

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SUMAMED, 500 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki powlekane w kolorze jasnoniebieskim, podłużne, obustronnie wypukłe.

Na jednej stronie tabletki jest wytłoczone oznakowanie 'PLIVA', a na drugiej - '500'.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Sumamed, 500 mg, tabletki powlekane, jest wskazany w leczeniu wymienionych niżej zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę (patrz punkt 5.1).

- **Zakażenia górnych dróg oddechowych:** bakteryjne zapalenie gardła, zapalenie migdałków, zapalenie zatok (patrz także punkt 4.4).
- **Ostre zapalenie ucha środkowego.**
- **Zakażenia dolnych dróg oddechowych:** ostre zapalenie oskrzeli, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, lekkie do umiarkowane ciężkie zapalenie płuc, w tym śródmiąższowe.
- **Zakażenia skóry i tkanek miękkich:** róża, liszajec oraz wtórne ropne zapalenie skóry; rumień wędrujący - *Erythema migrans* (pierwszy objaw boreliozy z Lyme); 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 zażyć po 7 dniach od zażycia pierwszej dawki, a następnie osiem dawek zażywać, 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 cyklicznego leczenia 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 klirensem 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, raz na dobę.

Sumamed w postaci tabletek powlekanych 500 mg można podawać 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, inne antybiotyki makrolidowe lub ketolidowe oraz na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W rzadkich przypadkach odnotowano występowanie ciężkich reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksję (rzadko śmiertelnych). Niektóre z nich występowały w postaci nawracających objawów oraz konieczne było odpowiednie leczenie i dłuższa obserwacja pacjenta.

Ponieważ wątroba jest głównym narządem uczestniczącym w eliminacji azytromycyny, lek należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby. Podczas stosowania azytromycyny opisywano przypadki piorunującego zapalenia wątroby, mogącego prowadzić do zagrażającej życiu niewydolności wątroby (patrz punkt 4.8). U niektórych pacjentów mogły wcześniej występować choroby wątroby lub mogli oni przyjmować inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym.

Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń czynności wątroby, takie jak szybki rozwój astenii z jednoczesną żółtaczką, ciemnym zabarwieniem moczu, skłonnością do krwawień lub encefalopatią wątrobową, należy bezzwłocznie wykonać badania czynności wątroby. Jeśli wystąpią zaburzenia czynności wątroby, należy przerwać podawanie azytromycyny.

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 sercowej repolaryzacji jest zwiększone. (Patrz punkt 4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji oraz 4.8. Działania niepożądane). 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 przeciwarytmiczne 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.

W leczeniu zapalenia gardła i migdałków podniebiennych spowodowanych przez *Streptococcus pyogenes* oraz w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej lekiem z wyboru jest zwykle penicylina. Azytromycyna jest skuteczna w leczeniu zakażeń gardła wywołanych przez paciorkowce, nie przeprowadzono badań potwierdzających jej skuteczność w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej.

W przypadku chorób przenoszonych drogą płciową, należy upewnić się, czy u pacjenta nie współistnieje zakażenie *T. pallidum*.

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

Podczas stosowania antybiotyków makrolidowych opisywano rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy. Takie rozpoznanie należy rozważyć u pacjentów, u których wystąpi biegunka po rozpoczęciu leczenia azytromycyną. W przypadku rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy w wyniku stosowania azytromycyny, przeciwwskazane jest podawanie środków hamujących perystaltykę.

Brak danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności azytromycyny stosowanej długotrwale w wymienionych wyżej wskazaniach. W przypadku szybko nawracających zakażeń, należy rozważyć leczenie innym środkiem przeciwbakteryjnym.

Produktu Sumamed nie należy stosować razem z pochodnymi sporyszu z uwagi na możliwość zatrucia alkaloidami sporyszu (ergotyzm).

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

Nie należy stosować azytromycyny w leczeniu zakażonych ran oparzeniowych.

