

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprawdzono
pod względem merytorycznym

ZU11 -06- 0 9

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aziteva, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Bładoniebieska, podłużna, dwuwypukła tabletkę powlekana z napisem AI 500 po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Azytromycyna jest wskazana w następujących zakażeniach bakteryjnych, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę (patrz punkt 4.4 i 5.1):

- zakażenia dolnych dróg oddechowych: zapalenie oskrzeli i lekkie do umiarkowanie ciężkiego, pozaszpitalne zapalenie płuc;
- zakażenia górnych dróg oddechowych: zapalenie zatok i zapalenie gardła lub migdałków;
- ostre zapalenie ucha środkowego;
- lekkie do umiarkowanie ciężkiego zakażenia skóry i tkanek miękkich, np. zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej, róża;
- niepowikłane zapalenie cewki moczowej i błony śluzowej szyjki macicy, wywołane przez *Chlamydia trachomatis*.

Należy brać pod uwagę oficjalne wytyczne, dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

Azytromycyna nie jest lekiem pierwszego wyboru w empirycznym leczeniu zakażeń na terenach, gdzie występowanie oporności wyizolowanych szczepów wynosi co najmniej 10% (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletkę azytromycyny należy przyjmować w pojedynczej dawce dobowej. Tabletkę można zażywać niezależnie od posiłku. Czas leczenia każdego z zakażeń podano poniżej.

Dzieci i młodzież o masie ciała większej niż 45 kg, dorośli i pacjenci w podeszłym wieku

Całkowita dawka azytromycyny wynosi 1500 mg i jest podzielona na 3 dni (500 mg raz na dobę). Alternatywnie można tę samą dawkę całkowitą podawać przez 5 dni (500 mg w jednej dawce pierwszego dnia, a następnie po 250 mg raz na dobę).

W leczeniu niepowikłanych zakażeń cewki moczowej i błony śluzowej szyjki macicy wywołanych przez *Chlamydia trachomatis* podaje się doustnie jednorazowo dawkę 1000 mg.

W leczeniu zapalenia zatok lek przeznaczony jest dla dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 16 lat.

Dzieci i młodzież o masie ciała mniejszej niż 45 kg

U tych pacjentów nie zaleca się stosowania produktu w postaci tabletek. Można stosować azytromycynę w innej postaci, np. zawiesiny.

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikacji dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (A lub B wg klasyfikacji Child-Pugh) (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na azytromycynę, erytromycynę, którykolwiek z antybiotyków makrolidowych lub ketolidowych, lub jakąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje alergiczne

Rzadko opisywano, że azytromycyna powodowała ciężkie reakcje alergiczne (rzadko zakończone zgonem), takie jak obrzęk naczynioruchowy i anafilaksja. Niektóre z tych reakcji powodowały nawrót objawów i konieczny był dłuższy okres obserwacji i leczenia.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR od 10 do 80 ml/min). Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 10 ml/min), ponieważ narażenie organizmu na azytromycynę może być zwiększone (obserwowano 33% zwiększenie) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ azytromycyna jest metabolizowana w wątrobie i wydalana z żółcią, należy ją stosować z ostrożnością u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą wątroby. Podczas stosowania azytromycyny odnotowano przypadki piorunującego zapalenia wątroby, mogącego prowadzić do zagrażającej życiu niewydolności wątroby (patrz punkt 4.8). U niektórych pacjentów choroba wątroby mogła występować uprzednio, bądź też mogli oni przyjmować inne produkty lecznicze działające hepatotoksycznie.

Jeśli pojawiają się przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzenia czynności wątroby, takie jak szybko postępująca astenia 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.

Alkaloidy sporyszu i azytromycyna

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

Wydłużenie odstępu QT

Podczas leczenia innymi makrolidami opisywano wydłużenie czasu repolaryzacji serca oraz odstępu QT, wiążące się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca, w tym częstoskurczu *torsade de pointes*. Nie można całkowicie wykluczyć podobnego działania azytromycyny u pacjentów z podwyższonym ryzykiem wydłużenia repolaryzacji serca (patrz punkt 4.8). Dlatego:

- nie należy stosować azytromycyny u pacjentów z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT;
- nie należy stosować azytromycyny jednocześnie z innymi substancjami czynnymi, które powodują wydłużenie odstępu QT, jak leki przeciwarrytmiczne klasy IA oraz III, cyzapryd i terfenadyna (patrz punkt 4.5);
- nie należy stosować azytromycyny u pacjentów z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza hipokaliemią lub hipomagnezemią;
- nie należy stosować azytromycyny u pacjentów ze znaczącą klinicznie bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością serca.

