

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azigen, 250 mg, tabletki powlekane

Azigen, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Azigen, 250 mg, tabletki powlekane: każda tabletka powlekana zawiera 250 mg azytromycyny (w postaci azytromycyny jednowodnej).

Azigen, 500 mg, tabletki powlekane: każda tabletka powlekana zawiera 500 mg azytromycyny (w postaci azytromycyny jednowodnej).

Substancje pomocnicze

Azigen, 250 mg, tabletki powlekane: każda tabletka powlekana zawiera 0,18 mg lecytyny sojowej.

Azigen, 500 mg, tabletki powlekane: każda tabletka powlekana zawiera 0,36 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Azigen, 250 mg, tabletki powlekane: białe lub białawe, podłużne tabletki, bez oznaczeń na obydwu stronach.

Azigen, 500 mg, tabletki powlekane: białe lub białawe, podłużne tabletki, z głębokim rowkiem po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane);
- ostre bakteryjne zapalenie ucha środkowego (właściwie rozpoznane);
- zapalenie gardła, zapalenie migdałków;
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane);
- lekkie lub umiarkowanie ciężkie pozaszpitalne zapalenie płuc;
- lekkie lub umiarkowanie ciężkie zakażenia skóry i tkanek miękkich, np. zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej, róża;
- niepowikłane zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane *Chlamydia trachomatis*.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do podawania doustnego.

Tabletki produktu leczniczego Azigen należy przyjmować w pojedynczej dawce dobowej. Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez. Poniżej podano czas leczenia poszczególnych zakażeń.

Dorośli, osoby w podeszłym wieku, dzieci i młodzież o masie ciała powyżej 45 kg

Całkowita dawka wynosi 1500 mg i jest podawana w dawkach podzielonych w ciągu 3 dni (500 mg raz na dobę). Alternatywnie dawkę całkowitą można podawać w ciągu 5 dni (500 mg w jednej dawce pierwszego dnia, a następnie po 250 mg raz na dobę).

W leczeniu niepowikłanych zakażeń cewki moczowej i szyjki macicy wywołanych przez *Chlamydia trachomatis* zaleca się podanie jednorazowej dawki doustnej 1000 mg.

W leczeniu zapalenia zatok produkt leczniczy jest wskazany dla osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 16 lat.

Dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 45 kg

Nie zaleca się u tych pacjentów stosowania produktu w postaci tabletek. Można stosować azytromycynę w innej postaci, np. zawiesinę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa A lub B wg Childa-Pugha) (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie tego produktu jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na azytromycynę, erytromycynę, którykolwiek antybiotyk makrolidowy lub ketolidowy lub na jakąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt Azigen zawiera olej sojowy. Nie należy stosować w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne lub soję.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje alergiczne

Rzadko opisywano, że azytromycyna powodowała reakcje alergiczne, takie jak obrzęk naczynioruchowy i anafilaksja (rzadko śmiertelne).

Niektóre z tych reakcji powodowały nawracające objawy i konieczny był dłuższy okres obserwacji i leczenia.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR od 10 do 80 ml/min). Zaleca się ostrożność u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (GFR < 10 ml/min), gdyż może być zwiększone narażenie ogólnoustrojowe na działanie leku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów ze znaczącym uszkodzeniem wątroby azytromycynę należy stosować ostrożnie, gdyż substancja ta jest eliminowana z organizmu głównie za pośrednictwem wątroby. Opisywano związane z podawaniem azytromycyny przypadki piorunującego zapalenia wątroby, mogącego prowadzić do zagrażającej życiu niewydolności tego narządu (patrz punkt 4.8). U niektórych pacjentów mogło to mieć związek z występującym wcześniej schorzeniem wątroby bądź z przyjmowaniem innych leków hepatotoksycznych.

Jeśli wystąpią objawy uszkodzenia wątroby, takie jak szybko narastające osłabienie związane z żółtaczką, oddawaniem ciemnego moczu, tendencją do krwawień lub encefalopatią wątrobową należy niezwłocznie przeprowadzić badania czynności wątroby. Jeśli wystąpią zaburzenia czynności wątroby, należy natychmiast przerwać podawanie azytromycyny.

