

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azycyna, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka powlekana zawiera 500 mg azytromycyny (*Azithromycinum*) w postaci azytromycyny dwuwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletka powlekana, barwy niebieskiej, okrągła, obustronnie wypukła o jednolitej powierzchni.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania:

Zakażenia wywołane przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę (patrz pkt. 5.1):

Zakażenia górnych dróg oddechowych:

- bakteryjne zapalenie gardła, zapalenie migdałków, zapalenie zatok (patrz pkt. 4.4).

Zapalenie ucha środkowego.

Zakażenia dolnych dróg oddechowych:

- pozaszpitalne zapalenie płuc o lekkim lub umiarkowanym przebiegu, które może być leczone lekami doustnymi,
- śródmiąższowe zapalenie płuc wywołane przez wrażliwe drobnoustroje,
- ostre zapalenie oskrzeli, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich:

- niepowikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich: róża, liszajec oraz wtórne ropne zapalenie skóry,
- rumień wędrujący (pierwszy okres boreliozy),
- trądzik pospolity (*Acne vulgaris*) o umiarkowanym nasileniu, wyłącznie u dorosłych.

Choroby przenoszone drogą płciową:

- niepowikłane zakażenia wywołane przez *Chlamydia trachomatis*.

Należy uwzględnić oficjalne miejscowe wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania środków przeciwbakteryjnych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u dorosłych, również w podeszłym wieku, oraz u dzieci o masie ciała powyżej 45 kg

Zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, zakażenia skóry i tkanek miękkich (z wyjątkiem rumienia wędrującego i trądziku pospolitego).

Całkowita dawka azytromycyny wynosi 1,5 g w ciągu 3 dni (500 mg w pojedynczej dawce dobowej).

Rumień wędrujący

Dawka całkowita wynosi 3 g i należy ją zażyć w następującym schemacie: pierwszego dnia 1 g (2 tabletki powlekane po 500 mg), a następnie 500 mg (1 tabletka powlekana) od drugiego do piątego dnia, w pojedynczych dawkach dobowych.

Trądzik pospolity o umiarkowanym nasileniu – wyłącznie u dorosłych.

Dawka całkowita wynosi 6 g i zalecana jest do podania w następującym schemacie: 1 tabletka powlekana 500 mg raz na dobę przez 3 dni, następnie 1 tabletka powlekana 500 mg raz na tydzień przez kolejnych 9 tygodni. W drugim tygodniu kuracji lek należy przyjąć po 7 dniach od zażycia pierwszej dawki, a następne osiem dawek przyjmować zachowując 7-dniowe przerwy w stosowaniu. W związku ze stosowaniem dużej dawki azytromycyny w powyższym schemacie dawkowania, u pacjentów z trądzikiem pospolitym o umiarkowanym nasileniu, konieczne jest monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem i w okresie prowadzonego kursu leczenia azytromycyną.

Powyższy schemat leczenia pulsacyjnego trądziku pospolitego o umiarkowanym nasileniu (3 dni + 9 tygodni) może być u danego pacjenta zastosowany tylko raz, gdyż nie ma dotychczas kontrolowanych badań klinicznych, których wyniki wykazałyby bezpieczeństwo i skuteczność powtarzania tego schematu leczenia trądziku pospolitego.

Niepowikłane zakażenia wywołane przez *Chlamydia trachomatis*

1 g (2 tabletki powlekane po 500 mg) w pojedynczej dawce.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w stopniu lekkim do umiarkowanego (klirens kreatyniny >40 ml/min) modyfikacja dawki nie jest konieczna. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z klirensiem kreatyniny <40 ml/min, dlatego w takich przypadkach zaleca się zachowanie ostrożności.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby w stopniu lekkim do umiarkowanego, nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. Jednak z uwagi na fakt, iż azytromycyna jest metabolizowana w wątrobie i wydalana z żółcią, produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania azytromycyny u tych pacjentów.

Sposób podawania

Azytromycynę należy podawać doustnie.

Azycynę w postaci tabletek powlekanych 500 mg należy przyjmować raz na dobę, niezależnie od posiłków. Tabletki należy połykać w całości.