Przed zastosowaniem azytromycyny należy wziąć pod uwagę następujące czynniki:

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

W obszarach o wysokiej częstości występowania oporności na erytromycynę należy wziąć pod uwagę zmianę profilu wrażliwości drobnoustrojów na azytromycynę oraz inne antybiotyki.

Podobnie jak w przypadku innych makrolidów, w niektórych krajach Europy notowano wysoki stopień oporności *Streptococcus pneumoniae* (>30%) na azytromycynę (patrz punkt 5.1). Należy to wziąć pod uwagę podczas leczenia zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*.

Staphylococcus aureus, będący głównym czynnikiem wywołującym zakażenia tkanek miękkich, jest często oporny na azytromycynę. Dlatego badanie wrażliwości uważa się za warunek konieczny do rozpoczęcia leczenia azytromycyną zakażeń tkanek miękkich.

Zapalenie gardła, zapalenie migdałków

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 penicylina.

Zapalenie zatok

Często azytromycyna nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia zatok.

Ostre zapalenie ucha środkowego

Często azytromycyna nie jest lekiem z wyboru w leczeniu zapalenia ucha środkowego.

Zakażenia ran pooparzeniowych

Azytromycyna nie jest wskazana do leczenia zakażonych ran pooparzeniowych.

Choroby przenoszone drogą płciową

Podczas leczenia chorób przenoszonych drogą płciową należy upewnić się, że nie ma jednocześnie zakażenia drobnoustrojami *T. pallidum*.

Nadkażenia

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

Zaburzenia neurologiczne lub choroby psychiczne

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

Miastenia

Odnotowano zaostrzenie objawów miastenii i pojawienie się zespołu miastenii u pacjentów otrzymujących azytromycynę (patrz punkt 4.8).

*Biegunka wywołana bakterią *Clostridium difficile**

Notowano występowanie biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile* associated diarrhoea) podczas stosowania prawie wszystkich produktów przeciwbakteryjnych, w tym azytromycyny. Powikłanie to może przebiegać od lekkiej biegunki do zapalenia jelita grubego zakończonego zgonem. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych powoduje zmiany prawidłowej flory jelita grubego co prowadzi do nadmiernego rozwoju *C. difficile*.

Bakterie te wytwarzają toksyny A i B, które przyczyniają się do rozwoju CDAD. Szczepy *C. difficile* wytwarzające toksyny powodują zwiększenie chorobowości i umieralności, ponieważ zakażenia tymi bakteriami mogą być odporne na leczenie przeciwbakteryjne i może być konieczne wycięcie okrężnicy. Możliwość wystąpienia CDAD należy rozważyć u każdego pacjenta, u którego po zastosowaniu antybiotyku wystąpiła biegunka. Konieczne jest dokładne zebranie wywiadu chorobowego, gdyż notowano występowanie CDAD po upływie ponad dwóch miesięcy od podania produktów przeciwbakteryjnych. Jeśli wystąpi rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego spowodowane azytromycyną, przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit.

Stosowanie długotrwałe

Brak doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego stosowania azytromycyny w wyżej wymienionych wskazaniach. W przypadku szybko nawracających zakażeń, należy rozważyć terapię innym antybiotykiem.

Bezpieczeństwo i skuteczność azytromycyny w zapobieganiu lub leczeniu zakażeń kompleksem *Mycobacterium avium* (MAC, ang. *Mycobacterium avium* complex) u dzieci nie zostały ustalone.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki zubożniające

W badaniach farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania leków zubożniających i azytromycyny nie zaobserwowano wpływu na całkowitą biodostępność azytromycyny, chociaż maksymalne stężenie w surowicy było zmniejszone o 25%. Azytromycynę należy stosować co najmniej 1 godzinę przed podaniem lub 2 godziny po podaniu leków zubożniających.

Cetyryzyna

U zdrowych ochotników jednoczesne podczas podawania przez 5 dni azytromycyny i cetyryzyny w dawce 20 mg, nie wykazano w stanie stacjonarnym interakcji farmakokinetycznych ani istotnych zmian w odstępie QT.