Alkaloidy sporyszu i azytromycyna

Jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu i antybiotyków makrolidowych może powodować przyspieszenie rozwoju zatrucia sporyszem. Nie badano interakcji pomiędzy alkaloidami sporyszu i azytromycyną. Niemniej jednak, ponieważ jest możliwe zatrucie sporyszem, nie zaleca się jednoczesnego stosowania azytromycyny i pochodnych alkaloidów sporyszu.

Wydłużenie odstępu QT

Podczas leczenia innymi makrolidami opisywano wydłużenie okresu repolaryzacji w sercu i odstępu QT. Nie można całkowicie wykluczyć podobnego działania azytromycyny u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka incydentów sercowych. W związku z tym azytromycyny nie należy stosować:

- u pacjentów z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT;
- jednocześnie z innymi substancjami czynnymi, które powodują wydłużenie odstępu QT, takimi jak leki przeciwarytmiczne klasy IA i III, cyzapryd i terfenadyna (patrz punkt 4.5);
- u pacjentów z zaburzeniami elektrolitowymi, szczególnie z hipokaliemią i hipomagnezmią;
- u pacjentów z klinicznie znaczącą bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością serca.

U pacjentów leczonych azytromycyną notowano przypadki zaostrzenia się objawów miastenii oraz pojawienia się zespołu miastenicznego (patrz punkt 4.8).

Podczas stosowania prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych, w tym azytromycyny, notowano występowanie biegunki związanej z *Clostridium difficile* (CDAD), o przebiegu od lekkiej biegunki do śmiertelnego zapalenia jelita grubego. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych zmienia prawidłową florę okrężnicy, prowadząc do nadmiernego wzrostu *C. difficile*.

Bakterie *C. difficile* wytwarzają toksyny A i B, które przyczyniają się do rozwoju CDAD. Szczepy *C. difficile* wytwarzające hipertoksynę powodują zwiększenie zachorowalności i śmiertelności, ponieważ zakażenia te mogą być odporne na antybiotykoterapię i może być konieczne wykonanie kolektomii. Rozpoznanie CDAD należy rozważyć u każdego pacjenta, u którego biegunka wystąpiła po zastosowaniu antybiotyku. Niezbędne jest zebranie dokładnego wywiadu, ponieważ notowano przypadki wystąpienia CDAD ponad dwa miesiące po podaniu leków przeciwbakteryjnych.

Kwestie, które należy wziąć pod uwagę przed przepisaniem azytromycyny

Produkt leczniczy Azigen, tabletki powlekane, nie jest odpowiedni w leczeniu ciężkich zakażeń, w których konieczne jest duże stężenie antybiotyku osiągnięte w krótkim czasie.

Podobnie jak w przypadku innych makrolidów, w niektórych krajach europejskich notowano wysokie wskaźniki oporności *Streptococcus pneumoniae* na azytromycynę (>30%) (patrz punkt 5.1). Należy o tym pamiętać podczas leczenia zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*.

Główny czynnik wywołujący zakażenia tkanek miękkich, *Staphylococcus aureus*, często jest odporny na azytromycynę. W związku z tym zbadanie wrażliwości uznaje się za warunek początkowy w leczeniu zakażeń azytromycyną tkanek miękkich.

Zapalenie gardła, zapalenie migdałków

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

Zapalenie zatok

Azytromycyna często nie jest substancją pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia zatok.

Ostre zapalenie ucha środkowego

Azytromycyna często nie jest substancją pierwszego wyboru w leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego.

Zakażone rany oparzeniowe

Azytromycyna nie jest wskazana do leczenia zakażonych ran oparzeniowych.

Choroby przenoszone drogą płciową

W leczeniu chorób przenoszonych drogą płciową należy upewnić się, że nie występuje jednocześnie zakażenie *T. pallidum*.

Nadkażenia

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

Zaburzenia neurologiczne lub choroby psychiczne

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

Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego

Po zastosowaniu antybiotyków makrolidowych opisywano występowanie rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego. Dlatego jeśli po rozpoczęciu leczenia azytromycyną występuje biegunka, należy rozważyć takie rozpoznanie. Jeśli wystąpi rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego w związku ze stosowaniem azytromycyny, podawanie leków hamujących perystaltykę jelit jest przeciwwskazane.

Długotrwałe stosowanie

Nie ma doświadczenia odnośnie bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego stosowania azytromycyny w wyżej wymienionych wskazaniach. Jeśli zakażenie szybko nawraca, należy rozważyć leczenie innym antybiotykiem.

