

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AZIMYCIN 125 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletki powlekana zawiera 125 mg azytromycyny (*Azithromycinum*) w postaci dwuwodnej.

Substancje pomocnicze, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe lub kremowe, owalne tabletki, obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania:

Preparat Azimycin jest stosowany w niżej podanych zakażeniach wywoływanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę (patrz punkt 5.1):

- zakażenia dolnych dróg oddechowych, jak np. bakteryjne zapalenie oskrzeli, śródmiąższowe i odoskrzelowe zapalenie płuc;
- zakażenia górnych dróg oddechowych, jak np. zapalenie gardła, zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie zatok (patrz punkt 4.4);
- ostre zapalenie ucha środkowego;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich, jak np. rumień wędrujący (pierwszy objaw boreliozy z Lyme), róża, liszajec, wtórne ropne zapalenie skóry.

Uwaga! Przed rozpoczęciem leczenia azytromycyną należy przeprowadzić badanie lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju.

Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana leku.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dzieci (od 6 m.ż. do 45 kg masy ciała)

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

Dla dzieci, które nie mogą połknąć tabletki zaleca się podawanie azytromycyny w postaci zawiesiny.

W razie konieczności przyjęcia większej dawki (np. dorośli) dostępne są również tabletki o większej zawartości substancji czynnej: 250 mg i 500 mg.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Azytromycyna tylko w niewielkiej ilości wydalana jest przez nerki, dlatego u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 40 do 80 ml/min) zmiana dawkowania nie jest konieczna. Brak danych dotyczących stosowania azytromycyny u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <40 ml/min), dlatego w takich przypadkach zaleca się zachowanie ostrożności.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Azytromycyna jest metabolizowana głównie w wątrobie i wydalana z żółcią. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania azytromycyny u pacjentów z niewydolnością wątroby, dlatego podczas leczenia pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością wątroby należy zachować ostrożność, a w razie wystąpienia ciężkich zaburzeń czynności wątroby należy przerwać leczenie azytromycyną.

Pacjentom z ciężką niewydolnością wątroby nie zaleca się podawania azytromycyny.

Sposób podawania

Azytromycynę należy stosować raz na dobę.

Preparat Azimycin może być podawany wraz posiłkiem lub bez. Jednak pacjenci, u których podczas leczenia azytromycyną pojawiają się dolegliwości żołądkowe powinni przyjmować lek podczas jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na azytromycynę lub inne makrolidy, lub którykolwiek składnik preparatu.

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 alergeny. Jeśli w związku z podawaniem azytromycyny wystąpi reakcja nadwrażliwości, preparat 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 leczenia objawowego.
- Azytromycynę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub otrzymujących jednocześnie leki mogące działać hepatotoksycznie (patrz punkt 4.2).
- 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. Dlatego nie należy stosować azytromycyny u pacjentów:
 - z wrodzonym lub potwierdzonym nabytym wydłużeniem odstępu QT;
 - przyjmujących inne preparaty, które wydłużają odstęp QT, jak np. leki przeciwwarytmiczne należące do klasy I A 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 pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia gardła i zapalenia migdałków wywołanych przez *Streptococcus pyogenes*. W leczeniu tych zakażeń oraz w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej należy, jako leczenie pierwszego wyboru, stosować penicyliny.
- Tak jak w przypadku innych antybiotyków, podczas stosowania azytromycyny może wystąpić nadmierny rozwój niewrażliwych na antybiotyk drobnoustrojów. W przypadku pojawienia się symptomów wskazujących na rozwój np. grzybicy, należy odstawić antybiotyk i wdrożyć odpowiednie leczenie.

- Azytromycyna, podobnie jak inne antybiotyki o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego (np. makrolidy, penicyliny półsyntetyczne, cefalosporyny), może niekiedy wywoływać rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Zaburzenia prawidłowej flory bakteryjnej w jelitach umożliwia namnożenie pałeczki *Clostridium difficile*, której toksyny wywołują objawy kliniczne rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Dlatego pacjenci, u których biegunka wystąpiła podczas stosowania antybiotyku lub wkrótce po jego odstawieniu powinni zwrócić się do lekarza. W przypadku stwierdzenia rzekomobłoniastego zapalenia jelit konieczne jest niezwłoczne przerwanie podawania azytromycyny i zastosowanie odpowiedniego leczenia. W lżejszych przypadkach wystarcza zwykle odstawienie leku, w cięższych podaje się doustnie metronidazol lub wankomycynę. Przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit lub innych działających zapierająco.
- Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku u dzieci do 6 miesiąca życia nie zostało określone.
- 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.
- 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 lekami i inne rodzaje interakcji

Substancje zobojętniające kwas żołądkowy. Jednoczesne podawanie azytromycyny z substancjami zobojętniającymi kwasy (np. sole glinu i magnezu, cymetydyna) zmniejsza stężenie azytromycyny w surowicy. W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania tych leków, azytromycynę należy podać co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po przyjęciu leków zobojętniających.

Karbamazepina. W badaniach interakcji farmakokinetycznej u zdrowych ochotników nie stwierdzono istotnego wpływu azytromycyny na stężenie w surowicy krwi karbamazepiny lub jej aktywnego metabolitu.

Cymetydyna. Cymetydyna podana 2 godziny przed azytromycyną nie miała wpływu na jej farmakokinetykę.

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

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 stwierdzono 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 dotyczących jednoczesnego stosowania azytromycyny z astemizolem, triazolamem, midazolamem lub alfentanylem.

Podczas jednoczesnego stosowania tych leków z azytromycyną należy zachować ostrożność, ponieważ gdy stosowano je w skojarzeniu z innymi makrolidami obserwowano ich silniejsze działanie.

4.6 Ciąża lub laktacja

Azytromycyna podawana doustnie szczurom i myszom, w dawkach około 2 razy wyższych od przeciętnych dawek stosowanych u ludzi nie powodowała uszkodzeń płodu badanych zwierząt. Jednak z uwagi na brak odpowiednio liczebnych, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych, azytromycynę można podawać kobietom w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

Azytromycyna jest z reguły dobrze tolerowana, a pojawiające się działania niepożądane są najczęściej lekkie lub umiarkowane i ustępują po odstawieniu leku.

Działania niepożądane produktu leczniczego można sklasyfikować jako występujące:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$).

- **Zaburzenia serca:**

rzadko: kołatanie serca, zaburzenia rytmu (w tym tachykardia komorowa). Istnieje potencjalne ryzyko wydłużenia odstępu QT i *torsade de pointes*, szczególnie u pacjentów z chorobami serca (patrz punkt 4.4).

- **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:**

rzadko: przemijające zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi.

- **Zaburzenia układu nerwowego:**

niezbyt często: ból głowy, zawroty głowy, drgawki, senność, zaburzenia węchu i (lub) smaku;

rzadko: parestezje, omdlenie, bezsenność, nadmierna ruchliwość.

- **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. Zaburzenia te są najczęściej przemijające.

- **Zaburzenia żołądka i jelit:**

często: nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha;

niezbyt często: luźne stolce, wzdęcia, brak apetytu, zaburzenia trawienia, wzdęcia;

rzadko: rzekomobłoniaste zapalenie jelit, zaparcia, zapalenie języka, zapalenie trzustki.

- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:**

rzadko: śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek.

- **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:**

rzadko: podczas przedłużonego lub powtórnego leczenia antybiotykiem może dojść do nadkażenia niewrażliwymi na lek bakteriami lub grzybami;

niezbyt często: zapalenie pochwy.

- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:**

rzadko: osłabienie, zmęczenie, złe samopoczucie.

- **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:**

niezbyt często: bóle stawów.

- **Reakcje uczuleniowe**

W razie wystąpienia którejś z niżej przedstawionych reakcji uczuleniowych należy natychmiast odstawić lek.

Zaburzenia układu immunologicznego:

rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny (w niektórych przypadkach zagrażający życiu).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

niezbyt często: wysypki, świąd, pokrzywka;

rzadko: rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

- **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:**

rzadko: niewielkie podwyższenie aktywności aminotransferazy, zapalenie wątroby, żółtaczkę cholestatyczną, martwica wątroby i niewydolność wątroby, które w skrajnych przypadkach prowadziły do zgonu.

- **Zaburzenia psychiczne:**

rzadko: agresywne zachowanie, pobudzenie, nerwowość, depersonalizacja.

4.9 Przedawkowanie

Objawami przedawkowania azytromycyny, tak jak i w przypadku innych makrolidów, są zaburzenia słuchu oraz nasilone objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka).

W przypadku przedawkowania należy natychmiast odstawić lek i zastosować leczenie objawowe oraz monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie krwi).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego,
antybiotyki makrolidowe

Kod ATC: J 01 FA 10

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.

Zakres działania przeciwbakteryjnego azytromycyny poniżej:

Zwykle wrażliwe gatunki

Gram-dodatnie bakterie tlenowe

Staphylococcus aureus wrażliwe na metycylinę

Streptococcus pneumoniae wrażliwe na penicylinę

Streptococcus pyogenes (grupa A)

Gram-ujemne bakterie tlenowe

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Legionella pneumophila

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Bakterie beztlenowe

Clostridium perfringens

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

Porphyromonas spp.

Inne drobnoustroje

Borrelia burgdorferi

Chlamydia trachomatis

Gatunki, u których może wystąpić oporność nabyta

Gram-dodatnie bakterie tlenowe

Streptococcus pneumoniae średnio wrażliwe i odporne na penicylinę

Drobnoustroje, u których oporność jest wrodzona

Gram-dodatnie bakterie tlenowe

Enterococcus faecalis

*Staphylococcus spp. MRSA, MRSE**

Bakterie beztlenowe

Grupa *Bacteroides fragilis*

* gronkowce odporne na metycylinę powszechnie wykazują oporność nabytą na makrolidy i zostały tu umieszczone, gdyż rzadko wykazują wrażliwość na azytromycynę

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Azytromycyna po doustnym podaniu wchłania się w 37%.

Maksymalne stężenie azytromycyny w osoczu po doustnym podaniu pojedynczej dawki występuje po około 2 do 3 godzin.

Stężenie antybiotyku w tkankach i wewnątrzkomórkowe jest około 100 razy większe od stężenia w surowicy. Azytromycyna jest wychwytywana i gromadzona w wysokich stężeniach w komórkach (neutrofilach, monocytach, makrofagach pęcherzykowych i fibroblastach). W dystrybucji antybiotyku do miejsca zakażenia ważną rolę pełnią neutrofile. Wysokie stężenie wewnątrzkomórkowe azytromycyny nie zaburza ich działania.

Okres eliminacji azytromycyny z tkanek wynosi 56 do 76 godzin. Przy zalecanym dawkowaniu przez okres 5 dni stężenie terapeutyczne antybiotyku w tkankach utrzymuje się przez co najmniej 5 dni po zakończeniu leczenia.

Stopień wiązania azytromycyny z białkami surowicy krwi zależy od stężenia antybiotyku w surowicy. Przy stężeniu 0,02 $\mu\text{g/ml}$ wynosi 51%, a przy stężeniu 2 $\mu\text{g/ml}$ - 7%.

Azytromycyna przenika do płynu otrzewnowego, wątroby, żółci, moczu, gruczołu krokowego, wydzieliny drzewa oskrzelowego, opłucnej i płynu stawowego. Przenika również do ośrodkowego układu nerwowego, ale w płynie mózgowo-rdzeniowym nie osiąga stężeń terapeutycznych.

Azytromycyna wydalana jest w postaci niezmienionej głównie z żółcią w kale i tylko w około 6% z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach, w których azytromycynę stosowano 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*.

Teratogenność

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:

Skrobia kukurydziana przeżelowana

Powidon

Celuloza mikrokryształiczna typ 101

Celuloza mikrokryształiczna 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 przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

6 tabletek powlekanych w blistrze z folii PCV i folii aluminiowej.

Blister pakowany jest wraz z ulotką w tekturowe pudełko.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak specjalnych zaleceń oprócz opisanych w punkcie 4.2. „Dawkowanie i sposób podawania”.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfar” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

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

10343

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

07.04.2004 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-08-07

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Leków, Chemii i Farmacji
ul. Chałubińskiego 15
01-582 Warszawa