

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Canbiox, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera azytromycynę dwuwodną w ilości odpowiadającej 500 mg azytromycyny (*Azithromycinum*).

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna. Każda tabletką powlekana zawiera 8,16 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

Białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym oznakowaniem „APO” po jednej stronie tabletki i „AZ500” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Canbiox jest wskazany do stosowania w następujących zakażeniach bakteryjnych, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę (patrz punkt 4.4 i 5.1):

- zakażenia dolnych dróg oddechowych: ostre zapalenie oskrzeli oraz lekkie lub umiarkowanie ciężkie zapalenie płuc;
- zakażenia górnych dróg oddechowych: zapalenie zatok, zapalenie gardła i migdałków podniebiennych;
- ostre zapalenie ucha środkowego;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich o nasileniu lekkim lub umiarkowanym, np. zapalenie grudek chłonnych mieszków włosowych, zapalenie tkanki podskórnej, róża;
- niepowikłane zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez *Chlamydia trachomatis*.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

Azytromycyna nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu empirycznym zakażeń, w których co najmniej 10% wyizolowanych szczepów jest opornych na ten lek (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki powlekane Canbiox należy podawać raz na dobę. Tabletki należy połykać w całości, z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Poniżej podano czas leczenia w różnych zakażeniach.

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

Całkowita dawka azytromycyny wynosi 1500 mg i podaje się ją w dawkach podzielonych w ciągu 3 dni (500 mg raz na dobę).

Alternatywnie dawkowanie można rozłożyć na 5 dni (500 mg raz na dobę pierwszego dnia, następnie 250 mg raz na dobę).

W niepowikłanych zakażeniach cewki moczowej i szyjki macicy, wywołanych przez *Chlamydia trachomatis*, podaje się doustnie pojedynczą dawkę 1000 mg.

Dzieci i młodzież o masie ciała mniejszej niż 45 kg

W tej grupie pacjentów nie jest wskazane stosowanie tabletek. Można zastosować inne postaci farmaceutyczne azytromycyny, takie jak zawiesiny.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawki.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek o nasileniu lekkim lub umiarkowanym (współczynnik przesączania kłębuszkowego GFR = 10-80 ml/min) nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie azytromycyny jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na azytromycynę, inne antybiotyki makrolidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje alergiczne

Po podaniu azytromycyny rzadko notowano ciężkie reakcje alergiczne (rzadko zakończone zgonem), takie jak obrzęk naczynioruchowy i anafilaksja. Niektóre z tych reakcji występowały w postaci nawracających objawów i konieczne było dłuższe prowadzenie obserwacji i leczenia.

Niewydolność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek o nasileniu lekkim lub umiarkowanym (współczynnik przesączania kłębuszkowego GFR = 10-80 ml/min) nie jest konieczna modyfikacja dawki. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (GFR <10-80 ml/min), ponieważ może być zwiększony całkowity wpływ leku na organizm (patrz punkt 5.2).

Niewydolność wątroby

Nie należy stosować produktu u pacjentów z ciężką chorobą wątroby, ponieważ azytromycyna jest metabolizowana w wątrobie i wydalana z żółcią. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania w tej grupie pacjentów tabletek powlekanych Canbiox. Jeśli ich stosowanie uznano za konieczne, należy kontrolować czynność wątroby.

Jeśli wystąpią ciężkie zaburzenia czynności wątroby, należy przerwać leczenie azytromycyną.

Alkaloidy sporyszu i Canbiox, tabletki powlekane

Wykazano, że jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu i antybiotyków makrolidowych przyspiesza zatrucie sporyszem. Nie badano interakcji azytromycyny z alkaloidami sporyszu, jednak ze względu na ryzyko zatrucia sporyszem nie należy jednocześnie stosować azytromycyny i pochodnych alkaloidów sporyszu (patrz punkt 4.5).

Wydłużenie odstępu QT

Informowano o wydłużeniu czasu repolaryzacji serca i odstępu QT podczas leczenia innymi makrolidami. Nie można całkowicie wykluczyć wystąpienia podobnego działania azytromycyny u pacjentów z grupy ryzyka kardiologicznego. W związku z tym:

- nie należy stosować tabletek powlekanych Canbiox u pacjentów z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT;
- nie należy stosować tabletek powlekanych Canbiox jednocześnie z innymi substancjami czynnymi powodującymi wydłużenie odstępu QT, takimi jak leki przeciwwarytmiczne klasy IA i III, cyzapryd i terfenadyna;
- nie należy stosować tabletek powlekanych Canbiox u pacjentów z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza hipokaliemią lub hipomagnezemią;
nie należy stosować tabletek powlekanych Canbiox u pacjentów z istotną klinicznie bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością serca.

Zapalenie gardła i migdałków podniebiennych

Azytromycyna nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia gardła i migdałków podniebiennych wywołanych przez *Streptococcus pyogenes*. W leczeniu tych zakażeń oraz w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej lekiem pierwszego wyboru jest penicylina.

Ostre zapalenie ucha środkowego

Często azytromycyna nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia ucha środkowego.

Zapalenie zatok

Często azytromycyna nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia zatok.

Azytromycyna nie jest wskazana w leczeniu zakażonych ran pooperacyjnych.

W leczeniu chorób przenoszonych drogą płciową należy upewnić się, że nie współistnieje zakażenie *Treponema pallidum*.

Zakażenia pneumokokowe

Tak jak w przypadku innych makrolidów, odnotowano wysoce odporne szczepy *Streptococcus pneumoniae* (>30%) na azytromycynę w niektórych krajach europejskich (patrz punkt 5.1). Należy wziąć to pod uwagę podczas leczenia zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*.

Z powodu występowania oporności krzyżowej na antybiotyki z grupy makrolidów jest szczególnie istotne, aby na obszarach gdzie częściej stwierdza się oporność na azytromycynę, wziąć pod uwagę możliwość ewolucji wrażliwości na azytromycynę i inne antybiotyki (patrz punkt 5.1).

Nadkażenia

Należy zwrócić uwagę na możliwe objawy nadkażenia niewrażliwymi drobnoustrojami, takimi jak grzyby. Jeśli wystąpi nadkażenie, może być konieczne przerwanie leczenia azytromycyną i wdrożenia odpowiedniego postępowania.

Zaburzenia neurologiczne lub choroby psychiczne

Należy zachować ostrożność, stosując azytromycynę u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi lub chorobami psychicznymi.

Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy

Podczas stosowania antybiotyków makrolidowych notowano występowanie rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy. Takie rozpoznanie należy wziąć pod uwagę u pacjentów, u których po rozpoczęciu leczenia azytromycyną wystąpiła biegunka. Jeśli u pacjenta wystąpi rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem azytromycyny, przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit.

Stosowanie długotrwałe

Brak badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności azytromycyny podawanej długotrwałe we wzmiankowanych wskazaniach. W szybko nawracających zakażeniach należy rozważyć leczenie innym antybiotykiem.

Produkt Canbiox, tabletki powlekane, nie jest odpowiedni w leczeniu ciężkich zakażeń, kiedy konieczne jest szybkie uzyskanie dużych stężeń antybiotyku we krwi.

Laktoza

Nie należy stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki zobojętniające sok żołądkowy

W badaniach farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania azytromycyny i leków zobojętniających nie obserwowano ich wpływu na biodostępność azytromycyny, natomiast o 30% zmniejszało się stężenie maksymalne azytromycyny w osoczu. Azytromycynę należy przyjmować przynajmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po zażyciu leków zobojętniających.

Ergotamina

Jednoczesne stosowanie ergotaminy i azytromycyny teoretycznie może wywołać objawy zatrucia sporyszem. W związku z powyższym nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków (patrz także punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny

Informowano o zwiększonej skłonności do krwotoków, związanej z jednoczesnym stosowaniem azytromycyny, warfaryny i doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryny. Należy zwrócić uwagę na konieczność częstego oznaczania czasu protrombinowego.

Digoksyna

Informowano o zaburzaniu u niektórych pacjentów jelitowego metabolizmu digoksyny przez niektóre antybiotyki makrolidowe. W związku z tym należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia stężenia digoksyny w osoczu u pacjentów leczonych jednocześnie azytromycyną i digoksyną.

Zydowudyna

Azytromycyna podana w dawkach pojedynczych 1000 mg lub wielokrotnie w dawkach 600 mg lub 1200 mg nieznacznie wpływała na farmakokinetykę zydowudyny i jej glukuronidowego metabolitu w osoczu oraz na ich wydalanie z moczem. Stosowanie azytromycyny zwiększało natomiast stężenie fosforylowanej zydowudyny - czynnego metabolitu o znaczeniu klinicznym - w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej. Kliniczne znaczenie tego działania nie jest znane, niemniej jednak może być korzystne dla pacjenta.

Dydanozyna

W badaniu u 6 ochotników, zastosowanie azytromycyny w dawkach dobowych 1200 mg jednocześnie z dydanozyną, w porównaniu z placebo, nie wpływało na farmakokinetykę dydanozyny.

Ryfabutyna

Jednoczesne stosowanie azytromycyny i ryfabutyny nie wpływa na stężenie w surowicy żadnej z tych substancji czynnych. U pacjentów leczonych jednocześnie azytromycyną i ryfabutyną obserwowano występowanie neutropenii. Pomimo że neutropenia wiązała się z przyjmowaniem ryfabutyny, związek przyczynowy z jednoczesnym stosowaniem azytromycyny nie został ustalony.

Teofilina

Azytromycyna nie wpływała na farmakokinetykę teofiliny podczas jednoczesnego stosowania tych leków u zdrowych ochotników. U pacjentów stosujących azytromycynę stężenie teofiliny może być zwiększone.

Substraty enzymu CYP3A4

Nie wydaje się, aby azytromycyna hamowała aktywność enzymu CYP3A4, niemniej jednak zaleca się zachować ostrożności podczas jednoczesnego jej stosowania z chinidyną, cyklosporyną, cyzaprydem, astemizolem, terfenadyną, alkaloidami sporyszu, pimozydem lub innymi lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, które są metabolizowane głównie przez CYP3A4.

Cyklosporyna

Przed zastosowaniem azytromycyny jednocześnie z cyklosporyną należy dokładnie ocenić stan kliniczny pacjenta, gdyż nie wykonano badań farmakokinetycznych i klinicznych, dotyczących tych leków podczas jednoczesnego ich stosowania. Jeśli uzasadnione jest leczenie skojarzone, należy uważnie monitorować stężenie cyklosporyny we krwi i odpowiednio dostosować dawkę.

Terfenadyna

W badaniach farmakokinetycznych nie wykazano występowania interakcji pomiędzy azytromycyną i terfenadyną.

Rzadko informowano o przypadkach, kiedy nie można było całkowicie wykluczyć wystąpienia takich interakcji; niemniej jednak brak jest wyraźnych dowodów, że miały one miejsce. Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie azytromycynę z terfenadyną.

Cyzapryd

Cyzapryd jest metabolizowany w wątrobie przez enzym CYP3A4. Makrolidy hamują aktywność tego enzymu i dlatego jednoczesne stosowanie azytromycyny z cyzaprydem może wywołać wydłużenie odstępu QT, niemiarowości komorowe i torsade de pointes.

Astemizol, triazolam, midazolam, alfentanyl

Brak danych dotyczących interakcji azytromycyny z astemizolem, triazolamem, midazolamem i alfentanylem. Należy zachować ostrożność, stosując te leki z azytromycyną, ponieważ opisano nasilenie ich działania podczas jednoczesnego stosowania z innym antybiotykiem makrolidowym – erytromycyną.

Indynawir

Jednoczesne podanie azytromycyny w pojedynczej dawce 1200 mg nie wpływało znacząco na farmakokinetykę indynawiru podawanego w dawce 800 mg trzy razy na dobę przez 5 dni.

Nelfinawir

Jednoczesne stosowanie azytromycyny w dawce 1200 mg oraz nelfinawiru w stanie stacjonarnym (750 mg trzy razy na dobę) powodowało zmniejszenie AUC nelfinawiru średnio o 16%, zwiększenie AUC i C_{max} azytromycyny, odpowiednio o 113% i 136%. Modyfikacja dawki nie jest konieczna, jednak należy kontrolować, czy u pacjenta nie występują znane działania niepożądane azytromycyny.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazano, że azytromycyna przenika przez łożysko. W badaniach dotyczących reprodukcji, prowadzonych na szczurach, nie stwierdzono teratogennego działania leku (patrz punkt 5.3). Bezpieczeństwo stosowania azytromycyny w czasie

cięży nie zostało potwierdzone. Dlatego też azytromycynę można stosować w ciąży tylko w razie wyraźnej konieczności, kiedy nie jest dostępny odpowiedni alternatywny lek.

Laktacja

Azytromycyna przenika do mleka kobiecego. Ponieważ nie wiadomo czy azytromycyna powoduje działania niepożądane u niemowlęcia karmionego piersią, należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia azytromycyną. U dziecka karmionego piersią może wystąpić m.in. biegunka, zakażenie grzybicze błon śluzowych oraz nadwrażliwość.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań wpływu azytromycyny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Należy jednak wziąć pod uwagę, że podczas wykonywania tych czynności mogą wystąpić takie objawy niepożądane, jak zawroty głowy i drgawki.

4.8 Działania niepożądane

Okolo 13% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych zgłaszało działania niepożądane, najczęściej zaburzenia żołądka i jelit.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane azytromycyny, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz następującymi częstościami występowania:

bardzo często	($\geq 1/10$);
często	($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
niezbyt często	($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);
rzadko	($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);
bardzo rzadko	($< 1/10\ 000$);
częstość nieznana	(nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia serca

Rzadko: kołatanie serca, zaburzenia rytmu, w tym tachykardia komorowa. Nasila się ryzyko wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu typu torsade de pointes, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do takich zaburzeń (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna, przemijające, łagodne zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych występujące sporadycznie w badaniach klinicznych, ale nie potwierdzono związku z leczeniem azytromycyną.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty głowy (zaburzenia równowagi), senność, ból głowy, drgawki, zaburzenia smaku i węchu.

Rzadko: parestezje, omdlenie, bezsenność, nadmierna ruchliwość.

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: odnotowano uszkodzenie słuchu po zastosowaniu antybiotyków makrolidowych. Informowano o występowaniu zaburzeń słuchu, głuchoty, szumów usznych, dzwonieniu w uszach u niektórych pacjentów stosujących azytromycynę. Wiele z tych przypadków występowało w badaniach, w których stosowano długotrwale

duże dawki azytromycyny. Na podstawie monitorowania pacjentów po zakończeniu badań ustalono, że większość z tych zaburzeń ustąpiła.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, biegunka, dyskomfort w jamie brzusznej.
Niezbyt często: luźne stolce, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, zaburzenia trawienia.
Rzadko: zaparcie, odbarwienie języka, zapalenie trzustki, odbarwienie zębów, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: reakcje alergiczne, w tym świąd i wysypka skórna.
Rzadko: reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka i nadwrażliwość na światło; ciężkie reakcje skórne, m.in. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: ból stawów.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: jadłowstręt.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: zapalenie pochwy.
Rzadko: kandydoza.

Zaburzenia naczyniowe:

Rzadko: niedociśnienie.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: zmęczenie, złe samopoczucie.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczka cholestatyczna, martwica wątroby i niewydolność wątroby, które rzadko kończyły się zgonem.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: anafilaksja, w tym obrzęk (rzadko zakończony zgonem).

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: zachowanie agresywne, pobudzenie, niepokój, nerwowość, depersonalizacja.
U pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić delirium.

4.9 Przedawkowanie

Objawy obserwowane po podaniu azytromycyny w dawkach większych niż zalecane są podobne do działań niepożądanych występujących podczas prawidłowego dawkowania. Charakterystyczne objawy przedawkowania antybiotyków makrolidowych to: przemijająca utrata słuchu, silne nudności, wymioty i biegunka. Po przedawkowaniu należy podać węgiel aktywowany i zastosować ogólne leczenie objawowe, a jeśli jest to konieczne - wdrożyć leczenie podtrzymujące czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy.

Kod ATC: J01F A10.

Azytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym należącym do grupy azalidów. Jej cząsteczka została utworzona przez wbudowanie atomu azotu do pierścienia laktonowego erytromycyny A.

Mechanizm działania

Mechanizm działania azytromycyny polega na zahamowaniu syntezy białka bakteryjnego w wyniku wiązania się cząsteczki antybiotyku z podjednostką 50S rybosomu, co powoduje hamowanie translokacji peptydów.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wartość AUC/MIC azytromycyny jest głównym parametrem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym, najlepiej korelującym ze skutecznością azytromycyny.

Mechanizm oporności

Na ogół notuje się występowanie trzech mechanizmów oporności różnych gatunków bakterii na antybiotyki makrolidowe, polegających na zmianie miejsca docelowego działania, modyfikacji antybiotyku lub zmianie transportu antybiotyku (wypompowywanie z komórki bakteryjnej). Mechanizm wypompowywania antybiotyku z komórki pneumokoków kodowany jest przez gen *mef* i warunkuje oporność na makrolidy (fenotyp oporności typu M). Modyfikację miejsca docelowego warunkuje gen *erm*, kodujący metylazy.

Całkowita oporność krzyżowa na erytromycynę, azytromycynę, inne makrolidy i linkozamidy występuje wśród *Streptococcus pneumoniae*, paciorkowców β -hemolizujących grupy A, *Enterococcus spp.* i *Staphylococcus aureus*, w tym wśród szczepów *S. aureus* opornych na metycylinę (MRSA). Prawdopodobnie większą wrażliwość na azytromycynę będą wykazywały szczepy *Streptococcus pneumoniae* wrażliwe na penicylinę, niż szczepy *S. pneumoniae* oporne na penicylinę. Podobnie, szczepy *Staphylococcus aureus* oporne na metycylinę (MRSA) będą mniej wrażliwe na azytromycynę, niż szczepy *S. aureus* wrażliwe na metycylinę (MSSA).

Wywołanie znaczącej oporności, zarówno w modelu *in vitro*, jak i *in vivo*, jest to zwiększenie rozcieńczenia < 1 dla wartości MIC dla *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* i *Enterobacteriaceae*, po 9-krotnym, subletalnym pasażowaniu substancji czynnej i 3-krotnym rozcieńczeniu dla *Staphylococcus aureus*. Rozwój oporności *in vitro* z powodu mutacji występuje rzadko.

Wartości graniczne

Graniczne wartości stężeń azytromycyny dla typowych patogenów bakteryjnych wynoszą (wg NCCLS):

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

Obecnie nie ma zalecanych przez NCCLS wartości stężeń granicznych azytromycyny dla patogenów atypowych, na które azytromycyna wykazuje klinicznie istotne działanie, takich jak *Chlamydia spp.*, kompleks *Mycobacterium avium*, *Mycoplasma spp.*, a także *Borrelia spp.* i *Helicobacter pylori*.

Częstość występowania oporności nabytej może się różnić w zależności od położenia geograficznego i czasu, dlatego – zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń – należy opierać się na lokalnych informacjach dotyczących oporności. Poniższa informacja zawiera jedynie ogólne wytyczne dotyczące prawdopodobnej wrażliwości drobnoustrojów na azytromycynę.

Tabela: Zakres działania przeciwbakteryjnego azytromycyny

Gatunki zwykle wrażliwe
Tlenowe bakterie Gram-ujemne
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Inne drobnoustroje
<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Gatunki, w których może wystąpić problem oporności nabytej
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> (średnio wrażliwe na erytromycynę)
Inne
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Drobnoustroje z opornością wrodzoną
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie
<i>Staphylococcus MRSA, MRSE</i>
Tlenowe bakterie Gram-ujemne
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Bakterie beztlenowe
Grupa <i>Bacteroides fragilis</i>

° W czasie przygotowania publikacji brakowało aktualnych danych. W literaturze podstawowej, w standardowych publikacjach i wytycznych dotyczących leczenia zakłada się występowanie wrażliwości.

¹ W niektórych badaniach współczynnik wrażliwości wynosi $\geq 10\%$.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność azytromycyny po podaniu doustnym wynosi około 37%. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 2 do 3 godzin po podaniu leku. Średnie maksymalne stężenie ($C_{\max}$) po podaniu pojedynczej dawki 500 mg wynosi około 0,4 µg/ml.

Dystrybucja

Azytromycyna podawana doustnie jest rozmieszczana w całym organizmie.

W badaniach farmakokinetycznych wykazano znacząco większe stężenia azytromycyny w tkankach niż w osoczu (do 50-krotnie wyższe niż maksymalne stężenie występujące w osoczu). Dowodzi to, że azytromycyna jest w znacznym stopniu wiązana w tkankach (objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi około 31 l/kg).

Stosowanie zalecanych dawek nie powoduje kumulowania się azytromycyny w surowicy (osoczu). Kumulacja występuje w tkankach, w których stężenia azytromycyny są dużo większe niż w surowicy (osoczu). Po podaniu 500 mg azytromycyny w dawce pojedynczej stężenia w tkankach docelowych, takich jak płuca, migdałki i gruczoł krokowy, przewyższały MIC_{90} dla większości powszechnie spotykanych patogenów.

W badaniach przeprowadzonych *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że azytromycyna gromadzi się w fagocytach, a jej uwalnianie jest stymulowane przez proces aktywnej fagocytozy. W modelach zwierzęcych proces ten wydaje się przyczyniać do kumulowania się azytromycyny w tkankach. Wiązanie się azytromycyny z białkami osocza jest zmienne, zależnie od stężenia w surowicy, i waha się od 52% przy stężeniu 0,05 µg/ml do 18% przy stężeniu 0,5 µg/ml.

Metabolizm i wydalanie

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza jest konsekwencją okresu półtrwania w tkankach, który wynosi od 2 do 4 dni.

Około 12% podanej dożylnie dawki azytromycyny jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem przez 3 dni; większość przez pierwsze 24 godziny. Po 2 dniach od zakończenia 5-dniowego leczenia azytromycyną jej stężenie w żółci pacjentów wynosiło do 237 µg/ml. W żółci wykryto także 10 metabolitów (powstałych przez N- i O-demetylację, hydroksylację deozaminy i pierścieni aglikonowych oraz poprzez rozszczepianie koniugatów kładynozowych). Wyniki badań świadczą o tym, że metabolity te nie mają znaczenia dla przeciwbakteryjnego działania azytromycyny.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego GFR = 10-80 ml/min), po jednokrotnym podaniu azytromycyny w dawce 1 g, średnie wartości $C_{\max}$ i AUC_{0-120} zwiększyły się odpowiednio o 5,1% i 4,2% w porównaniu do tych parametrów u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (GFR >80 ml/min). U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek średnie wartości $C_{\max}$ i AUC_{0-120} zwiększały się odpowiednio o 61% i 35% w porównaniu do wartości u osób zdrowych.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby nie wykazano znaczących różnic w farmakokinetyce azytromycyny w surowicy krwi. U pacjentów z niewydolnością wątroby zwiększa się wydalanie azytromycyny z moczem, prawdopodobnie aby kompensować zmniejszony klirens wątrobowy.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka azytromycyny u mężczyzn w podeszłym wieku i młodych mężczyzn jest podobna. U kobiet w podeszłym wieku, pomimo że obserwowano większe maksymalne stężenie (zwiększenie o 30 do 50%), nie obserwowano znaczącej kumulacji leku.

Po 5-dniowym leczeniu azytromycyną u ochotników w podeszłym wieku (>65 lat), zawsze występowały większe wartości AUC (29%), niż u młodych ochotników (<45 lat). Różnice te nie są jednak klinicznie istotne, w związku z czym nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Niemowlęta, małe dzieci, dzieci starsze i młodzież

Farmakokinetykę azytromycyny badano u dzieci w wieku od 4 miesięcy do 15 lat, podając lek w postaci kapsulek, granulatu lub zawiesiny. Azytromycynę stosowano pierwszego dnia w dawce 10 mg/kg mc., natomiast w dniach od 2. do 5. w dawce 5 mg/kg mc. C_{max} azytromycyny było nieco mniejsze niż u dorosłych i wynosiło 224 µg/l u dzieci w wieku od 0,6 do 5 lat oraz 383 µg/l po 3 dniach stosowania u dzieci w wieku od 6 do 15 lat. Okres półtrwania u dzieci starszych wynosił 36 godzin i mieścił się w zakresie wartości występujących u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach, w których stosowano dawki 40-krotnie większe niż dawki lecznicze u ludzi, azytromycyna wywoływała przemijającą fosfolipidozę, która nie powodowała działania toksycznego. U ludzi leczonych azytromycyną w zazwyczaj zalecanych dawkach znaczenie tego zjawiska nie jest znane.

W badaniach elektrofizjologicznych wykazano, że azytromycyna wydłuża odstęp QT.

Rakotwórczość

Nie prowadzono długoterminowych badań na zwierzętach, aby ocenić działanie rakotwórcze azytromycyny.

Mutagenność

W badaniach *in vivo* oraz *in vitro* nie stwierdzono działania mutagennego azytromycyny; lek nie powodował mutacji genetycznych ani chromosomalnych.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach embriotoksyczności u szczurów po doustnym podaniu azytromycyny działanie teratogenne nie występowało. Azytromycyna podawana szczurom w dawce 100 mg/kg mc./dobę lub 200 mg/kg mc./dobę wywoływała niewielkie opóźnienie kostnienia u płodów i zwiększenie masy ciała matek. W badaniach prowadzonych na szczurach w okresie około- i poporodowym po zastosowaniu azytromycyny w dawce 50 mg/kg mc./dobę i większych obserwowano niewielkie opóźnienie kostnienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Kroscarmeloza sodowa
Magnezu stearynian (E572).

Otoczka tabletki:

Opadry II 31K58875 o składzie:
Hypromeloza 15 cp (E464)
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe, nieprzezroczyste blistry z PVC/Aluminium, zawierające 2, 3, 4, 6, 30 tabletek powlekanych.

Białe, zaokrąglone butelki HDPE z niebieskim zamknięciem z polopropylenu typu Lift N Peel, zawierające 2, 3, 4, 6, 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Opakowanie przeznaczone na rynek polski: 3 tabletki w blisterze.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16081

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

20.10.2009

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

| ~~20.10.2009~~24.05.2010 r.