Ze względu na oporność krzyżową istniejącą wśród makrolidów, na obszarach o dużej częstotliwości występowania oporności na erytromycynę, szczególnie ważne jest wzięcie pod uwagę możliwości zmiany profilu wrażliwości na azytromycynę i inne antybiotyki (patrz punkt 5.1).

Azytromycyna nie jest substancją pierwszego wyboru w empirycznym leczeniu zakażeń na obszarach, gdzie częstość występowania opornych szczepów wynosi 10% lub więcej (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki zobojętniające

W badaniu farmakokinetycznym dotyczącym skutków jednoczesnego stosowania leków zobojętniających i azytromycyny, nie obserwowano wpływu takiego połączenia na całkowitą dostępność biologiczną, chociaż maksymalne stężenie leku w surowicy zmniejszyło się o 30%. Azytromycynę należy przyjmować co najmniej godzinę przed podaniem leków zobojętniających lub 2 godziny po ich przyjęciu.

Cetyryzyna

U zdrowych ochotników podawanie azytromycyny w skojarzeniu z cetyryzyną w dawce 20 mg, w schemacie 5-dniowym, w stanie stacjonarnym nie powodowało żadnych interakcji farmakokinetycznych ani żadnych istotnych zmian odstępu QT.

Dydanozyna (dideoksyinozyna)

Jednoczesne stosowanie azytromycyny w dawce 1200 mg na dobę z dydanozyną w dawce 400 mg na dobę u 6 pacjentów zakażonych HIV wydawało się nie mieć wpływu na farmakokinetykę dydanozyny w stanie stacjonarnym, w porównaniu z placebo.

Digoksylna

U niektórych pacjentów pewne antybiotyki makrolidowe zaburzają metabolizm digoksylny w jelitach, zachodzący z udziałem drobnoustrojów. W związku z tym, u pacjentów leczonych jednocześnie azytromycyną i digoksylną należy wziąć pod uwagę możliwość zwiększenia stężenia digoksylny.

Zydowudyna

Podanie jednorazowej dawki azytromycyny, wynoszącej 1000 mg, oraz podawanie dawek wielokrotnych, wynoszących 1200 mg lub 600 mg, miało niewielki wpływ na farmakokinetykę w osoczu i na wydalanie z moczem zydowudyny oraz jej glukuronidowego metabolitu. Jednakże podawanie azytromycyny powodowało zwiększenie w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej stężenia fosforylowanej zydowudyny, klinicznie czynnego metabolitu. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest jasne, ale może być korzystne dla pacjenta.

Azytromycyna nie wpływa znacząco na wątrobowy układ cytochromu P450. Uważa się, że nie wywołuje takich farmakokinetycznych interakcji, jakie obserwuje się podczas stosowania erytromycyny i innych makrolidów. Podczas stosowania azytromycyny nie dochodzi do indukcji ani inaktywacji wątrobowego cytochromu P450 poprzez tworzenie się kompleksu cytochrom-metabolit.

Alkaloidy sporyszu

Ze względu na teoretyczną możliwość zatrucia sporyszem, jednoczesnego stosowania azytromycyny i alkaloidów sporyszu nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Przeprowadzono badania farmakokinetyką azytromycyny i stosowanych jednocześnie następujących leków metabolizowanych w znacznym stopniu z udziałem cytochromu P450.

Astemizol i alfafentanyl

Brak danych na temat interakcji z astemizolem i alfentanylem. Leki te należy ostrożnie stosować razem z azytromycyną, ponieważ opisano, że ich działanie może się nasilać podczas jednoczesnego stosowania innego antybiotyku makrolidowego - erytromycyny.

Atorwastatyna

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny (10 mg na dobę) i azytromycyny (500 mg na dobę) nie miało wpływu na stężenie atorwastatyny (na podstawie testu hamowania reduktazy HMG-CoA).

Karbamazepina

W badaniu interakcji farmakokinetycznych u zdrowych ochotników nie obserwowano istotnego wpływu na stężenia karbamazepiny lub jej aktywnego metabolitu u pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę

Cyzapryd

Cyzapryd jest metabolizowany w wątrobie z udziałem enzymu CYP3A4. Makrolidy hamują ten enzym, dlatego jednoczesne stosowanie cyzaprydu może powodować wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu i *torsade de pointes*.