Postępowanie w przypadku pominięcia dawki

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

4.3. Przeciwwskazania

Stosowanie azytromycyny jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje nadwrażliwość na azytromycynę, erytromycynę lub inne antybiotyki z grupy makrolidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W rzadkich przypadkach mogą wystąpić ciężkie reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne (rzadko zakończone zgonem). Po zakończeniu leczenia objawowego może nastąpić nawrót reakcji alergicznych i może być konieczne ponowne długotrwałe leczenie.

Azytromycyny nie należy stosować ambulatoryjnie u pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc, z dodatkowymi czynnikami ryzyka wymagającymi hospitalizacji lub podania antybiotyków pozajelitowo. Azytromycyna jest skuteczna w leczeniu zakażeń gardła wywołanych przez paciorkowce, nie przeprowadzono badań potwierdzających jej skuteczność w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej.

Leki przeciwbakteryjne stosowane z powodu nierzęzączkowego zapalenia cewki moczowej mogą maskować lub opóźniać wystąpienie objawów rzeżączki lub kiły. Dlatego w każdym przypadku leczenia nabytego drogą płciową zapalenia cewki moczowej lub szyjki macicy należy wykonać odpowiednie badania w celu stwierdzenia, czy pacjent nie ma kiły lub rzeżączki.

Podczas leczenia zaleca się obserwowanie pacjenta, czy nie występują u niego objawy nadkażenia (np. zakażenia grzybicze).

Podczas stosowania antybiotyków może wystąpić rzekomobłoniaste zapalenie jelit wywołane przez *Clostridium difficile*, które charakteryzuje się biegunką o różnym nasileniu. W przypadkach łagodnych zwykle wystarcza odstawienie antybiotyku. W przypadkach o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu należy uzupełnić niedobory wodno-elektrolitowe i rozważyć leczenie przyczynowe. Przeciwwskazane jest podawanie środków hamujących perystaltykę.

Podczas leczenia innymi antybiotykami makrolidowymi obserwowano wydłużenie sercowej repolaryzacji i odstępu QT, wskazujące na ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu i *torsade de pointes*.

Nie można wykluczyć podobnego działania azytromycyny u pacjentów, u których ryzyko przedłużenia repolaryzacji serca jest zwiększone (patrz punkt 4.5 i 4.8). Dlatego też nie należy stosować azytromycyny:

- u pacjentów z wrodzonym lub potwierdzonym nabytym wydłużeniem odstępu QT,
- z innymi produktami, które wydłużają odstęp QT, jak leki przeciwwarystyczne należące do klasy IA i III, z cyzaprydem i terfenadyną,
- u pacjentów z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza w przypadkach hipokaliemii i hipomagnezemii,
- u pacjentów z istotną klinicznie bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością krążenia.

Ze względu na teoretycznie możliwe zatrucie sporyszem, nie należy stosować azytromycyny jednocześnie z alkaloidami sporyszu.

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

Nie należy stosować azytromycyny w leczeniu zakażonych ran oparzeniowych.

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ azytromycyna jest metabolizowana w wątrobie i wydalana z żółcią, należy ją stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą wątroby. Podczas stosowania azytromycyny odnotowano przypadki piorunującego zapalenia wątroby, mogącego prowadzić do zagrażającej życiu niewydolności wątroby (patrz punkt 4.8). U niektórych pacjentów choroba wątroby mogła występować uprzednio, bądź też mogli oni przyjmować inne produkty lecznicze działające hepatotoksycznie.

Jeśli pojawią się przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzenia czynności wątroby, takie jak szybko postępująca astenia z jednoczesną żółtaczką, ciemnym zabarwieniem moczu, skłonnością do krwawień lub encefalopatią wątrobową, należy bezzwłocznie przeprowadzić badania czynności wątroby. Jeśli wystąpią zaburzenia czynności wątroby, należy przerwać podawanie azytromycyny.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zaleca się ostrożność podczas stosowania azytromycyny u pacjentów leczonych innymi lekami, które mogą wydłużać odstęp QT. (Patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Leki zobojętniające kwas solny

Leki zobojętniające kwas solny obniżają $C_{\max}$ azytromycyny, ale nie wpływają na wielkość AUC. Lek należy przyjmować 1 godzinę przed lub 2 godziny po przyjęciu środka zobojętniającego.

