pyogenes* |
| ***Gram-ujemne mikroorganizmy tlenowe*** |
| *Haemophilus ducreyi* |
| *Haemophilus influenzae* |
| *Legionella pneumophila*° |
| *Moraxella catarrhalis* |
| ***Mikroorganizmy beztlenowe*** |
| *Peptostreptococcus* spp. |
| ***Inne mikroorganizmy*** |
| *Borrelia burgdorferi* |
| *Chlamydia trachomatis*° |
| *Chlamydophila pneumoniae*° |
| *Chlamydophila psittaci* |
| *Mycoplasma pneumoniae*° |
| *Prevotella intermedia* |

| **Gatunki, dla których nabyta oporność może stanowić problem** |
|---|
| ***Gram-dodatnie mikroorganizmy tlenowe*** |
| *Staphylococcus aureus*[+] |
| *Staphylococcus epidermidis* |
| *Staphylococcus haemolyticus* |
| *Staphylococcus hominis* |
| *Streptococcus agalactiae* |
| *Streptococcus pneumoniae*[++] |
| Paciorkowce zieleniejące |
| ***Gram-ujemne mikroorganizmy tlenowe*** |
| *Neisseria gonorrhoeae* |
| ***Mikroorganizmy beztlenowe*** |
| *Fusobacterium* spp. |
| *Prevotella* spp. |
| **Drobnoustroje oporne z natury** |
| ***Gram-ujemne mikroorganizmy tlenowe*** |
| *Escherichia coli* |
| *Klebsiella* spp. |
| *Pseudomonas aeruginosa* |
| ***Mikroorganizmy beztlenowe*** |
| *Bacteroides* spp. |

°W momencie publikacji tabel nie były dostępne żadne zaktualizowane dane. Piśmiennictwo podstawowe, standardowe piśmiennictwo naukowe i zalecenia terapeutyczne zakładają wrażliwość.
[+]Co najmniej jeden region wykazuje oporność powyżej 50% na metycylinooporne *Staphylococcus aureus*.
[++]Szczepy *Streptococcus pneumoniae* wrażliwe na penicylinę są bardziej podatne na azytromycynę niż szczepy *Streptococcus pneumoniae* oporne na penicylinę.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Szczytowe stężenie azytromycyny w surowicy ($C_{max}$) po podaniu 500 mg zawiesiny doustnej (40 mg/ml), 1000 mg proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg (2 x 250 mg) tabletek i 1000 mg (4 x 250 mg) kapsułek u zdrowych ochotników na czczo wynosiło odpowiednio 0,29, 0,75, 0,34 i 1,07 mg/l. Czas do osiągnięcia szczytowego stężenia azytromycyny w osoczu ($T_{max}$) po podaniu doustnym wynosi od 2 do 3 godzin. Średnia bezwzględna biodostępność u zdrowych ochotników po podaniu 500 mg zawiesiny doustnej i 1000 mg proszku do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetkach wynosiła odpowiednio 37% i 44% na czczo.

Wpływ posiłku na względną biodostępność azytromycyny po podaniu doustnym jest zależny od postaci leku. Po podaniu 500 mg zawiesiny doustnej (40 mg/ml), 1000 mg w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej i 500 mg azytromycyny w postaci tabletek doustnych (2 x 250 mg) uzyskano podobną ekspozycję po spożyciu posiłku wysokotłuszczowego i na czczo. Po podaniu pojedynczej dawki 500 mg (2 x 250 mg) w postaci kapsułek z posiłkiem wysokotłuszczowym w porównaniu z podaniem na czczo średni stosunek $C_{max}$ i $AUC_{0-24}$ był niższy o 52% i 43%.

Tabela 5 przedstawia średnie (SD) parametry farmakokinetyczne u dorosłych zdrowych ochotników po zastosowaniu standardowych schematów dawkowania tabletek i kapsułek.

Tabela 5: $AUC_{0-24}$ i $C_{max}$ azytromycyny dla schematu 3-dniowego i 5-dniowego w ostatnim dniu dawkowania

| **Schemat dawkowania, postać** | **$AUC_{0-24}$ (µg•h/ml)** | **$C_{max}$ (µg/ml)** |
|---|---|---|
| Schemat 3-dniowy (500 mg na dobę), tabletka | 1,88 (0,96) | 0,42 (0,21) |
| Schemat 5-dniowy (500 mg dnia 1, 250 mg w dniach 2-5), tabletka | 0,80 (0,42) | 0,18 (0,10) |
| Schemat 5-dniowy (500 mg dnia 1, 250 mg w dniach 2-5), kapsułka | 2,1 (0,6) | 0,24 (0,08) |

Dystrybucja
Azytromycyna jest szeroko i szybko dystrybuowana z osocza do przedziału pozanaczyniowego, w tym do takich tkanek jak migdałki, płuca i tkanki ginekologiczne, a także do przedziału wewnątrzkomórkowego, w szczególności do leukocytów wielojądrzastych, makrofagów i monocytów. Badania farmakokinetyczne wykazały znacznie większe stężenia azytromycyny w niektórych tkankach (do 50 razy maksymalnego stężenia obserwowanego w osoczu). Wskazuje to na rozległe wiązanie z tymi tkankami przy objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym wynoszącej od 23 do 31 l/kg. Faza redystrybucji z przedziału wewnątrzkomórkowego do zewnątrzkomórkowego i do osocza może skutkować przedłużonym utrzymywaniem się niskich stężeń po zaprzestaniu leczenia. Azytromycyna wykazuje niski stopień wiązania z białkami osocza, głównie z alfa1-kwaśną glikoproteiną, który zmniejsza się wraz ze wzrostem stężenia antybiotyku: 50%, 23% i 7% wiązania białka odpowiednio przy stężeniach 0,05, 0,1 i 1 mg/l.

Metabolizm
Azytromycyna jest w minimalnym stopniu metabolizowana w wątrobie. Główną drogą biotransformacji jest N-demetylacja cukru desozaminy. Inne szlaki obejmują O-demetylację, hydrolizę kladynozy (dekoniugację cukru kladynozy) oraz hydroksylację cukru desozaminy i pierścienia makrolidowego.

Nie ma dowodów na klinicznie istotną indukcję lub hamowanie wątrobowego cytochromu CYP 3A4 poprzez tworzenie kompleksu cytochrom-metabolit. Nie wykryto również autoindukowanego metabolizmu azytromycyny przez ten szlak.

Eliminacja
Azytromycyna jest eliminowana głównie przez (aktywne) wydalanie z żółcią, głównie w postaci niezmienionego leku, ale także w postaci metabolitów, które są pozbawione aktywności przeciwbakteryjnej. Wydalanie z moczem stanowi niewielką drogę eliminacji z mniej niż 6% dawki doustnej i około 20% leku, który dociera do krążenia ogólnoustrojowego, wydalanego z moczem. Ponad 50% wydalania z kałem i 12% wydalania z moczem ma postać niezmienionego związku.

Po podaniu pojedynczej dawki 500 mg azytromycyny klirens osoczowy oszacowano na 630 ml/min, a końcowy okres półtrwania na około 68 godzin. Klirens nerkowy mieści się na ogół w zakresie 100-189 ml/min, czyli jest znacznie mniejszy niż klirens osoczowy, zgodnie z oczekiwaniami ze względu na stosunkowo niewielki udział drogi nerkowej w eliminacji.

Liniowość lub nieliniowość
Po doustnym podaniu produktu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu wykazano proporcjonalność dawki w odniesieniu do $AUC_{0-24}$ i $C_{max}$ w zakresie od 250 mg do 1000 mg.

Szczególne grupy pacjentów

*Zaburzenia czynności nerek*

Farmakokinetykę azytromycyny badano u 43 osób dorosłych (w wieku od 21 do 85 lat) po doustnym podaniu pojedynczej dawki 1,0 g azytromycyny (4 x 250 mg w kapsułkach) osobom z GFR >80 ml/min (n = 12), osobom z GFR między 10 a 80 ml/min (n = 12) i osobom z GFR <10 ml/min (n = 19).

Farmakokinetyka azytromycyny u osób z GFR między 10 a 80 ml/min nie uległa zmianie (średnie $C_{max}$ i $AUC_{0-120}$ zwiększyły się odpowiednio o 5,1% i 4,2% w porównaniu z osobami z GFR >80 ml/min). Średnie $C_{max}$ i $AUC_{0-120}$ zwiększyły się odpowiednio o 61% i 35% u osób z GFR <10 ml w porównaniu z osobami z GFR >80 ml/min.

Brak jest dostępnych danych dotyczących osób poddawanych dializie, ale ze względu na mechanizm eliminacji azytromycyny jest mało prawdopodobne, aby dializa spowodowała znaczące usunięcie substancji czynnej.

*Zaburzenia czynności wątroby*
Farmakokinetykę azytromycyny badano u 22 osób dorosłych po doustnym podaniu pojedynczej dawki 500 mg azytromycyny (2 x 250 mg w kapsułkach) osobom z prawidłową czynnością wątroby (n = 6), stopniem A w klasyfikacji Child-Pugh (n = 10) i stopniem B w klasyfikacji Child-Pugh (n = 6). Farmakokinetyka azytromycyny u osób ze stopniem A i B w klasyfikacji Child-Pugh była odpowiednio o 3% i 19% niższa w przypadku $AUC_{0-inf}$ oraz o 34% i 72% wyższa w przypadku $C_{max}$ w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby.

*Osoby w podeszłym wieku*
U ochotników w podeszłym wieku (>65 lat), którym podawano azytromycynę w dawce 500 mg (2 x 250 mg w kapsułkach) w dniu 1, a następnie 250 mg w dniach 2-5 na czczo, $AUC_{0-24}$ w dniach 1 i 5 wynosiło odpowiednio 3,0 i 2,7 µg•h/ml. W dniu 5 zaobserwowano o 29% większe $AUC_{0-24}$, o 8% większe $C_{max}$ i o 37,5% większe $T_{max}$ niż u młodszych ochotników (<40 lat). Ponieważ różnice te nie są uważane za istotne klinicznie, nie jest wymagane dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek i wątroby.

Dzieci i młodzież
Farmakokinetykę azytromycyny w postaci zawiesiny doustnej scharakteryzowano u 14 dzieci w wieku od 6 do 15 lat z zapaleniem gardła i u 7 dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat z zapaleniem ucha środkowego. W tych dwóch badaniach azytromycynę w postaci zawiesiny doustnej podawano w dawce 10 mg/kg w dniu 1, a następnie 5 mg/kg w dniach od 2 do 5. Po 5 dniach leczenia średnie wartości $AUC_{0-24}$ wynosiły odpowiednio 3,1 µg•h/ml i 1,8 µg•h/ml. Średnia wartość $C_{max}$ wynosiła 0,38 µg/ml, a odpowiadająca jej średnia wartość $T_{max}$ wynosiła 2,4 godziny u dzieci w wieku od 6 do 15 lat oraz 0,22 µg/ml i 1,9 godziny u dzieci w wieku od 1 do 5 lat. Średnie wartości $C_{max}$ i $AUC_{0-24}$ są 1,7 raza większe u dzieci w wieku od 6 do 15 lat niż u dzieci w wieku od 1 do 4 lat.

Farmakokinetykę 3-dniowego cyklu podawania azytromycyny w postaci zawiesiny doustnej w dawce 10 mg/kg/dobę oceniano również u 16 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 10 lat z zakażeniami bakteryjnymi. Średnia wartość $AUC_{0-24}$ dla 7 dzieci w wieku od 2 do 4 lat wynosiła 2,90 µg•h/ml, podczas gdy dla 8 dzieci w wieku od 5 do 10 lat wartość ta wynosiła 2,08 µg•h/ml. Niska wartość $AUC_{0-24}$ wynosząca 0,74 µg•h/ml została zarejestrowana dla jednego dziecka w grupie wiekowej od 6 miesięcy do 2 lat.

Nie badano farmakokinetyki pojedynczej dawki azytromycyny u dzieci i młodzieży przy podawaniu dawek 30 mg/kg.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają

działań niepożądanych mających wyraźne znaczenie dla ludzi, które nie zostały już uwzględnione w innych punktach ChPL.
Jednakże zaobserwowano fosfolipidozę (wewnątrzkomórkowe nagromadzenie fosfolipidów) w niektórych tkankach myszy, szczurów i psów, którym podawano wielokrotnie dawki azytromycyny. Fosfolipidozę obserwowano w podobnym stopniu w tkankach noworodków szczurów i psów. Wykazano, że efekt ten jest odwracalny po zaprzestaniu leczenia azytromycyną. Znaczenie tego odkrycia dla ludzi jest ogólnie nieznane.

W badaniach na zwierzętach dotyczących działania embriotoksycznego przeprowadzonych w dawkach do umiarkowanie toksycznych dla matki (2 do 3 razy maksymalna zalecana dawka dobowa dla dorosłych wynosząca 500 mg w przeliczeniu na powierzchnię ciała) nie zaobserwowano działania teratogennego u myszy i szczurów. Wykazano, że azytromycyna przenika przez łożysko. U szczurów azytromycyna w dawkach 100 i 200 mg/kg/dobę (2 do 3 razy maksymalna zalecana dawka dobowa dla dorosłych wynosząca 500 mg w przeliczeniu na powierzchnię ciała) powodowała łagodne opóźnienie kostnienia płodu i przyrostu masy ciała matki. W badaniach około- i pourodzeniowych na szczurach zaobserwowano łagodne opóźnienie po leczeniu azytromycyną w dawkach 200 mg/kg/dobę (3 razy maksymalna zalecana dawka dobowa dla dorosłych wynosząca 500 mg w przeliczeniu na powierzchnię ciała).

## 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

1.11.2025