Cymetydyna

W badaniu farmakokinetycznym, w którym oceniano wpływ pojedynczej dawki cymetydyny podawanej 2 godziny przed azytromycyną na farmakokinetykę azytromycyny nie obserwowano jakichkolwiek zmian farmakokinetyki azytromycyny.

Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny

W badaniu interakcji farmakokinetycznych, azytromycyna nie wpływała na działanie przeciwzakrzepowe pojedynczej dawki 15 mg warfaryny podawanej zdrowym ochotnikom. W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu donoszono o nasilaniu się działania przeciwzakrzepowego w następstwie jednoczesnego podawania azytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryny. Chociaż związek przyczynowy nie został ustalony, należy zwrócić uwagę na częstotliwość kontrolowania czasu protrombinowego podczas stosowania azytromycyny u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny.

Cyklosporyna

W badaniu farmakokinetycznym u zdrowych ochotników, którym podawano doustnie 500 mg azytromycyny na dobę przez 3 dni, a następnie podano doustnie jedną dawkę cyklosporyny wynoszącą 10 mg/kg mc., C_{max} i AUC_{0-5} cyklosporyny, okazały się znacząco podwyższone. W związku z tym należy zachować ostrożność zalecając jednoczesne stosowanie tych leków. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, należy kontrolować stężenie cyklosporyny i odpowiednio dostosować jej dawkę.

Efawirenz

W trakcie jednoczesnego stosowania pojedynczej dawki 600 mg azytromycyny i 400 mg efawirenu na dobę przez 7 dni nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

Flukonazol

Azytromycyna w pojedynczej dawce 1200 mg nie wpływała na farmakokinetykę podanego jednocześnie flukonazolu w pojedynczej dawce 800 mg. Całkowity wpływ na organizm i okres półtrwania azytromycyny nie ulegały zmianie w podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu, jednak obserwowano nieistotne klinicznie zmniejszenie (18%) wartości C_{max} azytromycyny.

Indynawir

Podanie pojedynczej dawki 1200 mg azytromycyny nie miało statystycznie istotnego wpływu na farmakokinetykę indynawiru stosowanego podawanego w dawce 800 mg trzy razy na dobę przez 5 dni.

Metyloprednizolon

W badaniu farmakokinetycznym u zdrowych ochotników, azytromycyna nie wywierała znaczącego wpływu na farmakokinetykę metyloprednizolonu.

Midazolam

Jednoczesne stosowanie azytromycyny w dawce 500 mg na dobę przez 3 dni nie wywoływało statystycznie znaczących klinicznie zmian w farmakokinetyce i farmakodynamice midazolamu stosowanego w pojedynczej dawce 15 mg.

Nefinawir

Jednoczesne podawanie azytromycyny (1200 mg) z nefinawirem w stanie stacjonarnym (750 mg 3 razy na dobę) powodowało zwiększenie stężenia azytromycyny. Nie obserwowano istotnych klinicznie działań niepożądanych. Nie była konieczna modyfikacja dawki.

Ryfabutyna

Jednoczesne podawanie azytromycyny i ryfabutyny nie miało wpływu na stężenie każdej z tych substancji czynnych w surowicy.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę i ryfabutynę obserwowano występowanie neutropenii. Pomimo że występowanie neutropenii wiąże się ze stosowaniem ryfabutyny, nie potwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z jednoczesnym stosowaniem azytromycyny (patrz punkt 4.8).

Sildenafil

U zdrowych ochotników nie obserwowano wpływu podawania azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC i C_{max} sildenafilu ani jego głównego krążącego metabolitu.

Terfenadyna

W badaniach farmakokinetycznych nie notowano interakcji pomiędzy azytromycyną i terfenadyną. Rzadko zgłaszano przypadki, gdy nie można było całkowicie wykluczyć takich interakcji, niemniej jednak nie było konkretnych dowodów, że takie interakcje wystąpiły.

Teofilina

Brak dowodów, aby u zdrowych ochotników azytromycyna wpływała na farmakokinetykę jednocześnie podawanej teofiliny. Ponieważ jednak interakcje obserwowano podczas stosowania z teofiliną innych antybiotyków makrolidowych, należy zwracać szczególną uwagę na wszelkie objawy zwiększania się stężenia teofiliny.

Triazolam

U 14 zdrowych ochotników stwierdzono, że podanie azytromycyny 500 mg w pierwszej dobie i 250 mg w drugiej dobie razem z 0,125 mg triazolamu w drugiej dobie, nie powodowało zmiany żadnego z farmakokinetycznych parametrów triazolamu, w porównaniu ze stosowaniem triazolamu z placebo.

Trimetoprim z sulfametoksazolem

Podawanie trimetoprimu z sulfametoksazolem w dawce 160 mg + 800 mg na dobę przez 7 dni razem z azytromycyną podaną w siódmej dobie w dawce 1200 mg, nie miało istotnego wpływu na maksymalne stężenie, całkowity wpływ na organizm oraz wydalanie z moczem zarówno trimetoprimu, jak i sulfametoksazolu. Stężenia azytromycyny w surowicy były podobne do obserwowanych w innych badaniach.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Badania reprodukcji u zwierząt wykazują, że lek przenika przez łożysko. W badaniach reprodukcji u szczurów nie obserwowano działania teratogennego leku (patrz dalsze informacje w punkcie 5.3). Bezpieczeństwo stosowania azytromycyny podczas ciąży nie zostało potwierdzone. Dlatego w czasie ciąży azytromycynę można stosować tylko w sytuacjach zagrożenia życia.

Karmienie piersią

Azytromycyna przenika do mleka kobiecego. Nie wiadomo, czy azytromycyna może wywierać niepożądany wpływ na karmione piersią dziecko, dlatego w czasie leczenia azytromycyną karmienie piersią należy przerwać. U karmionego piersią dziecka może wystąpić między innymi biegunka, grzybicze zakażenie błon śluzowych oraz uczulenie. Zaleca się, aby wyrzucać mleko odciągane w czasie leczenia i w ciągu 2 dni po zakończeniu leczenia. Potem można powrócić do karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu azytromycyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Podczas wykonywania tych czynności należy jednak wziąć pod uwagę możliwość występowania takich objawów niepożądanych, jak zawroty głowy i drgawki.

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych i zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu, w odniesieniu do układu narządów i częstości występowania. Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu zaznaczone są kursywą. Kategorie częstości są zdefiniowane 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 ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane, które mogą być lub prawdopodobnie są związane z azytromycyną, na podstawie badań klinicznych i doniesień po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<i>Kandydoza, kandydoza jamy ustnej, zakażenie pochwy</i>	Niezbyt często
	<i>Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)</i>	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, neutropenia	Niezbyt często
	<i>Małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna</i>	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość	Niezbyt często
	<i>Reakcja anafilaktyczna (patrz punkt 4.4)</i>	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	Często
Zaburzenia psychiczne	Nerwowość	Niezbyt często
	Pobudzenie	Rzadko
	<i>Agresja, lęk</i>	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy, parestezje, zaburzenia smaku	Często
	Niedoczulica, senność, bezsenność	Niezbyt często
	<i>Omdlenia, drgawki, pobudzenie psychoruchowe, brak węchu, brak smaku, omamy węchowe, miastenia (patrz punkt 4.4)</i>	Częstość nieznana
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Głuchota	Często
	Niedosłuch, szumy uszne	Niezbyt często
	Zawroty głowy	Rzadko
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
	<i>Zaburzenia rytmu typu torsades de pointes (patrz punkt 4.4), zaburzenia rytmu serca (patrz punkt 4.4), w tym częstoskurcz komorowy</i>	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	<i>Niedociśnienie</i>	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, ból brzucha, nudności, wzdęcia	Bardzo często
	Wymioty, niestrawność	Często
	Zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia	Niezbyt często
	<i>Zapalenie trzustki, przebarwienie języka</i>	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	Niezbyt często
	Zaburzenia czynności wątroby	Rzadko
	<i>Niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4)**, piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby, żółtaczka cholestatyczna</i>	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd	Często
	Zespół Stevensa-Johnsona, nadwrażliwość na światło, pokrzywka	Niezbyt często
	<i>Martwica rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy</i>	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek</i>	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wstrzyknięcia*, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zmęczenia	Często
	Ból w klatce piersiowej, obrzęk, złe samopoczucie, osłabienie	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby eozynofili, zmniejszone stężenie wodorowęglanów we krwi	Często
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy	Niezbyt często

	asparaginianowej i alaninowej, zwiększenie we krwi stężenia bilirubiny, mocznika, kreatyniny, zaburzenia stężenia potasu we krwi	
	Wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie (patrz punkt 4.4)	Częstość nieznana

* Dotyczy tylko proszku do sporządzania roztworu do infuzji.

** Rzadko zakończone zgonem.

4.9 Przedawkowanie

Objawy niepożądane występujące po podaniu dawek przekraczających zalecane, były podobne do występujących podczas zalecanego dawkowania.

W razie przedawkowania zaleca się, jeśli konieczne, ogólne leczenie objawowe oraz leczenie podtrzymujące czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego; makrolidy.

Kod ATC: J01FA10.

Azytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym, należącym do grupy azalidów.

Cząsteczka jest utworzona przez dodanie atomu azotu do pierścienia laktonowego erytromycyny A. Nazwa chemiczna azytromycyny to 9-deoksy-9a-aza-9a-metylo-9a-homoerytromycyna A. Masa cząsteczkowa wynosi 749,0.

Mechanizm działania

Mechanizm działania azytromycyny polega na hamowaniu syntezy białka bakteryjnego.

Azytromycyna wiąże się z podjednostką 50 S rybosomu, hamując translokację łańcucha peptydowego.

Oporność krzyżowa

W oporności różnych szczepów bakteryjnych notowano występowanie trzech głównych mechanizmów oporności na antybiotyki makrolidowe: zmiana miejsca docelowego, modyfikacja antybiotyku lub zmiana dotycząca jego transportu (poprzez wpływ zwrotny). Wpływ zwrotny u paciorkowców odbywa się z udziałem genów *mef* i powoduje powstawanie wybiórczej oporności na makrolidy (fenotyp M). Zmiana miejsca docelowego jest sterowana przez metylazy zakodowane w genach *erm*.

Wśród szczepów *Streptococcus pneumoniae*, paciorkowców beta-hemolizujących grupy A, *Enterococcus spp.* i *Staphylococcus aureus*, w tym *S. aureus* opornych na metycylinę (MRSA) występuje całkowita oporność krzyżowa na erytromycynę, azytromycynę, inne makrolidy i linkozamidy.

Szczepy *Streptococcus pneumoniae* wrażliwe na penicylinę będą prawdopodobnie bardziej wrażliwe na azytromycynę niż *S. pneumoniae* odporne na penicylinę. Również szczepy *S. aureus* odporne na metycylinę (MRSA) będą z mniejszym prawdopodobieństwem wrażliwe na azytromycynę niż *S. aureus* wrażliwe na metycylinę (MSSA).

Powstawanie znaczącej oporności w modelach zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* występuje, jeśli wartości MIC odpowiadają wzrostowi rozcieńczeń ≤ 1 dla drobnoustrojów *S. pyogenes*, *H. influenzae* i

Enterobacteriaceae, po 9-krotnym, subtelnym pasażowaniu na podłożu z substancją czynną, a dla drobnoustrojów *S. aureus* – 3-krotnemu wzrostowi rozcieńczeń.

Wartości graniczne

Poniżej podano graniczne wartości wrażliwości azytromycyny na typowe patogeny bakteryjne.

EUCAST (2008):

- *Staphylococcus spp.*: wrażliwe ≤ 1 mg/l i odporne > 2 mg/l
- *Haemophilus spp.*: wrażliwe $\leq 0,12$ mg/l i odporne > 4 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*: wrażliwe $\leq 0,5$ mg/l i odporne > 5 mg/l
- *Streptococcus spp.* w tym grupy A, B, C, G i *Streptococcus pneumoniae*: wrażliwe $\leq 0,25$ mg/l i odporne $> 0,5$ mg/l

Częstość występowania oporności nabytej wybranych gatunków może się różnić w zależności od położenia geograficznego i zmieniać w czasie. Dlatego pożądane są lokalne informacje na temat oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zwrócić się do specjalisty, gdy występowanie oporności w danym regionie jest tak duże, że przydatność leku, co najmniej w niektórych rodzajach zakażeń, jest wątpliwa.