#### **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*

W badaniu farmakokinetycznym, w którym oceniano działanie stosowanych jednocześnie leków zobojętniających i azytromycyny, nie stwierdzono wpływu na całkowitą biodostępność, chociaż najwyższe stężenia w surowicy były zmniejszone o 30%. Azytromycynę należy podawać co najmniej godzinę przed lub 2 godziny po przyjęciu leków zobojętniających.

#### *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*

Pojedyncza dawka cymetydyny podawana 2 godziny po przyjęciu azytromycyny nie wykazała wpływu na farmakokinetykę azytromycyny.

#### *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.

#### *Doustne leki przeciwzakrzepowe typu kumaryny*

W przypadku jednoczesnego stosowania azytromycyny oraz warfaryny lub doustnych leków przeciwzakrzepowych typu kumaryny opisywano zwiększoną skłonność do krwawień. Należy zwrócić uwagę na częste monitorowanie czasu protrombinowego.

#### *Digoksyna*

Wiadomo, że niektóre antybiotyki makrolidowe ograniczają metabolizm digoksyny (w przewodzie pokarmowym). U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę i digoksynę należy monitorować stężenie digoksyny, gdyż może ono zwiększać się.

Pomimo że nie wydaje się, aby azytromycyna hamowała układ enzymatyczny CYP3A4, nie można wykluczyć takiego działania u pacjentów przyjmujących azytromycynę. W związku z powyższym zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania azytromycyny z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, metabolizowanych z udziałem układu CYP3A4.

#### *Pochodne ergotaminy*

Jednoczesne stosowanie pochodnych ergotaminy z azytromycyną może teoretycznie spowodować zatrucie sporyszem (ergotyzm), nie należy zatem podawać ich równocześnie.

#### *Metyloprednizolon*

Badania farmakokinetyczne u zdrowych ochotników nie wykazały interakcji podczas jednoczesnego stosowania azytromycyny i metyloprednizolonu.

### *Terfenadyna*

W związku z występowaniem poważnych wtórnych zaburzeń rytmu serca w wyniku wydłużenia odstępu QTc u pacjentów przyjmujących inne leki przeciwwzakalne razem z terfenadyną, przeprowadzono badania farmakokinetyczne w celu zbadania interakcji. Badania te potwierdziły brak interakcji pomiędzy azytromycyną i terfenadyną. Notowano rzadkie przypadki, w których możliwość takich interakcji nie mogła być całkowicie wykluczona. Jednakże nie były one dowodem na wystąpienie interakcji. Jak wszystkie pozostałe makrolidy, również azytromycynę należy stosować z terfenadyną z zachowaniem ostrożności.

### *Teofilina*

Azytromycyna nie wykazała wpływu na farmakokinetykę teofiliny podczas przeprowadzonych badań u zdrowych ochotników, otrzymujących jednocześnie azytromycynę i teofilinę. Skojarzone stosowanie teofiliny z innymi antybiotykami makrolidowymi prowadziło niekiedy do zwiększenia stężenia teofiliny we krwi.

### *Zydowudyna*

Azytromycyna po podaniu jednorazowym 1 g lub po podaniu wielokrotnym w dawce 600 mg lub 1,2 g nie miała wpływu na farmakokinetykę w osoczu oraz wydalanie przez nerki zydowudyny lub jej glukuronidowych metabolitów. Jednakże podawanie azytromycyny zwiększa stężenie fosforylowanej zydowudyny, aktywnego metabolitu o znaczeniu klinicznym, w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej. Kliniczne znaczenie tego działania nie jest znane, ale może to być korzystne dla pacjenta.

### *Dydanozyna*

W porównaniu z placebo, azytromycyna stosowana w dawce dobowej 1,2 g jednocześnie z dydanozyną, nie wykazała wpływu na farmakokinetykę dydanozyny w grupie 6 badanych osób.

### *Ryfabutyna*

Jednoczesne stosowanie azytromycyny i ryfabutyny nie miało wpływu na stężenia w surowicy obu substancji czynnych. U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę i ryfabutynę stwierdzano neutropenię. Chociaż neutropenia wiązała się ze stosowaniem ryfabutyny, nie potwierdzono związku przyczynowego z podawaniem jej w skojarzeniu z azytromycyną.

### *Cyzapryd*

Cyzapryd jest metabolizowany w wątrobie przez enzym CYP3A4. Antybiotyki makrolidowe hamują działanie tego enzymu, dlatego jednoczesne stosowanie azytromycyny z cyzaprydem może powodować wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu i *torsades de pointes*.

### *Astemizol, triazolam, midazolam, alfentanyl*

Brak danych odnośnie interakcji z astemizolem, triazolamem, midazolamem lub alfentanylem. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów z azytromycyną, gdyż opisywano silniejsze działanie w skojarzeniu z erytromycyną z grupy antybiotyków makrolidowych.

## **4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### *Ciąża*

Badania dotyczące wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazały, że azytromycyna przenika przez łożysko, ale nie powoduje uszkodzeń płodu. Jednakże nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań 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.

### *Karmienie piersią*

Azytromycyna przenika do mleka kobiecego. 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 i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Sumamed na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak brać pod uwagę możliwość wystąpienia takich działań niepożądanych, jak zawroty głowy i drgawki.

#### 4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały określone w następujący sposób:  
często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ).

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: małopłytkowość. W badaniach klinicznych obserwowano lekkie i przemijające zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutropenia), ale nie potwierdzono czy jest to związane z leczeniem azytromycyną.

##### Zaburzenia psychiczne

Rzadko: zachowanie agresywne, niepokój, lęk, nerwowość.

##### Zaburzenia układu nerwowego

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

Rzadko: parestezje i astenia, bezsenność i nadmierna ruchliwość.

##### Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: uszkodzenia słuchu obserwowano podczas stosowania antybiotyków makrolidowych. U niektórych pacjentów leczonych azytromycyną opisywano osłabienie słuchu, głuchotę i szumy uszne. Większość z tych przypadków odnosi się do badań doświadczalnych, w których azytromycyna była przyjmowana w dużych dawkach przez długi okres. Jednakże aktualnie dostępne dane potwierdzają, iż większość spośród tych zaburzeń jest przemijająca.

##### Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia.

##### Zaburzenia serca

Rzadko: kołatanie serca, arytmie z tachykardią komorową (które występują także podczas stosowania innych makrolidów). Istnieje ryzyko wydłużenia odstępu QT i *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4).

##### Zaburzenia naczyń

Rzadko: obniżenie ciśnienia tętniczego.

##### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, biegunka, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej (ból, skurcze).

Niezbyt często: luźne stolce, wzdęcia, zaburzenia trawienia, jadłowstręt.

Rzadko: zaparcia, zapalenie języka, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, zapalenie trzustki.

##### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby i żółtaczkę cholestatyczną z nieprawidłowymi wartościami testów czynności wątroby, martwica wątroby i niewydolność wątroby, rzadko prowadzące do zgonu.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: reakcje alergiczne, takie jak świąd i wysypka.

Rzadko: reakcje alergiczne, takie jak obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka i uczulenie na światło; ciężkie reakcje skórne, jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle stawów.

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek.

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zapalenie pochwy.

#### Zaburzenia układu immunologicznego

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

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: kandydozy.

#### Zaburzenia ogólne

Rzadko: osłabienie, uczucie zmęczenia.

### **4.9. Przedawkowanie**

Działania niepożądane, które występowały po przyjęciu produktu w dawkach większych niż zalecane, były podobne do tych, które opisywano po podaniu zwykle stosowanych dawek. Charakterystyczne objawy po przedawkowaniu antybiotyków makrolidowych to: przemijająca utrata słuchu, silne nudności, wymioty i biegunka. W przypadku przedawkowania zaleca się podanie węgla leczniczego oraz zastosowanie leczenia objawowego, a jeżeli konieczne, leczenie podtrzymujące czynności życiowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy.

Kod ATC: J 01 FA 10

#### Mechanizm działania

Azytromycyna należy do antybiotyków makrolidowych, do grupy azalidów. Jej cząsteczka jest skonstruowana poprzez dodanie atomu azotu do pierścienia laktonowego erytromycyny A. Chemiczna nazwa azytromycyny to 9-deoksy-9a-aza-9a-metylo-9a-homoerytromycyna A.

