

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azimycin, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 500 mg azytromycyny (*Azithromycinum*) w postaci azytromycyny dwuwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe lub kremowe, owalne tabletki, obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Azimycin jest wskazany w leczeniu niżej wymienionych zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę (patrz punkt 5.1):

- **zakażenia dolnych dróg oddechowych:** ostre zapalenie oskrzeli, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, lekkie do umiarkowane ciężkie zapalenie płuc, w tym śródmiąższowe;
- **zakażenia górnych dróg oddechowych:** bakteryjne zapalenie gardła, zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie zatok (patrz punkt 4.4);
- **ostre zapalenie ucha środkowego;**
- **zakażenia skóry i tkanek miękkich:** rumień wędrujący - *Erythema migrans* (pierwszy objaw boreliozy z Lyme), róża, liszajec, wtórne ropne zapalenie skóry, trądzik pospolity (*Acne vulgaris*) o umiarkowanym nasileniu, wyłącznie u dorosłych;
- **choroby przenoszone drogą płciową:** niepowikłane zakażenia wywoływane przez *Chlamydia trachomatis*.

Podjętując decyzję o leczeniu należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Azimycin jest dostępny również w postaci tabletek powlekanych o mocy 125 mg i 250 mg oraz w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 200 mg/5 ml i 100 mg/5 ml.

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

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

Całkowita dawka wynosi 1500 mg.

Zwykle podaje się 500 mg raz na dobę przez 3 dni lub 500 mg w jednorazowej dawce w pierwszym dniu leczenia, a następnie, od drugiego dnia 250 mg raz na dobę przez 4 kolejne dni.

Trądzik pospolity o umiarkowanym nasileniu – wyłącznie u dorosłych

Dawka całkowita wynosi 6 g w ciągu całej kuracji. Zaleca się podawanie 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 podać po 7 dniach od podania pierwszej dawki, a następne osiem dawek podawać co 7 dni.

W związku ze stosowaniem dużej dawki azytromycyny w powyższym schemacie dawkowania u pacjentów z trądzikiem pospolitym o umiarkowanym nasileniu, konieczne jest kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem i w okresie prowadzonego leczenia azytromycyną.

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

Niepowikłane zakażenia wywołane przez *Chlamydia trachomatis*

1 g w dawce jednorazowej.

Dzieci o masie ciała do 45 kg

Zwykle stosuje się dawkę 10 mg/kg mc. raz na dobę przez 3 dni.

Dla dzieci, które mogą połknąć tabletkę przeznaczony jest produkt Azimycin, tabletki powlekane w dawce 125 mg. Pozostałym dzieciom należy podawać azytromycynę w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania azytromycyny u pacjentów w tej grupie wiekowej.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Azytromycyna tylko w niewielkiej ilości wydalana jest przez nerki, dlatego u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek w stopniu lekkim do umiarkowanego (klirens kreatyniny >40 ml/min) zmiana dawkowania nie jest konieczna. Brak danych dotyczących stosowania azytromycyny u pacjentów z klirensiem kreatyniny <40 ml/min, dlatego w takich przypadkach zaleca się zachowanie ostrożności.

Pacjenci z zaburzoną czynnością 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 (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Tabletki Azimycin należy podawać doustnie, raz na dobę.

Można podawać niezależnie od posiłku. 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

Nadwrażliwość na azytromycynę, erytromycynę lub inne antybiotyki makrolidowe lub ketolidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed podaniem azytromycyny należy przeprowadzić z pacjentem dokładny wywiad dotyczący występowania reakcji nadwrażliwości na makrolidy lub inne alergenów.

Jeśli w związku z podawaniem azytromycyny wystąpi reakcja nadwrażliwości, produkt należy natychmiast odstawić i zastosować leczenie objawowe.

Rzadko opisywano wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych, takich jak obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne (w sporadycznych przypadkach zakończonych zgonem). Bardzo rzadko po zakończonym leczeniu objawowym z pozytywnym skutkiem, mimo odstawienia azytromycyny, obserwowano nawrót objawów alergicznych. Była wówczas konieczna dłuższa obserwacja pacjenta i zastosowanie odpowiedniego leczenia objawowego.

Wątroba jest głównym narządem uczestniczącym w eliminacji azytromycyny, dlatego 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 stosować inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym.

Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzenia czynności wątroby, takie jak szybki rozwój astenii 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.

Antybiotyk należy ostrożnie podawać pacjentom z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia innymi antybiotykami makrolidowymi, obserwowano wydłużenie sercowej repolaryzacji i odstępu QT, wskazujące na ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu i *torsades de pointes*. Nie można wykluczyć podobnego działania azytromycyny u pacjentów, u których ryzyko przedłużenia sercowej repolaryzacji jest zwiększone (patrz punkt 4.5 i 4.8). Dlatego nie należy stosować azytromycyny u pacjentów:

- z wrodzonym lub potwierdzonym nabytym wydłużeniem odstępu QT;
- przyjmujących inne produkty, które wydłużają odstęg QT, jak np. leki przeciwartmyczne należące do klasy IA i III, cyzapryd i terfenadyna;
- z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza w przypadkach hipokalemii i hipomagnezemii;
- z istotną klinicznie bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością krążenia.