Digoksylna

Opisywano, że u niektórych pacjentów pewne antybiotyki makrolidowe zaburzają metabolizm digoksylny w jelitach. Dlatego u pacjentów leczonych jednocześnie związkami azalidowymi pokrewnymi z azytromycyną i digoksylną należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia stężenia digoksylny.

Zydowudyna

Podanie azytromycyny w jednorazowej dawce 1000 mg lub we dawkach wielokrotnych 1200 mg lub 600 mg, miało jedynie słaby wpływ na farmakokinetykę zydowudyny, jej glukuronowego metabolitu w osoczu i na wydzielenie nerkowe. Jednakże podawanie azytromycyny powodowało zwiększenie stężenia fofsorylowanej zydowudyny, klinicznie czynnego metabolitu, w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest jasne, niemniej jednak może być korzystne dla pacjentów.

Dydanozyna (dideoksyinozyna)

Dobowa dawka 1200 mg azytromycyny, podawana jednocześnie z dydanozyną w dawce 400 mg na dobę 6 ochotnikom z dodatnim mianem HIV, w porównaniu do placebo nie wywierała wpływu na farmakokinetykę dydanozyny w stanie stacjonarnym.

Azytromycyna nie wchodzi w reakcje poprzez układ wątrobowy cytochromu P450. Uważa się, że nie wchodzi ona w interakcje farmakokinetyczne obserwowane dla erytromycyny czy innych antybiotyków makrolidowych. Indukcja lub inaktywacja wątrobowego cytochromu P450 poprzez kompleks metabolitów cytochromu nie zachodzi z azytromycyną.

Sporysz

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

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

Atorwastatyna

Jednoczesne podawanie atorwastatyny (w dawce 10 mg na dobę) i azytromycyny (w dawce 500 mg na dobę) nie prowadziło do zmiany stężenia atorwastatyny w osoczu (na podstawie próby zahamowania reduktazy HMG-CoA).

Karbamazepina

W badaniu interakcji farmakokinetycznych u zdrowych ochotników nie obserwowano żadnego istotnego wpływu na stężenie karbamazepiny lub jej aktywnego metabolitu w osoczu podczas jednoczesnego stosowania azytromycyny.

Cymetydyna

W badaniu farmakokinetycznym oceniano wpływ pojedynczej dawki cymetydyny na farmakokinetykę azytromycyny. Nie obserwowano żadnych odchyłeń parametrów farmakokinetycznych azytromycyny, jeśli cymetydynę podano 2 godziny przed podaniem azytromycyny.

Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny

W badaniu interakcji farmakokinetycznych podawanie azytromycyny nie powodowało zmiany działania przeciwzakrzepowego warfaryny zastosowanej w pojedynczej dawce 15 mg u zdrowych ochotników. Po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano przypadki nasilenia działania przeciwzakrzepowego po jednoczesnym podaniu azytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryny. Chociaż nie ustalono związku przyczynowego tego

zjawiska, należy zwrócić uwagę na właściwą częstość kontrolnych oznaczeń czasu protrombinowego podczas stosowania azytromycyny u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny.

Cyklosporyna

W badaniu farmakokinetycznym zdrowych ochotników, którym podawano doustnie azytromycynę w dawce 500 mg/dobę przez 3 dni, a następnie cyklosporynę w pojedynczej dawce doustnej 10 mg/kg mc., stwierdzono istotne zwiększenie C_{max} i AUC_{0-5} cyklosporyny. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie azytromycyny i cyklosporyny, należy monitorować stężenia cyklosporyny i odpowiednio modyfikować jej dawkowanie.

Efawirenz

Jednoczesne podawanie azytromycyny w pojedynczej dawce 600 mg i efawirenz w dawce 400 mg na dobę przez 7 dni nie spowodowało istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.

Flukonazol

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 1200 mg azytromycyny nie wpłynęło na parametry farmakokinetyczne pojedynczej dawki 800 mg flukonazolu. Całkowite narażenie na działanie azytromycyny i jej okres półtrwania nie zmieniły się podczas jednoczesnego podawania flukonazolu. Jednakże obserwowano nie mające znaczenia klinicznego zmniejszenie (18%) wartości C_{max} azytromycyny.

Indynawir

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 1200 mg azytromycyny nie wywierało istotnego statystycznie wpływu na parametry farmakokinetyczne indynawiru podawanego w dawce 800 mg trzy razy na dobę przez 5 dni.