Masa cząsteczkowa wynosi 749,0.

Mechanizm działania azytromycyny polega na hamowaniu syntezy białka w komórce bakteryjnej w wyniku przyłączenia do podjednostki 50S rybosomu.

#### 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 metycylinooporny *S. aureus* (MRSA).

### Wartości graniczne

Graniczne wartości wrażliwości azytromycyny na typowe patogeny są następujące:

według NCCLS (National Committee on Clinical Laboratory Standards):

- wrażliwe  $\leq 2$  mg/l; odporne  $\geq 8$  mg/l
- *Haemophilus spp.*: wrażliwe  $\leq 4$  mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* i *S. pyogenes*: wrażliwe  $\leq 0,5$  mg/l; odporne  $\geq 2$  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  $\leq 1$  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:

|                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zwykle wrażliwe gatunki</b>                                           |
| <b>Gram-dodatnie bakterie tlenowe</b>                                    |
| <i>Staphylococcus aureus</i> wrażliwe na metycylinę                      |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> wrażliwe na penicylinę                   |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> (grupa A)                                  |
| <b>Gram-ujemne bakterie tlenowe</b>                                      |
| <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                                             |
| <b>Bakterie beztlenowe</b>                                               |
| <i>Clostridium perfringens</i>                                           |
| <i>Fusobacterium spp.</i>                                                |
| <i>Prevotella spp.</i>                                                   |
| <i>Porphyromonas spp.</i>                                                |
| <b>Inne drobnoustroje</b>                                                |
| <i>Borrelia burgdorferi</i>                                              |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>                                             |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i>                                              |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                                             |
| <b>Gatunki, u których może wystąpić oporność nabyta</b>                  |
| <b>Gram-dodatnie bakterie tlenowe</b>                                    |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> średnio wrażliwe i odporne na penicylinę |
| <b>Drobnoustroje, u których oporność jest wrodzona</b>                   |
| <b>Gram-dodatnie bakterie tlenowe</b>                                    |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                                             |

|                                        |
|----------------------------------------|
| <i>Staphylococcus spp.</i> MRSA, MRSE* |
| <b>Bakterie Gram-ujemne</b>            |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>          |
| <i>Klebsiella spp.</i>                 |
| <i>Escherichia coli</i>                |
| <b>Bakterie beztlenowe</b>             |
| 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

Biodostępność azytromycyny po podaniu doustnym wynosi około 37%. Największe stężenie w osoczu osiągane jest po 2-3 godzinach od chwili przyjęcia leku ( $C_{max}$  po podaniu doustnym jednorazowej dawki 500 mg wynosiło około 0,4 µg/ml).

### Dystrybucja

Doustnie przyjmowana azytromycyna przenika do tkanek organizmu. Wyniki badań kinetycznych wskazują, że stężenia azytromycyny w tkankach są znacznie większe niż w osoczu (do 50 razy większe niż maksymalne stężenie w osoczu).

Wiązanie azytromycyny z białkami jest zmienne, zależy od stężenia w surowicy i wynosi od 12% przy stężeniu 0,5 µg/ml do 52% przy stężeniu 0,05 µg/ml. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $VV_{ss}$ ) wynosi 31,1 l/kg.

### Wydalenie

Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza jest ściśle związany z okresem półtrwania w tkankach, wynoszącym od 2 do 4 dni. Około 12% podanej dożylnie dawki azytromycyny wydala się z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 3 dni. Azytromycyna jest głównie wydalana z żółcią w postaci niezmienionej oraz w postaci metabolitów. W żółci zidentyfikowano dziesięć metabolitów azytromycyny, powstałych w procesie N- i O-demetylacji, hydroksylacji pierścieni deoksyaminowych i aglikonowych oraz połączenia z koniugatem kładnozy. Porównanie wyników metodą chromatografii cieczowej oraz testów mikrobiologicznych sugerują, że metabolity nie odgrywają roli w aktywności mikrobiologicznej azytromycyny.