Nelfinawir

Jednoczesne podawanie 1,2 g azytromycyny oraz nelfinawiru (750 mg 3 razy na dobę) powodowało zmniejszenie wartości AUC nelfinawiru średnio o 16% i zwiększenie AUC azytromycyny o 113% oraz zwiększenie $C_{\max}$ azytromycyny do 136%. Modyfikacja dawki nie jest konieczna, natomiast należy zwrócić uwagę na działania niepożądane azytromycyny.

Karbamazepina

W badaniu interakcji farmakokinetycznej u zdrowych ochotników nie wykazano znaczącego wpływu na farmakokinetykę karbamazepiny i jej aktywnego metabolitu.

Cymetydyna

Nie wykazano istotnego wpływu cymetydyny na stopień wchłaniania azytromycyny z przewodu pokarmowego.

Cyklosporyna

Niektóre antybiotyki makrolidowe wpływają na metabolizm cyklosporyny. Przed podaniem azytromycyny jednocześnie z cyklosporyną należy ostrożnie ocenić korzyść terapii, ponieważ nie przeprowadzono farmakokinetycznych i klinicznych badań dotyczących potencjalnie nasilonego działania tych produktów podczas jednoczesnego ich stosowania. Jeśli skojarzone leczenie uznano za uzasadnione, należy monitorować stężenia cyklosporyny i odpowiednio dostosować dawkę.

Teofilina

Azytromycyna nie wpływa na parametry farmakokinetyczne teofiliny podanej w jednorazowej dawce dożylniej. Nie oceniano wpływu antybiotyku na farmakokinetykę teofiliny podawanej wielokrotnie. Wiadomo jednak, że makrolidy mogą zwiększać stężenie teofiliny w surowicy. Dlatego też, przy wielokrotnym podawaniu obu leków wskazane jest monitorowanie stężenia teofiliny w surowicy krwi.

Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny

Nie stwierdzono istotnego wpływu azytromycyny na czas protrombinowy po jednokrotnym podaniu warfaryny. Ze względu jednak na opisywaną interakcję pomiędzy antybiotykami makrolidowymi a warfaryną, polegającą na nasileniu działania przeciwzakrzepowego, zaleca się monitorowanie wskaźnika protrombinowego (INR) u pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę i azytromycynę.

Zydowudyna

Pojedyncze dawki azytromycyny wynoszące 1 g i dawki wielokrotne po 1,2 g lub 600 mg nie zmieniały farmakokinetyki w osoczu ani wydalania zydowudyny lub jej metabolitów w postaci glukuronianów z moczem. Podawanie azytromycyny zwiększało jednak stężenia fosforylowanej zydowudyny, farmakologicznie aktywnego metabolitu w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej. Kliniczne znaczenie tej obserwacji nie jest jasne, ale może to być korzystne dla pacjentów.

Ryfabutyna

Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznej pomiędzy azytromycyną, a ryfabutyną. U osób stosujących jednocześnie azytromycynę i ryfabutynę obserwowano przypadki neutropenii.

Sildenafil

Azytromycyna nie wpływa na parametry farmakokinetyczne sildenafilu.

Terfenadyna

W badaniach farmakokinetycznych nie znaleziono dowodów na interakcje pomiędzy azytromycyną i terfenadyną. Opisywano rzadkie przypadki, w których nie można było całkowicie wykluczyć możliwości interakcji obu leków. Jednakże brak jest jednoznacznych dowodów na występowanie takiej interakcji.

Dyzopiramid

Azytromycyna zwiększa stężenie w surowicy krwi i nasila działanie kardi toksyczne dyzopiramidu na serce pod postacią częstoskurczu komorowego.

Digoksyna

U niektórych pacjentów pewne antybiotyki makrolidowe zmieniają metabolizm digoksyny w jelitach. Podczas jednoczesnego podawania azytromycyny i digoksyny należy wziąć pod uwagę możliwość zwiększenia stężenia digoksyny w osoczu.

Leki metabolizowane przez cytochrom P450

Niektóre antybiotyki makrolidowe powodują wzrost stężeń karbamazepiny, cyklosporyny, heksobarbitalu i fenytoiny w surowicy. Jak dotąd nie stwierdzono takiej interakcji pomiędzy azytromycyną a wymienionymi lekami. Nie przeprowadzono jednak szczegółowych badań w tym zakresie.

Alkaloidy sporyszu

U pacjentów leczonych alkaloidami sporyszu i niektórymi antybiotykami makrolidowymi może wystąpić zatrucie sporyszem. Brak danych dotyczących możliwej interakcji między alkaloidami sporyszu, a azytromycyną. Ze względu na teoretycznie możliwe zatrucie sporyszem nie należy jednocześnie stosować azytromycyny i pochodnych ergotaminy.

Inne leki

Nie stwierdzono istotnej klinicznie interakcji pomiędzy azytromycyną a atorwastatyną, zafirlukastem, triazolamem oraz midazolamem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania na zwierzętach wykazały, że azytromycyna przenika przez łożysko, ale nie powoduje uszkodzeń płodu. Nie przeprowadzono jednak odpowiednich badań w tym zakresie u kobiet w ciąży. Z uwagi na fakt, iż na podstawie badań prowadzonych na zwierzętach nie zawsze można przewidzieć reakcje występujące u ludzi, azytromycyna może być stosowana u kobiet w ciąży tylko w przypadku zdecydowanej konieczności.

Azytromycyna przenika do mleka ludzkiego. Zaleca się, aby nie karmić piersią w czasie oraz do dwóch dni po zakończeniu leczenia azytromycyną. Następnie karmienie piersią można kontynuować.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Dotychczas nie przeprowadzono badań nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Należy jednak brać pod uwagę możliwość wystąpienia takich działań niepożądanych, jak zawroty głowy i drgawki.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane azytromycyny obserwowane w trakcie badań klinicznych w większości przypadków miały lekkie lub umiarkowane nasilenie oraz ustępowały po odstawieniu leku. U około 0,7% pacjentów otrzymujących lek wielokrotnie konieczne było przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych. W trakcie wielokrotnego przyjmowania azytromycyny najczęstszymi działaniami niepożądanymi były dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, wśród których dominowały biegunki lub luźne stolce, nudności i bóle brzucha. W badaniach klinicznych, które przeprowadzono u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat azytromycynę podawano w dawkach dobowych 5 do 20 mg/kg mc. Działania niepożądane były podobne do obserwowanych u ludzi dorosłych i również dotyczyły głównie przewodu pokarmowego.

Działania niepożądane określono w następujący sposób:

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 ($< 1/10\ 000$), łącznie z pojedynczymi przypadkami.

Zaburzenia serca

Rzadko: kołatanie serca i bóle w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca, w tym częstoskurcz komorowy *torsade de pointes* w następstwie wydłużonego odstępu QT.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: trombocytopenia, leukopenia, neutropenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: anafilaksja (rzadko prowadząca do zgonu), w tym obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: bóle brzucha, nudności, wymioty i biegunka rzadko prowadząca do odwodnienia.

Niezbyt często: luźne stolce, wzdęcia brzucha, niestrawność.

Rzadko: zaparcie, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, przebarwienie języka, smoliste stolce, zapalenie trzustki.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: jadłowstręt, hiperkaliemia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalenie wątroby i żółtaczką cholestatyczną, martwica i niewydolność wątroby, piorunujące zapalenie wątroby, niekiedy kończące się zgonem.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zapalenie nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek i ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty i bóle głowy, senność, drgawki (obserwowane również podczas stosowania innych makrolidów), zaburzenia smaku i węchu.

Rzadko: parestezje, nadmierna aktywność i pobudliwość nerwowa, zaburzenia równowagi, omdlenia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: reakcje alergiczne, w tym świąd skóry, pokrzywka, wysypka, nadwrażliwość na światło.

Rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: zapalenie pochwy.

Rzadko: kandydoza.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: agresja i niepokój, nerwowość, pobudzenie.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle stawów.

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko: obniżenie ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: uczucie zmęczenia.

4.9. Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących przedawkowania azytromycyny. Typowymi objawami przedawkowania antybiotyków makrolidowych są: przemijająca utrata słuchu, silne nudności, wymioty i biegunka.

W przypadku przedawkowania zaleca się podanie węgla leczniczego oraz zastosowanie leczenia objawowego, a jeżeli konieczne, leczenia podtrzymującego czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy.

Kod ATC: J 01 FA 10

Azytromycyna jest antybiotykiem azalidowym zaliczanym do makrolidów nowej generacji.

Mechanizm jej działania polega na wiązaniu się z rybosomalną podjednostką 50S drobnoustrojów, zakłócając tym samym syntezę białek bakteryjnych. Nie wpływa na syntezę kwasów nukleinowych.

W dawkach leczniczych wykazuje działanie bakteriostatyczne. W większych dawkach działa bakteriobójczo. Lek przenika w wysokim stopniu do fagocytów i fibroblastów, co może ułatwiać jego dystrybucję do tkanek objętych zakażeniem.

Mechanizm powstawania oporności

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

Całkowita oporność krzyżowa na erytromycynę, azytromycynę, inne makrolidy oraz linkozamidy występuje pomiędzy *Streptococcus pneumoniae*, paciorkowcami beta-hemolizującymi z grupy A, *Enterococcus faecalis* i *Staphylococcus aureus*, w tym metacyclinooporny *S. aureus* (MRSA).

Wartości graniczne

Graniczne wartości wrażliwości azytromycyny na typowe patogeny są następujące:

według NCCLS (National Committee on Clinical Laboratory Standards):

- wrażliwe ≤ 2 mg/l; odporne ≥ 8 mg/l,
- *Haemophilus spp.*: wrażliwe ≤ 4 mg/l,
- *Streptococcus pneumoniae* i *S. pyogenes*: wrażliwe $\leq 0,5$ mg/l; odporne ≥ 2 mg/l.

według EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

- *Haemophilus influenzae* i *H. parainfluenzae*: wrażliwe $\leq 0,125$ mg/l; odporne > 4 mg/l,
- *Streptococcus pneumoniae* i *S. pyogenes*: wrażliwe $\leq 0,25$ mg/l; odporne $> 0,5$ mg/l,
- *Staphylococcus aureus*: wrażliwe ≤ 1 mg/l; odporne > 2 mg/l,
- *Neisseria gonorrhoeae*: wrażliwe $\leq 0,25$ mg/l; odporne $> 0,5$ mg/l.

Wrażliwość

Częstość występowania oporności nabytej może być różna w zależności od położenia geograficznego oraz zmienna w czasie, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, należy korzystać z opinii eksperta odnośnie miejscowych informacji o oporności.

Zakres działania przeciwbakteryjnego azytromycyny poniżej:

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 spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
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 spp.</i> MRSA, MRSE*
Bakterie Gram-ujemne
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<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.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym azytromycyna ulega szybkiemu wchłanianiu i dystrybucji w organizmie. Pokarm zmniejsza wchłanianie azytromycyny z przewodu pokarmowego podawanego w postaci

kapsulek powodując zmniejszenie $C_{\max}$ o 54% a AUC o 43%. Biodostępność azytromycyny wynosi 34%.

Dystrybucja

Azytromycyna wiąże się zmiennie w zależności od stężenia w surowicy, z białkami krwi średnio w około 20% (7-51%), przy czym stopień wiązania zmniejsza się wraz ze wzrostem stężenia. Objętość dystrybucji azytromycyny wynosi 31,1 l/kg. Ze względu na szybką dystrybucję tkankową i przenikanie wewnątrzkomórkowe stężenie azytromycyny w tkankach jest większe (nawet ponad 100-krotnie) niż w surowicy (tabela 2). Azytromycyna osiąga bardzo wysokie stężenia w leukocytach. Po pojedynczym podaniu 1,2 g azytromycyny średnie maksymalne stężenie leku w leukocytach wynosiło 140 µg/ml. Azytromycyna przenika również w znacznym stopniu do innych tkanek i płynów jak: kości, ejakulat, gruczoł krokowy, jajnik, macica, jajowód, żołądek, wątroba, i pęcherzyk żółciowy. Brak odpowiednio udokumentowanych kontrolowanych badań klinicznych leczenia azytromycyną zakażeń wyżej wymienionych narządów. Stąd znaczenie kliniczne dotyczące stężeń azytromycyny w tych tkankach nie zostało ustalone. Wysokie stężenia tkankowe azytromycyny nie mogą być jednoznacznie wiązane ze zwiększoną ilościowo skutecznością kliniczną, jakkolwiek niewątpliwie ma to znaczenie dla skuteczności leczenia. Skuteczność przeciwbakteryjna azytromycyny zależy m.in. od pH. Azytromycyna w wysokim stopniu przenika do lizosomów, których niższe pH może zmniejszać jej aktywność. Azytromycyna słabo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego uzyskując stężenia poniżej 0,01 µg/ml.

Tabela 2. Stężenia azytromycyny w wybranych tkankach i osoczu po podaniu jednorazowym 2 kapsulek po 250 mg

Tkanka lub płyn	Czas po podaniu leku (h)	Stężenie leku w tkance lub płynie (µg/g lub µg/ml)	Odpowiedni poziom leku w osoczu (µg/ml)	Stosunek stężenia leku w tkance (płynie) do stężenia w osoczu (surowicy)
Skóra	72-96	0,4	0,012	35
Płuco	72-96	4,0	0,012	>100
Ślina ^a	2-4	1,0	0,64	2
Ślina ^b	10-12	2,9	0,1	30
Migdałek ^c	9-18	4,5	0,03	>100
Migdałek ^c	180	0,9	0,006	>100
Szyjka macicy ^e	19	2,8	0,04	70

^a próbkę pobrano 2-4 h po pierwszej dawce, ^b próbkę pobrano 10-12 h po pierwszej dawce,

^c schemat podawania w 2 dawkach po 250 mg w odstępie 12 h, ^d próbkę pobrano 19 h po pojedynczej dawce 500 mg

Metabolizm

Azytromycyna jest w niewielkim stopniu metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów.

Eliminacja

Klirens osoczowy azytromycyny wynosi 630 ml/min. Okres półtrwania wynosi 68 godzin. Azytromycyna jest wydalana głównie z żółcią w większości w postaci niezmienionej. Tylko 6,5% leku jest wydalane z moczem w formie niezmienionej.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Osoby z niewydolnością nerek

U osób z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe 10-80 ml/min) w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (GFR>80 ml/min) średnie stężenie $C_{\max}$ i AUC_{0-120} po podaniu pojedynczej dawki azytromycyny 1000 mg, zwiększyły się odpowiednio o 5,1% i 4,2%. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek średnie wartości $C_{\max}$ i AUC_{0-120} zwiększyły się odpowiednio o 61% i 35% w porównaniu z osobami zdrowymi.

Osoby z niewydolnością wątroby

Brak dowodów na wyraźne zmiany farmakokinetyczne azytromycyny w surowicy u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby.

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka azytromycyny u osób w podeszłym wieku (65-85 lat) jest podobna do farmakokinetyki obserwowanej u młodych osób dorosłych. Chociaż u kobiet w podeszłym wieku stwierdzano większe stężenia maksymalne (zwiększenie o około 30-50%), nie dochodziło do istotnej kumulacji leku.

Dzieci

Przeprowadzono 2 badania kliniczne z udziałem dzieci w 2 grupach wiekowych (1-5 lat i 5-15 lat). Pierwszego dnia podawano azytromycynę w dawce 10 mg/kg mc., w kolejnych 2-5 dniach w dawce 5 mg/kg mc. Średnie wartości C_{max} wynosiły odpowiednio 0,216 µg/ml oraz 0,383 µg/ml i były nieznacznie mniejsze niż u dorosłych osób.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na komórkach bakteryjnych oraz ssaków nie wykazano działania mutagennego. Lek nie powodował również aberracji chromosomalnych w hodowlach ludzkich limfocytów oraz w badaniu in vivo na komórkach szpiku kostnego myszy.

W niektórych tkankach myszy, szczurów i psów, którym wielokrotnie podawano azytromycynę stwierdzono fosfolipidozę (wewnątrzkomórkowe wiązanie fosfolipidów). Zjawisko to zaobserwowano również w różnych tkankach i narządach u psów po podawaniu dawek dwukrotnie przekraczających dawki zalecane u dorosłych ludzi i u szczurów otrzymujących dawki porównywalne z dawkami stosowanymi u ludzi. Efekt ten miał charakter odwracalny i ustępował po przerwaniu podawania azytromycyny. Nie ustalono znaczenia tych obserwacji u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (101),
Celuloza mikrokrystaliczna (102),
Powidon (90),
Kroskarmeloza sodowa,
Sodu laurylosiarczan,
Krzemionka koloidalna bezwodna,
Magnezu stearynian.

Skład otoczki:

Hypromeloza (E 15),
Hypromeloza (E 5),
Hydroksypropyloceluloza,
Makrogol (8000),
Opaspray K-1R-4210A,
Indygotyna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister typu PVC/aluminium, w tekturowym pudełku.

1 blister po 2 tabletki.

1 blister po 3 tabletki.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5, 95-200 Pabianice

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

10985

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

05.04.2004 /16.12.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO