

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Macromax, 20 mg, 100 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

#### **Zakażenia górnych dróg oddechowych**

Zakażenia górnych dróg oddechowych to choroby wywoływane głównie przez wirusy i obejmujące zakażenia nosa, zatok, gardła i krtani. Szacuje się, że każda osoba dorosła w Stanach Zjednoczonych Ameryki (USA) doświadcza co roku od dwóch do czterech infekcji układu oddechowego. Oznacza to, że zakażenia górnych dróg oddechowych to najczęstsze choroby zakaźne w USA i Europie. Ponadto zakażenia górnych dróg oddechowych są główną przyczyną absencji w pracy lub szkole (1,2). Dodatkowo, ostre infekcje dróg oddechowych stanowią 20–40% wizyt ambulatoryjnych oraz 12–35% hospitalizacji w szpitalach ogólnych.(3)

#### **Zakażenia dolnych dróg oddechowych**

Zakażenia dolnych dróg oddechowych to choroby wywoływane przez infekcje w obrębie tchawicy, oskrzeli (zapalenie oskrzeli) lub płuc (zapalenie płuc). Zakażenia dolnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie płuc, są zwykle znacznie cięższe niż zakażenia górnych dróg oddechowych. Infekcje dolnych dróg oddechowych są, obok grypy, najczęstszą przyczyną zgonów z powodu zakażenia w USA i Europie. W roku 2010 r. liczba zgonów z powodu zakażenia dolnych dróg oddechowych zmniejszyła się do około 2,8 mln zgonów w porównaniu do 3,4 mln w 1990 r.(1) Ponadto, ostre zakażenia dolnych dróg oddechowych stanowią najczęstsze choroby leczone przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Mimo iż, *Streptococcus pneumoniae* pozostaje bakterią będącą najczęstszym czynnikiem etiologicznym, wiele innych drobnoustrojów chorobotwórczych, takich jak *Chlamydia pneumoniae*, w ostatnich latach zostało uznanych za czynniki sprawcze.(4)

#### **Ostre bakteryjne zapalenie ucha środkowego**

Ostre bakteryjne zapalenie ucha środkowego to termin medyczny określający zakażenie ucha środkowego. Ostre bakteryjne zapalenie ucha środkowego to najczęściej rozpoznawana choroba wieku dziecięcego w USA. Dodatkowo, jest to najczęstszy stan wymagający zastosowania farmakoterapii u dzieci poniżej piątego roku życia w USA. W ostatnich, dużych badaniach oceniano skumulowaną częstość występowania tej choroby. Badania te wykazały, że u co najmniej 90% dzieci do ukończenia drugiego roku życia wystąpił co najmniej jeden epizod objawowego lub bezobjawowego wysięku w uchu środkowym. Ciężkie powikłania ostrego bakteryjnego zapalenia ucha środkowego nie są częste. Jednakże szacuje się, że w 2010 roku zapalenie ucha środkowego było przyczyną około 3500 zgonów (1,5).

#### **Infekcje skóry i tkanek miękkich**

Zapalenie tkanki łącznej, liszajec i zapalenie mieszków włosowych to najczęstsze bakteryjne

zakażenia skóry obserwowane przez lekarzy rodzinnych. Odsetek wizyt w gabinetach lekarskich w grupie niemalże 320 000 pacjentów wyniósł 2,2% w przypadku zapalenia tkanki łącznej, a w przypadku liszajca – 0,3% (6). Dalej, *Staphylococcus aureus* stanowi najczęstszą przyczynę zakażenia skóry. Drobnoustroj ten może przejściowo kolonizować skórę noworodków, nozdrzy przednich u 20-40% zdrowych osób oraz skórę u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Ponadto, *Staphylococcus aureus* jest najczęściej występująca na skórze bakterią chorobotwórczą u pacjentów zakażonych wirusem HIV, która powoduje powierzchowne i głębokie infekcje skóry, mogące prowadzić do zagrażających życiu powikłań (7).

### ***Niepowikłane zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez *Chlamydia trachomatis****

Infekcja wywołana przez bakterię *Chlamydia trachomatis* to zakażenie dolnego odcinka układu rozrodczego, która powoduje wiele powikłań. Jest to najczęściej zgłaszane zakażenie przenoszone drogą płciową w Europie i USA, przy czym odsetek zgłoszonych rozpoznań stale rośnie. W Unii Europejskiej (UE) odsetek zdiagnozowanych przypadków zakażeń wywołanych przez chlamydie w 2011 r. wynosił 175 na 100 000 osób (346 911 przypadków). W USA częstość występowania infekcji powodowanych przez chlamydie wśród osób w wieku 14–39 lat wynosiła 1,7%, co sugeruje, że w całym kraju liczba zakażeń wynosi około 1,8 mln (8,9). Na całym świecie zakażonych jest około 215 mln osób, co odpowiada 3,13% populacji. Zakażeniom częściej ulegają kobiety (3,80%) niż mężczyźni (2,47%).(10) Szacunkowa łączna liczba nowych przypadków zakażeń *Chlamydia trachomatis* u dorosłych w 2008 r. wynosiła 105,7 mln.(11)

### ***VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia***

Wyniki badania wykazały, że azytromycyna jest bezpiecznym i skutecznym antybiotykiem stosowanym w leczeniu zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych, ostrego bakteryjnego zapalenia ucha środkowego oraz zakażeń skóry i tkanek miękkich, zarówno u dorosłych jak i u dzieci. (6,12–15)

### ***VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia***

Nie zidentyfikowano.

### ***VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania***

Tabela 18 Istotne zidentyfikowane ryzyko

<b>Istotne zidentyfikowane ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>	<b>Zapobieganie</b>
Ciężkie reakcje alergiczne (anafilaksja)	Podobnie jak w przypadku erytromycyny i innych antybiotyków makrolidowych zgłaszano rzadkie przypadki ciężkich reakcji alergicznych (rzadko śmiertelnych).	Produktu nie wolno stosować u pacjentów z nadwrażliwością na azytromycynę lub na którykolwiek inny składnik leku.

Istotne zidentyfikowane ryzyko	Dostępne informacje	Zapobieganie
Ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. <i>severe cutaneous adverse reactions, SCARs</i> )	Pośród innych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem azytromycyny odnotowywano takie reakcje skórne jak wysypka, świąd, pokrzywka, nadwrażliwość na światło słoneczne. Ponadto, donoszono o ciężkich reakcjach skórnych.	W razie podejrzenia wystąpienia problemów ze skórą należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
Toksyczny wpływ na wątrobę, w tym niewydolność wątroby (hepatotoksyczność, włączając niewydolność wątroby)	Azytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z istotną klinicznie chorobą wątroby. W odniesieniu do azytromycyny, odnotowywano przypadki piorunującego (nagłego) zapalenia wątroby, potencjalnie prowadzącego do zagrażającej życiu niewydolności wątroby.	W przypadku pojawienia się przedmiotowych i podmiotowych objawów zaburzeń czynności wątroby, takich jak nagłe wystąpienie uczucia zmęczenia (astenia), zażółcenie skóry (żółtaczką), ciemne zabarwienie moczu, skłonność do krwawień lub pogorszenie funkcji mózgu, należy niezwłocznie wykonać testy oceniające czynność wątroby. Podawanie azytromycyny należy przerwać, jeśli pojawią się zaburzenia czynności tego narządu.
Superinfekcje (w tym biegunka wywołana przez <i>Clostridium difficile</i> )	Biegunka wywołana przez <i>Clostridium difficile</i> to rodzaj biegunki zakaźnej, której występowanie odnotowywano w związku ze stosowaniem niemal wszystkich substancji przeciwbakteryjnych, w tym azytromycyny. Obejmuje ona stany od łagodnej biegunki do zakończonego zgonem zapalenia jelita grubego.	Podobnie jak w przypadku wszystkich antybiotyków, zaleca się obserwację pacjenta pod kątem wystąpienia objawów superinfekcji wywołanej drobnoustrojami niewrażliwymi, w tym grzybami.
Zaburzenia słuchu, w tym utrata słuchu i (lub) dzwonienie w uszach (Zaburzenia słuchu, w tym głuchota i (lub) szumy uszne)	Zaburzenia słuchu, w tym utrata słuchu i (lub) szumy uszne, mogą wystąpić w trakcie leczenia azytromycyną, jednakże te działania niepożądane nie są częste.	W przypadku podejrzenia wystąpienia jakichkolwiek problemów ze słuchem, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
Nieregularny i bardzo szybki rytm serca (wydłużenie odstępu QT i zaburzenia	Wiadomo, że azytromycyna, podobnie jak inne leki z grupy antybiotyków makrolidowych,	Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko	Dostępne informacje	Zapobieganie
rytmu typu Torsade de pointes)	może powodować zaburzenia rytmu serca.	azytromycyny u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca lub u pacjentów którzy jednocześnie stosują inne leki, o których wiadomo, że powodują zaburzenia rytmu serca.
Interakcje między lekami z substratami glikoproteiny P (P-gp), cyklosporyną, substancjami czynnymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT i lowastatyną	U pacjentów leczonych azytromycyną i substratami glikoproteiny P (takimi jak digoksyna) lub azytromycyną i cyklosporyną, stężenia digoksyny i cyklosporyny w surowicy mogą być większe. W przypadku pacjentów stosujących azytromycynę z innymi lekami powodującymi zmiany rytmu serca (wydłużającymi odstęp QT) istnieje ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Jednoczesne stosowanie lowastatyny i azytromycyny może prowadzić do ciężkiego uszkodzenia mięśnia sercowego.	Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku stosowania azytromycyny z innymi lekami (substratami P-gp, cyklosporyną i lekami wydłużającymi odstęp QT). Stan kliniczny pacjentów leczonych tymi lekami powinien być monitorowany w kierunku wystąpienia działań niepożądanych. Pacjenci powinni poinformować lekarza prowadzącego o stosowaniu tych leków. Pacjenci przyjmujący lowastatynę nie powinni stosować azytromycyny.
Zmniejszona liczba białych krwinek (leukopenia, neutropenia)	Wśród innych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem azytromycyny odnotowano także zmniejszoną liczbę białych krwinek. To działanie niepożądane jest związane ze stosowaniem ryfabutyiny i było obserwowane u pacjentów leczonych jednocześnie ryfabutyiną i azytromycyną. Nie wiadomo, czy jednoczesne stosowanie tych leków jest przyczyną obniżenia liczby białych krwinek.	Pacjentów stosujących azytromycynę powinni być ściśle obserwowani.

Tabela 19 Istotne potencjalne zagrożenia

Istotne potencjalne zagrożenia	Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Interakcje między lekami z pochodnymi alkaloidów sporyszu, teofiliną i doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy pochodnych kumaryny	<p>U pacjentów przyjmujących pochodne alkaloidów sporyszu jednoczesne podanie niektórych antybiotyków makrolidowych wywoływało ergotyzm (bolesne drgawki i skurcze, biegunka, świąd i psychoza). Brak danych dotyczących możliwości wystąpienia interakcji pomiędzy pochodnymi ergotaminy i azytromycyną. Jednakże z powodu teoretycznej możliwości wystąpienia ergotyzmu, azytromycyny nie należy podawać jednocześnie z pochodnymi alkaloidów sporyszu.</p> <p>Brak dowodów wskazujących na możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy teofiliną i azytromycyną. Jednakże, ponieważ donoszono o tej interakcji w przypadku innych makrolidów, pacjenci leczeni jednocześnie azytromycyną i teofiliną powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Pomimo braku danych dotyczących interakcji pomiędzy azytromycyną i doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy pochodnych kumaryny, należy rozważyć regularną kontrolę czasu protrombinowego u pacjentów leczonych tymi leki.</p>

Tabela 20 Brakujące informacje

Brakujące informacje	Dostępne informacje
Bezpieczeństwo i skuteczność w profilaktyce lub leczeniu zakażeń u dzieci wywołanych przez kompleks <i>Mycobacterium avium</i> ( <i>Mycobacterium Avium Complex, MAC</i> )	Bezpieczeństwo i skuteczność w profilaktyce lub leczeniu zakażeń u dzieci wywołanych przez kompleks <i>Mycobacterium Avium</i> (MAC) są nieznane.
Stosowanie u pacjentów z problemami dotyczącymi nerek i wątroby (Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby)	Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i nerek. Podawanie azytromycyny w tych grupach pacjentów nie było badane.
Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią (Stosowanie w okresie ciąży i laktacji)	Brak wystarczających danych dotyczących stosowania azytromycyny u kobiet w ciąży. Azytromycynę należy stosować w okresie ciąży wyłącznie wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko. Istnieją doniesienia, że azytromycyna przenika do mleka matki,

Brakujące informacje	Dostępne informacje
	jednakże brak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań klinicznych dotyczących kobiet w okresie karmienia piersią.

**VI 2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń**

Każdy lek posiada charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym fachowym pracownikom służby zdrowia szczegółowych informacji na temat stosowania leku, zagrożeń oraz zaleceń dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja tego druku, napisana w języku zrozumiałym dla pacjenta, dostarczana jest w postaci ulotki dołączonej do opakowania. Aktywności opisane w tych dokumentach znane są jako rutynowe środki minimalizujące ryzyko.

W przypadku omawianego produktu leczniczego żadne dodatkowe aktywności minimalizujące ryzyko nie mają zastosowania.

**VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu (jeśli dotyczy)**

Nie dotyczy.

**VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

Tabela 21 Podsumowanie głównych zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.