Patogeny, wśród których może wystąpić problem oporności: odsetek oporności wynosi 10% lub więcej w co najmniej jednym kraju Unii Europejskiej.

Tabela 1. Zakres działania przeciwbakteryjnego azytromycyny

Gatunek
Gatunki zwykle wrażliwe
Tlenowe drobnoustroje Gram-dodatnie
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> wrażliwe na erytromycynę wrażliwe na penicylinę
<i>Streptococcus pyogenes</i> wrażliwe na erytromycynę
Tlenowe drobnoustroje Gram-ujemne
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Escherichia coli</i> (ETEC)
<i>Escherichia coli</i> (EAEC)
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Legionella spp.</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> wrażliwe na erytromycynę średnio wrażliwe na erytromycynę
<i>Pasteurella multocida</i>
Drobnoustroje beztlenowe
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
<i>Propionibacterium spp.</i>
Inne drobnoustroje
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Listeria spp.</i>
Kompleks <i>Mycobacterium avium</i>

Gatunek
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Gatunki, wśród których może wystąpić problemem oporność nabytej
Drobnoustroje tlenowe Gram-dodatnie
<i>Staphylococcus aureus</i> wrażliwe na metycylinę
<i>Staphylococcus spp.</i> koagulazo-ujemne wrażliwe na metycylinę ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> średnio wrażliwe na penicylinę oporne na penicylinę średnio wrażliwe na erytromycynę
<i>Streptococcus pyogenes</i> średnio wrażliwe na erytromycynę
Grupa <i>Streptococci viridans</i> średnio wrażliwe na penicylinę
Drobnoustroje tlenowe Gram-ujemne
<i>Moraxella catarrhalis</i> oporne na erytromycynę
Drobnoustroje beztlenowe
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
Gatunki oporne
Drobnoustroje tlenowe Gram-dodatnie
<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus</i> MRSA, MRSE
<i>Streptococcus pneumoniae</i> oporne na erytromycynę oporne na penicylinę i erytromycynę
<i>Streptococcus pyogenes</i> oporne na erytromycynę
Grupa <i>Streptococcus viridans</i> oporne na penicylinę oporne na erytromycynę
Drobnoustroje tlenowe Gram-ujemne
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Drobnoustroje beztlenowe
Grupa <i>Bacteroides fragilis</i>

⁺ Oporność jest większa niż 50%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dostępność biologiczna azytromycyny wynosi około 37%. Maksymalne stężenia w osoczu azytromycyna osiąga po 2-3 godzinach po podaniu leku. Średnie maksymalne stężenie (C_{max}), zaobserwowane po podaniu pojedynczej dawki 500 mg, wynosi około 0,4 µg/ml.

Dystrybucja

Doustnie podawana azytromycyna jest rozmieszczana w całym organizmie. Badania farmakokinetyczne wykazały znacznie większe stężenia azytromycyny w tkankach niż w osoczu (do 50-krotnie przewyższającego maksymalne stężenia obserwowane w osoczu). To wskazuje, że substancja jest w dużym stopniu wiązana przez tkanki (objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 31 l/kg). Podczas stosowania zgodnie z zalecanym dawkowaniem nie występuje kumulacja w surowicy ani w osoczu. Kumulacja występuje w tkankach, gdzie stężenie jest dużo

wyższe niż w surowicy (lub w osoczu). Po podaniu pojedynczej dawki 500 mg, stężenia w tkankach narządów docelowych takich, jak płuco, migdałek i gruczoł krokowy, są większe niż stężenia MIC₉₀ oznaczone dla najczęściej występujących patogenów.

W badaniach doświadczalnych przeprowadzonych *in vitro* i *in vivo* stwierdzono, że azytromycyna gromadzi się w fagocytach i jest uwalniana w procesie aktywnej fagocytozy. W modelach zwierzęcych proces ten przyczyniał się prawdopodobnie do kumulacji azytromycyny w tkankach.

Stopień wiązania azytromycyny z białkami osocza zmienia się w zależności od stężenia i wynosi od 52% przy stężeniu 0,005 µg/ml do 18% przy stężeniu 0,5 µg/ml.

Metabolizm i wydalanie

Końcowy okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji następuje po 2 do 4-dniowym okresie półtrwania w tkankach. Około 12% dawki podanej dożylnie jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem przez okres 3 dni, większa część w ciągu pierwszych 24 godzin.

Dwa dni po 5-dniowym okresie leczenia, w żółci u ludzi wykryto azytromycynę w stężeniu wynoszącym do 237 mg/ml, oraz 10 metabolitów (powstałych przez N- i O-demetylację, hydroksylację dezozaminy i pierścieni glikonowych oraz poprzez rozszczepienie koniugatów kładynozy). Badania świadczą o tym, że metabolity te nie odgrywają roli w mikrobiologicznej aktywności azytromycyny.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Niewydolność nerek

U pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego od 10 do 80 ml/min) po podaniu jednorazowej doustnej dawki azytromycyny, wynoszącej 1 g, średnie C_{max} i AUC₀₋₁₂₀ zwiększały się odpowiednio o 5,1% i 4,2%, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (GFR >80 ml/min). U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR <10 ml/min) średnie C_{max} i AUC₀₋₁₂₀ zwiększały się odpowiednio o 61% i 35% w porównaniu do osób zdrowych.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma dowodów na znaczące zmiany farmakokinetyki azytromycyny w surowicy w porównaniu do zdrowych osób. Nie ma danych na temat stosowania azytromycyny u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka azytromycyny u mężczyzn w podeszłym wieku była podobna jak u młodych dorosłych. Choć u kobiet w podeszłym wieku obserwowano większe maksymalne stężenia maksymalne (wzrost o 30 do 50%), nie dochodziło do znaczącej kumulacji leku.

Po 5-dniowej terapii, zawsze obserwowano zwiększone pole powierzchni pod krzywą AUC (29 %) u ochotników w podeszłym wieku (>65 lat), niż u ochotników młodszych (<45 lat). Jednakże te różnice są klinicznie nieistotne i nie zaleca się modyfikowania dawki.

Niemowlęta, małe dzieci, dzieci starsze i młodzież

Oceniano farmakokinetykę azytromycyny u dzieci w wieku od 4 miesięcy do 15 lat, przyjmujących kapsułki, granulat lub zawiesinę. Podczas stosowania dawki 10 mg/kg mc. w 1. dniu, a następnie 5 mg/kg mc. w dniach od 2. do 5., uzyskane wartości C_{max} były nieznacznie mniejsze niż u dorosłych i wynosiły: 224 µg/l u dzieci w wieku 0,6-5 lat po 3 dniach stosowania leku i 383 µg/l u dzieci w wieku 6-15 lat. Wartość t_{1/2} rzędu 36 godzin u dzieci starszych mieściła się w granicach typowych dla osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach, którym podawano dawki 40-krotnie większe niż terapeutyczne dawki stosowane u ludzi, stwierdzono, że azytromycyna powodowała przemijającą fosfolipidozę, która z

reguły nie powodowała działania toksycznego. Nie jest znane znaczenie tego zjawiska dla ludzi otrzymujących azytromycynę zgodnie z zaleceniami.

Badania elektrofizjologiczne wykazały, że azytromycyna powoduje wydłużenie odstępu QT.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono długoterminowych badań u zwierząt w celu określenia rakotwórczości.

Genotoksyczność

W modelach *in vivo* oraz *in vitro* nie stwierdzono dowodów na możliwość powstawania mutacji genetycznych i chromosomalnych.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Po doustnym podaniu azytromycyny podczas badań nad embriotoksycznością u szczurów, nie stwierdzono właściwości teratogennych leku. Azytromycyna podawana szczurom w dawce 100 mg/kg mc i 200 mg/kg mc. na dobę powodowała lekkie opóźnienie kostnienia u płodu i zwiększenie się masy ciała u samic. W badaniach około- i poporodowych, po podaniu szczurom dawki 50 mg/kg mc. na dobę, obserwowano podobne zaburzenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Skrobia żelowana kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E 551)
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk (E 553b)
Lecytyna sojowa
Guma ksantan (E 415)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium

Wielkości opakowań

Azigen, 250 mg: 4, 6, 12, 24, 50, 100 tabletek powlekanych.

Azigen, 500 mg: 2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Generics [UK] Ltd.
Station Close
Potters Bar, Hertfordshire EN6 1TL
Wielka Brytania

8. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Azigen, 250 mg: 18095

Azigen, 500 mg: 18096

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

2011.04.14 /

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO