

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AzitraLEK 500, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 6,16 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Biała lub biaława podłużna tabletki powlekana o przybliżonej długości 18,7 mm, szerokości 8,7 mm i grubości 6,45 mm z głęboką linią podziału po jednej stronie i nacięciem po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

AzitraLEK 500 można stosować w następujących zakażeniach, 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 zapalenie oskrzeli (właściwie rozpoznane);
- lekkie do umiarkowanie ciężkiego pozaszpitalne zapalenie płuc;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich;
- niepowikłane zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez *Chlamydia trachomatis*.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

W leczeniu niepowikłanego zapalenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołanego przez *Chlamydia trachomatis* dawka azytromycyny wynosi 1000 mg w pojedynczej dawce doustnej.

We wszystkich pozostałych wskazaniach dawka wynosi 1500 mg, podawana jako 500 mg na dobę przez 3 kolejne dni. Alternatywnie, tę samą dawkę całkowitą (1500 mg) można podawać również przez 5 dni: 500 mg w pierwszym dniu leczenia i po 250 mg od drugiego do piątego dnia leczenia.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku można stosować te same dawki, co u dorosłych pacjentów. U osób w podeszłym wieku mogą występować stany sprzyjające proarytmii, dlatego zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności ze względu na ryzyko rozwoju zaburzeń rytmu serca, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Tabletki AzitroLEK 500 należy stosować jedynie u dzieci o masie ciała większej niż 45 kg, w dawkach zalecanych dla dorosłych pacjentów. U dzieci o masie ciała mniejszej niż 45 kg można stosować azytromycynę w innej postaci, np. zawiesiny.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego od 10 do 80 ml/min) modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 4.4).

Sposób stosowania

AzitroLEK 500 należy podawać jeden raz na dobę. Tabletki można przyjmować z pokarmem.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Podobnie jak podczas stosowania erytromycyny i innych antybiotyków makrolidowych, rzadko notowano ciężkie reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksję (rzadko zakończoną zgonem), reakcje skórne, w tym ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella] (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) (rzadko prowadzące do zgonu) oraz polekową reakcję z eozynofilią i objawami układowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS). Niektóre z tych reakcji po podaniu azytromycyny wywoływały nawracające objawy z koniecznością dłuższego okresu obserwacji i leczenia.

Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja alergiczna, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i zastosować odpowiednie leczenie. Należy mieć na uwadze, że po przerwaniu leczenia objawowego możliwe jest ponowne wystąpienie reakcji alergicznych.

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ wątroba jest głównym narządem uczestniczącym w eliminacji azytromycyny, produkt leczniczy należy stosować ostrożnie 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 zaburzeń czynności wątroby (tj. szybki rozwój astenii połączonej z żółtaczką, ciemne zabarwienie moczu, skłonność do krwawień lub encefalopatia wątrobowa), należy natychmiast wykonać testy i badania czynności wątroby. W razie wystąpienia zaburzeń czynności wątroby, stosowanie azytromycyny należy przerwać.

Zgłaszano zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczkę cholestatyczną, martwicę wątroby i niewydolność wątroby, niektóre z nich zakończone zgonem. Należy natychmiast przerwać stosowanie azytromycyny, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia wątroby.

Przerostowe zwężenie odźwiernika u niemowląt (ang. infantile hypertrophic pyloric stenosis, IHPS)

W wyniku stosowania azytromycyny u noworodków (leczenie do 42. dnia życia) notowano wystąpienie przerostowego zwężenia odźwiernika u niemowląt (ang. infantile hypertrophic pyloric stenosis, IHPS). Należy poinformować rodziców oraz opiekunów, aby skontaktowali się z lekarzem, jeśli u dziecka podczas karmienia wystąpią wymioty lub nerwowość.

Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego

Zgłaszano wystąpienie rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego w związku ze stosowaniem antybiotyków makrolidowych. Takie rozpoznanie należy brać pod uwagę u pacjentów, u których po rozpoczęciu leczenia azytromycyną wystąpi biegunka.

Pochodne alkaloidów sporyszu

U pacjentów otrzymujących pochodne ergotaminy jednoczesne stosowanie niektórych antybiotyków makrolidowych może przyspieszyć wystąpienie objawów zatrucia sporyszem. Nie ma danych dotyczących możliwości wystąpienia interakcji między alkaloidami sporyszu a azytromycyną. Jednak ze względu na teoretyczną możliwość zatrucia sporyszem nie należy jednocześnie stosować azytromycyny i pochodnych alkaloidów sporyszu (patrz punkt 4.5).

Oporność krzyżowa

Pomiędzy azytromycyną i innymi antybiotykami makrolidowymi (erytromycyną, klarytromycyną, roksytromycyną), likozamidami i streptograminą B występuje oporność krzyżowa (fenotyp MLSB). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania kilku produktów leczniczych z tej samej lub pokrewnej grupy leków przeciwbakteryjnych.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Podczas leczenia innymi antybiotykami makrolidowymi, w tym azytromycyną (patrz punkt 4.8), obserwowano wydłużenie fazy repolarizacji serca i odstępu QT, z ryzykiem rozwoju zaburzeń rytmu serca, w tym również typu *torsade de pointes*. Ponieważ następujące sytuacje mogą spowodować zwiększenie ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca (włącznie z zaburzeniami typu *torsade de pointes*), które z kolei mogą prowadzić do zatrzymania akcji serca, azytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stanami sprzyjającymi proarytmii (zwłaszcza u kobiet i pacjentów w podeszłym wieku), tzn. u pacjentów:

- z wrodzonym lub potwierdzonym wydłużeniem odstępu QT;
- otrzymujących jednocześnie inne leki, które wydłużają odstęp QT (tj. leki przeciwaritmiczne klasy IA (chinidyna i prokainamid) i klasy III (dofetylid, amiodaron i sotalol), hydroksychlorochina, cyzapryd i terfenadyna; leki przeciwpsychotyczne, tj. pimozyd; leki przeciwdepresyjne, tj. cytalopram oraz fluorochinony, tj. moksyflokscyna i lewoflokscyna);
- z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza hipokaliemią i hipomagnezemią;
- z istotną klinicznie bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością krążenia.

Wyniki badań oceniających ryzyko działania niepożądanego makrolidów na układ sercowo-naczyniowy są zmienne. W niektórych badaniach obserwacyjnych stwierdzono rzadkie, krótkoterminowe ryzyko zaburzeń rytmu serca, zawału mięśnia sercowego lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, związane ze stosowaniem makrolidów, w tym azytromycyny. Przepisując azytromycynę należy brać pod uwagę zarówno te obserwacje, jak i korzyści terapeutyczne z zastosowania leku.

Biegunka związana z zakażeniem *Clostridioides difficile*

Podczas stosowania prawie wszystkich antybiotyków, w tym azytromycyny, notowano występowanie biegunki wywołanej przez *Clostridioides difficile* (ang. *Clostridioides difficile* associated diarrhoea, CDAD) o nasileniu od lekkiego do zakończonego zgonem zapalenia okrężnicy. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych zmienia prawidłową florę bakteryjną jelita grubego, prowadząc do nadmiernego wzrostu *C. difficile*.

Bakterie *C. difficile* wytwarzają toksyny A i B, biorące udział w rozwoju CDAD. Szczepy *C. difficile* wytwarzające hipertoksynę powodują zwiększenie chorobowości i umieralności, gdyż zakażenia te mogą być odporne na leczenie przeciwbakteryjne i może być konieczne wycięcie okrężnicy. Możliwość CDAD trzeba rozważyć u każdego pacjenta, u którego wystąpi biegunka po zastosowaniu antybiotyku. Konieczne jest dokładne zebranie wywiadu chorobowego, gdyż notowano przypadki CDAD po upływie ponad dwóch miesięcy po podaniu leków przeciwbakteryjnych. W razie rozpoznania CDAD przeciwwskazane jest podawanie środków hamujących perystaltykę.

Miastenia

U pacjentów leczonych azytromycyną notowano zaostrenie objawów miastonii oraz wystąpienie nowych przypadków zespołu miastenicznego (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności azytromycyny w zapobieganiu lub leczeniu zakażenia prątkami MAC (kompleks *Mycobacterium avium*) u dzieci.

Przed przepisaniem azytromycyny należy wziąć pod uwagę informacje przedstawione niżej.

Ciężkie zakażenia

Azytromycyna w postaci tabletek powlekanych nie jest odpowiednia do leczenia ciężkich zakażeń, w których konieczne jest szybkie uzyskanie dużego stężenia antybiotyku we krwi.

Azytromycyna nie jest lekiem z wyboru w leczeniu empirycznym zakażeń na obszarach, w których rozpowszechnienie szczepów opornych wynosi 10% lub więcej (patrz punkt 5.1).

Na obszarach, na których częstość występowania oporności na erytromycynę A jest duża, szczególnie istotne jest uwzględnienie zmian wzorca wrażliwości na azytromycynę i inne antybiotyki.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, w niektórych krajach europejskich obserwowano dużą oporność na azytromycynę szczepów *Streptococcus pneumoniae* (>30%), patrz punkt 5.1. Należy to wziąć pod uwagę podczas leczenia zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*.

Zapalenie gardła, zapalenie migdałków

Azytromycyna nie jest lekiem z wyboru w leczeniu zapalenia gardła i migdałków podniebiennych, wywołanych przez *Streptococcus pyogenes*. W tym wskazaniu oraz w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej lekiem z wyboru jest penicylina.

Zapalenie zatok

Azytromycyna często nie jest lekiem z wyboru w leczeniu zapalenia zatok.

Ostre zapalenie ucha środkowego

Azytromycyna często nie jest lekiem z wyboru w leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich

Staphylococcus aureus, główny czynnik wywołujący zakażenia tkanek miękkich, jest często odporny na azytromycynę. Dlatego za warunek wstępny w leczeniu azytromycyną zakażeń tkanek miękkich uważa się wykonanie badań wrażliwości.

Zakażone rany oparzeniowe

Stosowanie azytromycyny nie jest wskazane w leczeniu zakażonych ran oparzeniowych.

Choroby przenoszone drogą płciową

Przed rozpoczęciem leczenia chorób przenoszonych drogą płciową należy upewnić się, czy nie występuje jednocześnie zakażenie *T. pallidum*.

Zaburzenia neurologiczne lub psychiczne

Azytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi lub psychicznymi.

Nadkażenia

Podobnie jak w przypadku każdego produktu leczniczego zawierającego antybiotyk, zaleca się obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy nadkażenia opornymi drobnoustrojami, w tym grzybami.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego mniejszy niż 10 ml/min) obserwowano zwiększenie o 33% narażenia ogólnoustrojowego na azytromycynę (patrz punkt 5.2).

AzitroLEK 500 zawiera laktozę i sól

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na azytromycynę

Leki zobojętniające

W badaniu farmakokinetycznym, w którym oceniano działanie stosowanych jednocześnie leków zobojętniających i azytromycyny, nie stwierdzono wpływu na ogólną biodostępność, chociaż największe stężenia w surowicy były zmniejszone o około 24%. Jeśli pacjent ma otrzymywać oba leki, nie należy ich podawać jednocześnie, ale w odstępie około 2 godzin.

Jednoczesne podanie azytromycyny w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu i pojedynczej dawki 20 mL produktu zawierającego co-magaldrox (wodorotlenek glinu i wodorotlenek magnezu) nie wpływało na szybkość i stopień wchłaniania azytromycyny.

Cetyryzyna

U zdrowych ochotników podawanie azytromycyny według schematu 5-dniowego jednocześnie z cetyryzyną w dawce 20 mg, w stanie stacjonarnym nie powodowało interakcji farmakokinetycznych ani znaczących zmian odstępu QT.

Dydanozyna (dideoksyinozyna)

W porównaniu z placebo, azytromycyna w dawce dobowej 1200 mg podawana jednocześnie z dydanozyną w dawce 400 mg na dobę prawdopodobnie nie miała wpływu na farmakokinetykę dydanozyny w stanie stacjonarnym u 6 badanych osób z zakażeniem HIV.

Digoksyna i kolchicina (substraty P-gp)

Istnieją doniesienia, że jednoczesne stosowanie antybiotyków makrolidowych (w tym azytromycyny) z substratami glikoproteiny P, takimi jak digoksyna i kolchicina, powoduje zwiększenie stężenia substratu glikoproteiny P w surowicy. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania azytromycyny i substratów P-gp, takich jak digoksyna, należy wziąć pod uwagę możliwość zwiększenia stężenia substratu w surowicy.

Pochodne alkaloidów sporyszu

Ze względu na teoretyczną możliwość zatrucia sporyszem, nie należy stosować azytromycyny jednocześnie z pochodnymi ergotaminy (patrz punkt 4.4).

Zydowudyna

Jednorazowe podanie azytromycyny w dawce 1000 mg i wielokrotne podanie dawek 1200 mg lub 600 mg miało niewielki wpływ na farmakokinetykę w osoczu lub wydalanie przez nerki zydowudyny lub jej glukuronidowego metabolitu. Jednak podawanie azytromycyny zwiększało stężenie fosforylowanej zydowudyny (klinicznie czynnego metabolitu) w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej. Kliniczne znaczenie tego działania nie jest znane, ale może być ono korzystne dla pacjentów.

Azytromycyna nie oddziałuje znacząco z układem cytochromu P450 w wątrobie. Jest mało prawdopodobne, aby wchodziła w interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami, tak jak erytromycyna i inne antybiotyki makrolidowe. Azytromycyna nie pobudza aktywności enzymów cytochromu P450 w wątrobie ani nie hamuje ich przez tworzenie kompleksów cytochrom-metabolit.

Przeprowadzono badania farmakokinetyczne pomiędzy azytromycyną a wymienionymi poniżej lekami, które są w istotnym stopniu metabolizowane za pośrednictwem cytochromu P450.

Astemizol, alfentanyl

Nie są znane dane dotyczące interakcji z astemizolem lub alfentanylem. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków z azytromycyną, gdyż opisywano nasilenie działania podczas skojarzonego stosowania z antybiotykiem makrolidowym - erytromycyną.

Atorwastatyna

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny (10 mg na dobę) i azytromycyny (500 mg na dobę) nie zmieniało stężenia atorwastatyny w osoczu (na podstawie badania hamowania aktywności reduktazy HMG-CoA). Jednak w okresie po wprowadzeniu statyn do obrotu opisywano przypadki rabdomiolizy u pacjentów otrzymujących statyny z azytromycyną.

Karbamazepina

W badaniu interakcji farmakokinetycznych u zdrowych ochotników nie wykazano znaczącego wpływu jednocześnie podawanej azytromycyny na stężenie karbamazepiny lub jej czynnego metabolitu w osoczu.

Cyzapryd

Cyzapryd jest metabolizowany w wątrobie przez enzym CYP 3A4. Ponieważ antybiotyki makrolidowe hamują ten enzym, jednoczesne stosowanie cyzaprydu i azytromycyny może powodować wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu i zaburzenia typu *torsade de pointes*.

Cymetydyna

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

Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny

W badaniu interakcji farmakokinetycznych azytromycyna nie zmieniała przeciwzakrzepowego działania warfaryny podanej zdrowym ochotnikom w pojedynczej dawce 15 mg. Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu azytromycyny do obrotu o nasileniu działania przeciwzakrzepowego w następstwie jednoczesnego zastosowania azytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryny. Chociaż nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego, należy zwrócić uwagę na częstość, z jaką kontrolowany jest czas protrombinowy podczas stosowania azytromycyny u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny.