Azytromycyna nie jest lekiem z 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 zwykle penicylina.

Azytromycyna jest skuteczna w leczeniu zakażeń gardła wywołanych przez paciorkowce, nie przeprowadzono badań potwierdzających jej skuteczność w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej.

Podając leczenie chorób przenoszonych drogą płciową, należy upewnić się, czy u pacjenta nie występuje równocześnie zakażenie *T. pallidum*.

Tak jak w przypadku innych antybiotyków, podczas stosowania azytromycyny może wystąpić nadmierny rozwój niewrażliwych na antybiotyk drobnoustrojów. Podczas leczenia zaleca się obserwowanie, czy u pacjenta nie występują objawy nadkażenia (np. zakażenia grzybicze). Jeśli objawy wystąpią, należy odstawić antybiotyk i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Podczas stosowania antybiotyków makrolidowych opisywano rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Jeśli podczas stosowania lub po zakończeniu leczenia azytromycyną wystąpi ciężka biegunka należy

rozważyć możliwość wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia jelit. W przypadku stwierdzenia rzekomobłoniastego zapalenia jelit konieczne jest niezwłoczne przerwanie podawania azytromycyny i zastosowanie odpowiedniego leczenia. Przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit lub innych działających zapierająco.

Brak danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności azytromycyny stosowanej długotrwale w wymienionych wyżej wskazaniach. Jeśli zakażenie szybko nawraca, należy rozważyć zastosowanie innego leku przeciwbakteryjnego.

Azytromycyny 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

Leki wydłużające odstęp QT. Zaleca się ostrożność podczas stosowania azytromycyny u pacjentów leczonych innymi lekami, które mogą wydłużać odstęp QT. (Patrz punkt 4.4).

Leki zobojętniające kwas solny (np. sole glinu i magnezu, cymetydyna). 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%. W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania tych leków, azytromycynę należy podać co najmniej 1 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 stwierdzono istotnego wpływu azytromycyny na stężenie w surowicy krwi karbamazepiny i jej aktywnego metabolitu.

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.

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

Doustne leki przeciwzakrzepowe typu kumaryny. U pacjentów stosujących azytromycynę jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny (np. warfaryna) obserwowano zwiększoną skłonność do krwawień, dlatego podczas leczenia tymi lekami zaleca się częste kontrolowanie czasu protrombinowego.

Digoksyna. U niektórych pacjentów antybiotyki makrolidowe zaburzają metabolizm digoksyny w jelitach. U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę i digoksynę należy zachować ostrożność i kontrolować stężenie digoksyny.

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.

Alkaloidy sporyszu (pochodne ergotaminy). U pacjentów leczonych alkaloidami sporyszu równoczesne podanie niektórych antybiotyków makrolidowych może spowodować zatrucie sporyszem objawiające się skurczem obwodowych naczyń krwionośnych i niedokrwieniem. Jak dotąd nie ma danych potwierdzających występowanie tego typu reakcji po jednoczesnym podaniu z azytromycyną. Jednak z uwagi na teoretycznie możliwe zatrucie sporyszem, nie należy stosować tych leków jednocześnie.

Terfenadyna. W związku z występowaniem poważnych wtórnych zaburzeń rytmu serca w wyniku wydłużenia odstępu QTc u pacjentów przyjmujących inne leki przeciwwzkażne 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 podaniu wielokrotnym w dawce 600 mg lub 1,2 g nie miała wpływu na farmakokinetykę oraz wydalanie przez nerki zydowudyny lub jej glukuronidowych metabolitów, ale zwiększała stężenie fosforylowanej zydowudyny (aktywny metabolit o znaczeniu klinicznym) w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej. Jakkolwiek znaczenie kliniczne tego działania nie jest dokładnie poznane, to przypuszcza się, że może być ono korzystne dla pacjenta.

Dydanozyna. W porównaniu z placebo, azytromycyna stosowana w dawce dobowej 1,2 g jednocześnie z dydanozyną nie wpływała na parametry farmakokinetyczne dydanozyny w grupie 6 badanych osób.

Ryfabutyna. Jednoczesne podawanie ryfabutyny z azytromycyną nie miało wpływu na stężenia w surowicy krwi obu leków. U pacjentów otrzymujących jednocześnie ryfabutynę z azytromycyną stwierdzano neutropenię, której wystąpienie wiązano ze stosowaniem ryfabutyny. Jak dotąd nie potwierdzono przyczynowego związku z podawaniem ryfabutyny w skojarzeniu z azytromycyną.

Cyzapryd. Cyzapryd jest metabolizowany w wątrobie przez enzym CYP 3A4. Antybiotyki makrolidowe hamują działanie tego enzymu, dlatego jednoczesne stosowanie azytromycyny z cyzaprydem może powodować wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu i *torsade 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, ponieważ 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. Nie przeprowadzono jednak 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 jedynie 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

Brak danych dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Należy jednak brać pod uwagę możliwość wystąpienia takich działań niepożądanych, jak zawroty głowy i drgawki.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane produktu leczniczego można sklasyfikować jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

rzadko: kandydozy.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

rzadko: małopłytkowość; w badaniach klinicznych obserwowano przemijające zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutropenia), ale nie potwierdzono czy jest to związane z leczeniem azytromycyną.

Reakcje uczuleniowe

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

niezbyt często: wysypka, świąd;

rzadko: pokrzywka, nadwrażliwość na światło; ciężkie reakcje skórne, jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka.

Zaburzenia psychiczne

rzadko: agresywne zachowanie, niepokój, lęk, nerwowość.

Zaburzenia układu nerwowego

niezbyt często: ból głowy, zawroty głowy, drgawki (obserwowane również podczas stosowania innych makrolidów), senność, zaburzenia węchu i (lub) smaku, utrata przytomności;

rzadko: parestezje, astenia, bezsenność, nadmierna ruchliwość.

Zaburzenia oka

rzadko: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

rzadko: zaburzenia słuchu, jak osłabienie słuchu, głuchota, szumy uszne. Zaburzenia te opisywano w badaniach klinicznych, u pacjentów, którzy otrzymywali azytromycynę w dużych dawkach przez długi okres. Zaburzenia te są najczęściej przemijające.

Zaburzenia serca

rzadko: kołatanie serca, arytmie z tachykardią komorową (występujące także podczas stosowania innych makrolidów). Istnieje ryzyko wydłużenia odstępu QT i *torsade de pointes*, szczególnie u pacjentów z chorobami serca (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe

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: rzekomobłoniaste zapalenie jelit, zaparcia, zapalenie języka, 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 mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

niezbyt często: ból stawów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

rzadko: śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

rzadko: osłabienie, uczucie zmęczenia.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

niezbyt często: zapalenie pochwy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

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 oraz nasilone objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka).

W przypadku przedawkowania zaleca się podanie węgla aktywnego 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, antybiotyki makrolidowe
Kod ATC: J01FA10

Mechanizm działania

Azytromycyna jest antybiotykiem azalidowym zaliczanym do makrolidów. Chemiczna modyfikacja antybiotyku, polegająca na wprowadzeniu atomu azotu do 15-węglowego pierścienia makrolidowego aglikonu, zmienia chemiczne, mikrobiologiczne i farmakologiczne parametry azytromycyny w porównaniu z „typowymi” antybiotykami makrolidowymi.

Azytromycyna wykazuje działanie bakteriostatyczne, a w większych dawkach bakteriobójcze. Mechanizm działania azytromycyny polega na hamowaniu biosyntezy białek w komórkach bakteryjnych przez wiązanie 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 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; oporne ≥ 8 mg/l
- *Haemophilus spp.*: wrażliwe ≤ 4 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* i *S. pyogenes*: wrażliwe $\leq 0,5$ mg/l; oporne ≥ 2 mg/l.

według EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

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

Gatunki zwykle wrażliwe
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</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Porphyromonas</i> spp.
Inne drobnoustroje
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Gatunki, u których może wystąpić problem oporności nabytej
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Streptococcus pneumoniae</i> średnio wrażliwe i oporne na penicylinę
Drobnoustroje, o oporności naturalnej
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus</i> spp. MRSA, MRSE*
Bakterie Gram-ujemne
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Escherichia coli</i>
Bakterie beztlenowe
Grupa <i>Bacteroides fragilis</i>

*gronkowce oporne 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-krotnie 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 (V_{Vss}) wynosi 31,1 l/kg.

Eliminacja

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 wydalenie azytromycyny z moczem 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 $\mu\text{g/l}$ u dzieci w wieku od 7,5 miesiąca do 5 lat oraz 383 $\mu\text{g/l}$ 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, którym azytromycynę podawano 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.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono długoterminowych badań u zwierząt w celu oceny działania rakotwórczego, szczególnie że produkt leczniczy jest wskazany do stosowania jedynie w leczeniu krótkotrwałym.

Genotoksyczność

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

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 płodów oraz przybieranie masy ciała u matek.

W przeprowadzonych na szczurach badaniach 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

Skrobia kukurydziana przeżelowana

Powidon

Celuloza mikrokrystaliczna typ 101

Celuloza mikrokrystaliczna typ 102

Karboksymetyloskrobia sodowa

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Makrogol 6000

Tytanu dwutlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PCV i folii aluminiowej w tekturowym pudełku.

3 tabletki powlekane.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie ma specjalnych zaleceń.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna

ul. A. Fleminga 2

03-176 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10355

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu - 08.04.2004 r.

Data wydania ostatniego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu – 22.10.2013

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