W badaniach prowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że azytromycyna gromadzi się w fagocytach i jest uwalniana w procesie aktywnej fagocytozy. W badaniach u zwierząt stężenia azytromycyny w ogniskach zapalnych były wysokie.

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### Niewydolność nerek

Po podaniu azytromycyny w jednorazowej dawce doustnej 1 g, wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{0-120}$  zwiększały się odpowiednio o 5,1% oraz 4,2% u pacjentów z lekkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego >40 ml/min) w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością nerek (współczynnik przesączania >90 ml/min).

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, średnie wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{0-120}$  zwiększały się odpowiednio o 61% i 35% w porównaniu z wartościami prawidłowymi.

#### Niewydolność wątroby

Brak danych dotyczących istotnych zmian parametrów farmakokinetycznych azytromycyny w surowicy u pacjentów z lekkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. U tych pacjentów wydalanie azytromycyny z

możem wydaje się być większe prawdopodobnie w celu kompensacji zmniejszonego klirensu wątrobowego.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Farmakokinetyka azytromycyny u pacjentów w podeszłym wieku jest zbliżona do opisywanej u młodych dorosłych, jednakże u kobiet w podeszłym wieku, u których maksymalne stężenia były większe o 30-50%, nie dochodziło do kumulacji leku.

#### *Niemowlęta, dzieci młodsze i starsze oraz młodzież*

Farmakokinetykę azytromycyny badano u dzieci w wieku od 4 miesięcy do 15 lat, którym podawano lek w postaci kapsułek, granulatu lub zawiesiny. Azytromycynę podawano w dawce 10 mg/kg mc. w pierwszym dniu badania, następnie w dawce 5 mg/kg mc. od 2. do 5. dnia badania. Stężenia maksymalne, 224 µg/l u dzieci w wieku od 7,5 miesiąca do 5 lat oraz 383 µg/l u dzieci w wieku od 6 do 15 lat, były nieznacznie mniejsze niż stężenia u osób dorosłych. Wartość  $t_{1/2}$  (36 godzin) u starszych dzieci mieściła się w zakresie wartości występujących u dorosłych.

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach na zwierzętach, w których azytromycyna stosowana w dawkach 40-krotnie przekraczających kliniczne dawki terapeutyczne, stwierdzono, iż powodowała ona przemijającą fosfolipidozę, generalnie bez zauważalnych w następstwie objawów toksyczności. Nie stwierdzono objawów toksyczności u pacjentów, u których azytromycyna jest stosowana zgodnie z zaleceniami.

#### *Działanie rakotwórcze*

Nie przeprowadzono długoterminowych badań u zwierząt w celu oceny działania rakotwórczego, szczególnie że produkt leczniczy jest wskazany do stosowania jedynie w terapii krótkoterminowej i nie wykazywał takiej aktywności.

#### *Działanie mutagenne*

Nie wykazano mutagennego działania azytromycyny w standardowych badaniach mutacji genowych i chromosomowych w warunkach *in vivo* oraz *in vitro*.

#### *Działanie teratogenne*

W badaniach embriotoksyczności u myszy i szczurów nie stwierdzono działania teratogennego. U szczurów, którym podano azytromycynę w dawce 100 do 200 mg/kg mc. na dobę, stwierdzano niewielkie opóźnienie kostnienia u płodu oraz przybieranie masy ciała u matek. W badaniach na szczurach, dotyczących okresu okołoporodowego i pourodzeniowego, obserwowano opóźnienie kostnienia po podaniu azytromycyny w dawce 50 mg/kg mc. na dobę.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki powlekanej: wapnia wodorofosforan bezwodny, hypromeloza, skrobia żelowana, skrobia kukurydziana, celuloza mikrokrystaliczna, sodu laurylosiarczan, magnezu stearynian.

Otoczka tabletki: hypromeloza, indygotyna, lak (E 132), tytanu dwutlenek (E 171), polisorbat 80, talk.

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3. Okres ważności**

3 lata

**6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

**6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/Al, w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają 2, 3, 6 lub 12 tabletek powlekanych.

**6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego**

Brak specjalnych zaleceń.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 7424

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.12.1997 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.12.2007 r.

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