Cyklosporyna

W badaniu farmakokinetycznym, w którym zdrowym ochotnikom podawano doustnie azytromycynę w dawce 500 mg/dobę przez 3 dni, a następnie cyklosporynę w pojedynczej dawce doustnej 10 mg/kg mc., stwierdzono znacząco zwiększone wartości C_{max} i AUC_{0-5} . Dlatego należy zachować

ostrożność zalecając jednoczesne podanie tych leków. Jeśli skojarzone leczenie jest konieczne, należy kontrolować stężenie cyklosporyny i odpowiednio dostosować jej dawkę.

Efawirenz

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 600 mg azytromycyny i 400 mg efawirenu na dobę przez 7 dni nie powodowało żadnych klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

Flukonazol

Jednoczesne podanie azytromycyny w pojedynczej dawce 1200 mg nie zmieniało farmakokinetyki flukonazolu podanego w pojedynczej dawce 800 mg. Jednoczesne podanie flukonazolu nie zmieniało całkowitego narażenia na azytromycynę ani jej okresu półtrwania. Obserwowano jednak nieistotne klinicznie zmniejszenie wartości C_{max} (18%) azytromycyny.

Indynawir

Jednoczesne podanie azytromycyny w pojedynczej dawce 1200 mg nie miało znaczącego statystycznie wpływu na farmakokinetykę indynawiru podawanego w dawce 800 mg trzy razy na dobę przez 5 dni.

Metyloprednizolon

W badaniu interakcji farmakokinetycznych u zdrowych ochotników azytromycyna nie miała znaczącego wpływu na farmakokinetykę metyloprednizolonu.

Midazolam

U zdrowych ochotników podawanie azytromycyny w dawce 500 mg na dobę przez 3 dni nie powodowało znaczących klinicznie zmian parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych podanego jednocześnie midazolamu w pojedynczej dawce 15 mg.

Nelfinawir

Jednoczesne podanie azytromycyny (1200 mg) i nelfinawiru w stanie stacjonarnym (750 mg trzy razy na dobę) powodowało zwiększenie stężenia azytromycyny. Nie obserwowano istotnych klinicznie działań niepożądanych i nie była konieczna modyfikacja dawki.

Ryfabutyna

Jednoczesne stosowanie azytromycyny i ryfabutyny nie wpływało na stężenia obu leków w surowicy. U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę i ryfabutynę obserwowano neutropenię. Chociaż neutropenia wiązała się ze stosowaniem ryfabutyny, nie ustalono związku przyczynowego z leczeniem skojarzonym z azytromycyną (patrz punkt 4.8).

Sildenafil

U zdrowych mężczyzn nie stwierdzono wpływu azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na wartość AUC i C_{max} sildenafilu lub jego głównego metabolitu, znajdującego się w krwiobiegu.

Terfenadyna

W badaniach farmakokinetycznych nie opisywano interakcji między azytromycyną i terfenadyną. Notowano rzadkie przypadki, gdy nie można było całkowicie wykluczyć ryzyka takich interakcji, chociaż nie było żadnych konkretnych dowodów, że takie interakcje występowały.

Teofilina

U zdrowych ochotników nie wykazano znaczących klinicznie interakcji farmakokinetycznych między azytromycyną i jednocześnie podaną teofiliną. Ponieważ notowano interakcje innych antybiotyków makrolidowych z teofiliną, należy zwracać uwagę na objawy wskazujące na zwiększenie stężenia teofiliny.

Triazolam

U 14 zdrowych ochotników podanie azytromycyny w dawce 500 mg w dniu 1. i 250 mg w dniu 2., jednocześnie z 0,125 mg triazolamu w dniu 2, nie miało znaczącego wpływu na żadną ze zmiennych farmakokinetycznych triazolamu, w porównaniu z placebo.

Trimetoprim z sulfametoksazolem

Jednoczesne stosowanie trimetoprimu z sulfametoksazolem (w dawce 160 mg + 800 mg) przez 7 dni jednocześnie z azytromycyną w dawce 1200 mg w 7. dniu nie miało wpływu na jej maksymalne stężenia, całkowitą ekspozycję czy wydalanie nerkowe trimetoprimu ani sulfametoksazolu. Stężenia azytromycyny w surowicy były porównywalne z obserwowanymi w innych badaniach.

Hydroksychlorochina

Azytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących leki, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QT i mogą wywoływać zaburzenia rytmu serca, np. hydroksychlorochinę.

Produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QT.

Azytromycyny nie należy stosować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QT (patrz punkt 4.4).

Inhibitory proteazy

Dotychnież nie są dostępne dane dotyczące możliwych interakcji z inhibitorami proteazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazano, że azytromycyna przenika przez łożysko, ale nie obserwowano jej działania teratogennego (patrz punkt 5.3). Dostępna jest duża ilość danych z badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w kilku krajach, dotyczących ekspozycji na azytromycynę w okresie ciąży, w porównaniu z niestosowaniem antybiotyków lub stosowaniem innego antybiotyku w tym samym okresie. Chociaż większość badań nie wskazuje na niekorzystny wpływ na płód, taki jak poważne wady wrodzone lub wady układu sercowo-naczyniowego, istnieją ograniczone dowody epidemiologiczne wskazujące na zwiększone ryzyko poronienia w następstwie ekspozycji na azytromycynę we wczesnym okresie ciąży. Azytromycynę należy stosować w okresie ciąży wyłącznie, jeśli jest to klinicznie konieczne i oczekiwane korzyści z leczenia przeważają nad wszelkim możliwym ryzykiem, zwiększonym w niewielkim stopniu.

Karmienie piersią

Azytromycyna przenika do mleka ludzkiego. Z uwagi na długi okres półtrwania może gromadzić się w mleku. Informacje dostępne w opublikowanej literaturze wskazują, że w przypadku krótkotrwałego stosowania nie prowadzi to do obecności klinicznie istotnych ilości substancji w mleku. Nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią w związku ze stosowaniem azytromycyny.

Decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub czy przerwać albo rozpocząć leczenie azytromycyną, należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki

Płodność

W przeprowadzonych na szczurach badaniach płodności notowano zmniejszony wskaźnik ciążowy po podaniu azytromycyny. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych, które wskazywałyby, że azytromycyna może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Podczas wykonywania tych czynności należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych takich jak zawroty głowy, zaburzenia widzenia i niewyraźne widzenie (punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli działania niepożądane notowane w trakcie badań klinicznych i w okresie po

wprowadzeniu produktu do obrotu wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Działania niepożądane z okresu po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono kursywą. Częstość działań jest następująca: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); 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, których związek ze stosowaniem azytromycyny jest możliwy lub prawdopodobny, na podstawie doświadczenia z badań klinicznych i z obserwacji po wprowadzeniu azytromycyny do obrotu:

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Drożdżycza Drożdżakowe zakażenie jamy ustnej Zakażenie pochwy Zapalenie płuc Zakażenie grzybicze Zakażenie bakteryjne Zapalenie gardła Nieżyt żołądka i jelit Zaburzenia oddechowe Zapalenie błony śluzowej nosa
	Częstość nieznana	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Leukopenia Neutropenia Eozynofilia
	Częstość nieznana	Małopłytkowość Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy Nadwrażliwość
	Częstość nieznana	Ciężka (niekiedy zakończona zgonem) reakcja anafilaktyczna, np. wstrząs anafilaktyczny (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Nerwowość Bezsenna
	Rzadko	Pobudzenie Drażliwość
	Częstość nieznana	Agresja Niepokój Majaczenie Omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy Bóle głowy Senność Zaburzenia smaku Parestezje
	Niezbyt często	Niedoczulica
	Częstość nieznana	Omdlenie, drgawki Nadmierna aktywność psychoruchowa Brak węchu Brak smaku Zaburzenia węchu

		Miastenia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia
	Częstość nieznana	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Głuchota
	Niezbyt często	Zaburzenia ucha Zawroty głowy pochodzenia obwodowego Zaburzenia słuchu, w tym utrata słuchu i (lub) szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Kołatanie serca
	Częstość nieznana	Zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4) Arytmia (patrz punkt 4.4), w tym tachykardia komorowa Wydłużenie odstępu QT w EKG (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Uderzenia gorąca
	Częstość nieznana	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Duszność Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka Ból brzucha Nudności Wzdęcia
	Często	Wymioty Niestrawność
	Niezbyt często	Zaparcie Zapalenie błony śluzowej żołądka Zaburzenia połykania Odczucie rozdęcia brzucha Suchość w jamie ustnej Odbijanie się Owrzodzenie jamy ustnej Nadmierne wydzielanie śliny
	Częstość nieznana	Zapalenie trzustki Przebarwienia języka Przebarwienia zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Nieprawidłowa czynność wątroby Zapalenie wątroby
	Rzadko	Żółtaczką cholestatyczną
	Częstość nieznana	Niewydolność wątroby (rzadko zakończona zgonem) (patrz punkt 4.4) Piorunujące zapalenie wątroby Martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka Świąd
	Niezbyt często	Pokrzywka Zapalenie skóry Suchość skóry Nadmierne pocenie się Zespół Stevensa-Johnsona Reakcja nadwrażliwości na światło
	Rzadko	Ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP) Zespół DRESS (polekowa reakcja z eozynofilią i objawami układowymi)
	Częstość nieznana	Toksyczna nekroliza naskórka Rumień wielopostaciowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów
	Niezbyt często	Zapalenie kości i stawów Ból mięśni Ból pleców Ból szyi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Bolesne oddawanie moczu Ból nerki
	Częstość nieznana	Ostra niewydolność nerek Zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Przedłużające się krwawienia waginalne Zaburzenia jąder
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie
	Niezbyt często	Obrzęk Osłabienie Złe samopoczucie Obrzęk twarzy Ból w klatce piersiowej Gorączka Ból Obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie liczby limfocytów Zwiększenie liczby eozynofiliów Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi Zwiększenie liczby bazofilów Zwiększenie liczby monocytów Zwiększenie liczby neutrofilów
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Nieprawidłowe stężenie potasu we krwi Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej Zwiększenie stężenia chlorków Zwiększenie stężenia glukozy Zwiększenie liczby płytek krwi Zmniejszenie hematokrytu Zwiększenie stężenia wodorowęglanów we krwi Nieprawidłowe stężenie sodu
Urazy i zatrucia	Niezbyt często	Powikłania po leczeniu

Działania niepożądane, których związek ze stosowaniem azytromycyny w zapobieganiu i leczeniu zakażenia *Mycobacterium avium complex* jest możliwy lub prawdopodobny, na podstawie doświadczenia z badań klinicznych i z obserwacji po wprowadzeniu azytromycyny do obrotu. Działania te różnią się od notowanych podczas stosowania azytromycyny w postaci o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu albo w odniesieniu do rodzaju, albo do częstości.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Jadłowstręt
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy Ból głowy Parestezje Zaburzenia smaku
	Niezbyt często	Niedoczulica

Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Głuchota
	Niezbyt często	Zaburzenia słuchu Szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Kołatanie serca
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka Ból brzucha Nudności Wzdęcia Odczucie dyskomfortu w jamie brzusznej Luźne stolce
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka Świąd
	Niezbyt często	Zespół Stevensa-Johnsona Reakcja nadwrażliwości na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Odczucie zmęczenia
	Niezbyt często	Oslabienie Złe samopoczucie

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

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Działania niepożądane po zastosowaniu dawek większych niż zalecane były podobne do obserwowanych po podaniu normalnych dawek.

Objawy

Charakterystyczne objawy przedawkowania antybiotyków makrolidowych obejmują odwracalną utratę słuchu, silne nudności, wymioty i biegunkę.

Leczenie

W razie przedawkowania konieczne jest podanie węgla leczniczego oraz zastosowanie leczenia objawowego i podtrzymującego czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Właściwości ogólne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy, azytromycyna
Kod ATC: J01FA10

Mechanizm działania

Azytromycyna jest antybiotykiem azalidowym, należącym do grupy antybiotyków makrolidowych. Azytromycyna blokuje przemieszczanie się łańcuchów peptydowych z jednej strony rybosomu na drugą przez przyłączenie do podjednostki 50S rybosomu. W rezultacie u wrażliwych organizmów zahamowana zostaje zależna od RNA synteza białka.

Elektrofizjologia serca

Wydłużenie odstępu QTc badano w randomizowanym, kontrolowanym placebo, prowadzonym w grupach równoległych u 116 zdrowych osób, które otrzymywały chlorochinę (1000 mg) w monoterapii lub w połączeniu z azytromycyną (500 mg, 1000 mg i 1500 mg raz na dobę). Jednoczesne podawanie azytromycyny wydłużyło odstęp QTc w sposób zależny od dawki i stężenia. W porównaniu z samą chlorochiną maksymalne średnie wzrosty QTcF (95% górna granica przedziału ufności) wyniosły 5 (10) ms, 7 (12) ms i 9 (14) ms przy jednoczesnym podawaniu odpowiednio 500 mg, 1000 mg i 1500 mg azytromycyny.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Stosunek AUC do MIC jest głównym parametrem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym, który najlepiej koreluje ze skutecznością azytromycyny.

Mechanizm oporności

Dwa najczęściej spotykane mechanizmy oporności na makrolidy, w tym azytromycynę, to modyfikacja miejsca docelowego (najczęściej poprzez metylację 23S rybosomalnego RNA) i aktywne usuwanie antybiotyku z komórki. Występowanie tych mechanizmów oporności różni się w zależności od gatunku, a w obrębie tego samego gatunku częstotliwość oporności różni się w zależności od położenia geograficznego.

Najważniejszą modyfikacją rybosomalną warunkującą osłabienie wiązania makrolidów jest potranskrypcyjna dimetylacja adeniny w pozycji N6 w nukleotydzie A2058 (system numeracji *E. coli*) 23S rybosomalnego RNA przez metylazy kodowane przez geny *erm* (metylaza rybosomalna erytromycyny). Modyfikacje rybosomalne często determinują oporność krzyżową (fenotyp MLSB) wobec innych klas antybiotyków, których miejsca wiązania z rybosomami pokrywają się z miejscami wiązania makrolidów: linkozamidów (w tym klindamycyna) i streptogramin B (która obejmuje na przykład chinuprystynę, składnik chinuprystyny-dalfoprystyny). Różne geny *erm* są obecne w różnych gatunkach bakterii, w szczególności paciorkowców i gronkowców. Na wrażliwość na makrolidy mogą również wpływać rzadziej stwierdzane mutacje w nukleotydach A2058 i A2059 oraz w innych pozycjach 23S rybosomalnego RNA lub rozległej podjednostce białka rybosomalnego L4 i L22. Pompy efflux występują u wielu gatunków, w tym u bakterii Gram-ujemnych, takich jak *Haemophilus influenzae* (gdzie mogą nieodłącznie powodować wzrost wartości MIC) i gronkowce. U paciorkowców i enterokoków pompa efflux, która rozpoznaje elementy 14 i 15 makrolidów (które obejmują odpowiednio erytromycynę i azytromycynę) jest kodowana przez geny *mef* (A).

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dla azytromycyny. Są one wymienione tutaj:

<https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic->

Spektrum działania przeciwbakteryjnego

Azytromycyna wykazuje oporność krzyżową z izolatami bakterii Gram-dodatnich opornymi na erytromycynę. Jak omówiono wyżej, pewne modyfikacje rybosomalne determinują oporność krzyżową z innymi klasami antybiotyków, których miejsca wiązania rybosomalnego pokrywają się z miejscami wiązania makrolidów: linkozamidami (w tym klindamycyna) i streptograminami B (w tym na przykład chinuprystyna, składnik chinuprystyny/dalfoprystyny). Spadek wrażliwości na makrolidy w czasie zaobserwowano u *Streptococcus pneumoniae* i *Staphylococcus aureus*, a także u paciorkowców viridans i *Streptococcus agalactiae*.

Wrażliwość *Mycobacterium avium complex*

Obecnie dostępne metody oznaczania wrażliwości i procedury diagnostyczne *in vitro* w celu określenia MRC organizmów *Mycobacterium avium complex* (MAC) nie zostały w pełni zatwierdzone i zwalidowane.

Dotychczas nie ustalono wartości granicznych świadczących o wrażliwości klinicznie izolowanych szczepów *M. avium* lub *M. intracellulare* na azytromycynę.

Wrażliwość

Rozpowszechnienie oporności nabytej wybranego gatunku drobnoustroju może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

Patogeny, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej: częstość występowania oporności jest równa lub większa niż 10% w co najmniej jednym kraju Unii Europejskiej.

Tabela wrażliwości

Gatunki zwykle wrażliwe
<u>Gram-ujemne bakterie tlenowe</u>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<u>Inne drobnoustroje</u>
<i>Chlamydomonas pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Gatunki, wśród których występuje problem oporności nabytej
<u>Gram-dodatnie bakterie tlenowe</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
<u>Inne drobnoustroje</u>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Organizmy o oporności wrodzonej
<u>Gram-dodatnie bakterie tlenowe</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> – szczepy oporne na metycylinę i erytromycynę
<i>Streptococcus pneumoniae</i> – szczepy oporne na penicylinę
<u>Gram-ujemne bakterie tlenowe</u>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Klebsiella spp.
Gram-ujemne bakterie beztlenowe
Grupa *Bacteroides fragilis*

* Skuteczność kliniczną w zatwierdzonych wskazaniach wykazano na wyodrębnionych wrażliwych szczepach bakterii.

Dane z badań klinicznych:

U pacjentów otrzymujących azytromycynę w badaniu kontrolowanym placebo skumulowana roczna częstość występowania rozsianej choroby wywołanej przez MAC wynosiła 8,24% w porównaniu do 20,22% u pacjentów otrzymujących placebo.

W grupie pacjentów z liczbą CD4 <10/mm³ można rozważyć terapię skojarzoną z innym odpowiednim lekiem, ponieważ korzyści z leczenia skojarzonego przewyższają potencjalne negatywne skutki.

W badaniu porównawczym zaobserwowano niższe ryzyko rozwoju bakteriemii spowodowanej przez MAC u pacjentów leczonych azytromycyną niż u pacjentów leczonych ryfabutyłą. Pacjenci leczeni połączeniem azytromycyny i ryfabutyły byli o jedną trzecią mniej narażeni na rozwój bakteriemii spowodowanej przez MAC niż pacjenci leczeni jednym z tych leków. Skumulowana roczna częstość występowania rozsianej choroby powodowanej przez MAC wynosiła 7,62% w przypadku azytromycyny, 15,25% w przypadku ryfabutyły i 2,75% w przypadku leczenia skojarzonego azytromycyną i ryfabutyłą. Przerwanie leczenia u pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną było jednak częstsze ze względu na gorszą tolerancję. Badania dotyczące profilaktyki zakażeń wywołanych przez MAC wykazały, że leczenie azytromycyną zmniejszyło również występowanie innych zakażeń bakteryjnych.

W badaniach klinicznych porównujących dwie dawki w paciorkowcowym zapaleniu gardła u dzieci (pojedyncza dawka 10 mg/kg lub 20 mg/kg przez 3 dni), skuteczność była podobna, ale eradykacja bakterii była wyższa przy dawce 20 mg/kg/dobę.

Dzieci i młodzież

Na podstawie oceny badań przeprowadzonych u dzieci nie zaleca się stosowania azytromycyny w leczeniu malarii, ani w monoterapii, ani w skojarzeniu z chlorochiną lub lekami opartymi na artemizynie, ponieważ nie ustalono, czy wykazuje ona nie mniejszą skuteczność (ang. *non-inferiority*) w stosunku do leków przeciwmalarycznych zalecanych w leczeniu niepowikłanej malarii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dostępność biologiczna azytromycyny po podaniu doustnym wynosi około 37%. Największe stężenie w osoczu osiągane jest po upływie 2 do 3 godzin (C_{max} po doustnym podaniu jednorazowej dawki 500 mg wynosiło około 0,4 mg/L).

Dystrybucja

Azytromycyna dociera do struktur całego organizmu. Wyniki badań kinetycznych wskazują, że stężenie azytromycyny w tkankach jest znacznie większe niż w osoczu (do 50-krotnie większe niż maksymalne stężenie w osoczu), co wskazuje na jej silne wiązanie z tkankami (objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 31 L/kg). Po podaniu pojedynczej dawki 500 mg średnie maksymalne obserwowane stężenie w surowicy (C_{max}) wynosi około 0,4 mg/mL w 2-3 godziny po podaniu. W zalecanych dawkach nie dochodzi do kumulacji w surowicy. Kumulacja następuje w tkankach, gdzie stężenia są znacznie większe niż w surowicy. Trzy dni po podaniu 500 mg w pojedynczej dawce lub w dawkach podzielonych, w płucach, gruczole krokowym, migdałkach i surowicy stwierdzono stężenia wynoszące odpowiednio 1,3-4,8 mg/g, 0,6-2,3 mg/g, 2,0-2,8 mg/g i 0-0,3 mg/mL. Średnie szczytowe stężenia mierzone w leukocytach obwodowych, tam gdzie zakażenie wywołane przez MAC było aktywne, wynosiły 140 µg/mL. Stężenie utrzymywało się powyżej 32 µg/mL przez około 60 godzin po pojedynczym podaniu doustnym dawki 1200 mg.

Stężenia te są wyższe niż wartość MRC90 najbardziej powszechnych patogenów.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* stwierdzono, że azytromycyna gromadzi się w fagocytach i jej uwalnianie jest pobudzone przez proces aktywnej fagocytozy. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że proces ten przyczyniał się prawdopodobnie do kumulacji azytromycyny w tkankach.

W surowicy wiązanie azytromycyny z białkami jest zmienne i zależy od stężenia w surowicy – od 52% (stężenie 0,005 mg/L) do 18% (stężenie 0,5 mg/L).

Eliminacja

Okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji jest ściśle związany z okresem półtrwania w tkankach, wynoszącym od 2 do 4 dni. Około 12% podanej dożylnie dawki wydziela się w moczu w postaci niezmienionej w ciągu 3 dni; większość w ciągu pierwszych 24 godzin. Wydzielanie z żółcią, głównie w postaci niezmienionej, jest główną drogą eliminacji azytromycyny z organizmu.

Zidentyfikowane metabolity (powstające w procesie N- i O-demetylacji, przez hydroksylację pierścienia deozaminowego i aglikonowego oraz połączenie z koniugatem kładynozy) nie wykazują działania mikrobiologicznego.

Po 5 dniach podawania azytromycyny stwierdzano nieznacznie większe (29%) wartości AUC u ochotników w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) niż u młodszych ochotników (poniżej 45 lat). Różnice te nie są klinicznie istotne, dlatego nie zaleca się modyfikacji dawki.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Niewydolność nerek

Po podaniu azytromycyny w jednorazowej dawce doustnej 1 g średnia wartość C_{max} i AUC_{0-120} zwiększały się, odpowiednio, o 5,1% oraz 4,2% u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego od 10 do 80 ml/min) w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego >80 ml/min). U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek średnie wartości C_{max} i AUC_{0-120} zwiększały się, odpowiednio, o 61% i 35% w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie stwierdzono istotnych zmian farmakokinetyki azytromycyny w surowicy w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Zwiększona zawartość azytromycyny w moczu tych pacjentów stanowi prawdopodobnie wyrównanie zmniejszonego klirensu wątrobowego.

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka azytromycyny u mężczyzn w podeszłym wieku była zbliżona do stwierdzonej u młodych dorosłych, jednak u kobiet w podeszłym wieku, mimo obserwowanych większych stężeń maksymalnych (o 30 do 50%), nie występowała znacząca kumulacja leku.

Niemowlęta, dzieci młodsze i starsze oraz młodzież

Farmakokinetykę azytromycyny w postaci kapsułek, granulatu lub zawiesiny badano u dzieci w wieku od 4 miesięcy do 15 lat. Po podaniu azytromycyny w dawce 10 mg/kg mc. w pierwszym dniu, a następnie w dawce 5 mg/kg mc. od 2. do 5. dnia, wartości C_{max} (224 µg/l u dzieci w wieku od 7,2 miesięcy do 5 lat oraz 383 µg/l u dzieci w wieku od 6 do 15 lat) były nieznacznie mniejsze niż stwierdzane u dorosłych. Wartość $t_{1/2}$ (36 godzin) u starszych dzieci mieściła się w zakresie wartości spodziewanych u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach, którym azytromycynę podawano w dużych dawkach, substancja czynna osiągała stężenia 40-krotnie większe od stężeń uzyskiwanych w praktyce klinicznej. Stwierdzono, że azytromycyna powoduje przemijającą fosfolipidozę, na ogół bez zauważalnych objawów toksyczności. Brak dowodów, że ma to znaczenie podczas stosowania azytromycyny u ludzi.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny działania rakotwórczego.

Działanie mutagenne

Azytromycyna nie wykazywała działania mutagennego w standardowych testach laboratoryjnych: teście chłoniaka u myszy, teście działania klastogennego w limfocytach ludzkich oraz w komórkach szpiku kostnego u myszy.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach embriotoksyczności u myszy i szczurów nie stwierdzono działania teratogennego.

U szczurów, którym podawano azytromycynę w dawce 100 do 200 mg/kg mc. na dobę stwierdzano niewielkie opóźnienie kostnienia u płodów oraz zwiększenie masy ciała u matek. U szczurów, w 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

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia żelowana

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Sodu laurylosiarczan

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Laktoza jednowodna

Makrogol 4000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez szczególnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki pakowane są w blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium lub butelki z HDPE i umieszczane w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12147

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.03.2006 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8.06.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.12.2024 r.