Metyloprednizolon

W badaniach interakcji farmakokinetycznych u zdrowych ochotników azytromycyna nie wykazała istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne metyloprednizolonu.

Midazolam

U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie azytromycyny w dawce 500 mg/dobę przez 3 dni nie wywarło istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne midazolamu podawanego w pojedynczej dawce 15 mg.

Nelfinawir

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 1200 mg azytromycyny i nelfawiru (750 mg trzy razy na dobę) prowadzi do zwiększenia stężenia azytromycyny w osoczu w stanie stacjonarnym. Nie stwierdzono istotnych klinicznie działań niepożądanych i nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Ryfabutyna

Jednoczesne stosowanie azytromycyny i ryfabutyny nie miało wpływu na stężenia w osoczu żadnej z tych substancji czynnych.

U osób, u których zastosowano jednoczesne leczenie azytromycyną i ryfabutyną, obserwowano neutropenię. Choć występowanie neutropenii było związane ze stosowaniem ryfabutyny, nie potwierdzono związku przyczynowego z jednoczesnym stosowaniem obu produktów (patrz punkt 4.8).

Sildenafil

U zdrowych ochotników płci męskiej nie stwierdzono wpływu azytromycyny (stosowanej w dawce 500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC i C_{max} sildenafilu lub jego głównego krążącego metabolitu.

Terfenadyna

Badania farmakokinetyczne wykazały, że nie występują interakcje pomiędzy azytromycyną i terfenadyną. Rzadko zgłaszano przypadki, gdy nie można było całkowicie wykluczyć takich interakcji; niemniej jednak nie było pewne, że takie interakcje wystąpiły.

Należy zachować ostrożność stosując azytromycynę jednocześnie z terfenadyną.

Teofilina

Nie ma dowodów na występowanie klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego podawania azytromycyny i teofiliny zdrowym ochotnikom.

Triazolam

W badaniu z udziałem 14 zdrowych ochotników jednoczesne podawanie azytromycyny w dawce 500 mg w 1. dniu i 250 mg w 2. dniu oraz triazolamu w dawce 0,125 mg w 2. dniu nie wywarło istotnego wpływu na którykolwiek z parametrów farmakokinetycznych triazolamu, w porównaniu do triazolamu podawanego z placebo.

Trimetoprym i sulfametoksazol

Jednoczesne stosowanie trimetoprymu i sulfametoksazolu (w dawce 160 mg i 800 mg) przez 7 dni wraz z azytromycyną w dawce 1200 mg w 7. dniu nie miało wpływu na jej maksymalne stężenia, całkowite narażenie na działanie leku i wydalanie nerkowe trimetoprymu ani sulfametoksazolu. Stężenia azytromycyny w osoczu były porównywalne z obserwowanymi w innych badaniach.

Cyzapryd

Cyzapryd jest metabolizowany w wątrobie przez enzym CYP3A4. Ponieważ makrolidy hamują ten enzym, jednoczesne stosowanie cyzaprydu może powodować wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu i *torsade de pointes*.

Astemizol, triazolam, midazolam, alfentanyl

Brak danych dotyczących interakcji z astemizolem i alfentanylem. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków i azytromycyny, ponieważ opisano nasilenie działania tych substancji podczas jednoczesnego stosowania antybiotyku makrolidowego - erytromycyny.

Substancje wydłużające odstęp QT

Nie należy stosować azytromycyny jednocześnie z innymi substancjami czynnymi, wydłużającymi odstęp QT (patrz punkt 4.4).

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Badania wpływu azytromycyny na reprodukcję u zwierząt przeprowadzono z użyciem dawek sięgających poziomu umiarkowanie toksycznego dla matki. W tych badaniach nie stwierdzono objawów niekorzystnego wpływu azytromycyny na płód. Nie przeprowadzono jednak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Na podstawie badań nad wpływem na reprodukcję u zwierząt nie zawsze można przewidzieć reakcje u ludzi, więc azytromycynę można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących przenikania leku do mleka matki. Ponieważ wiele leków przenika do mleka matki, azytromycyny nie należy stosować u kobiet karmiących piersią, chyba że lekarz uzna, że potencjalna korzyść uzasadnia ryzyko istniejące dla dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu azytromycyny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże podczas wykonywania tych czynności należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia takich działań niepożądanych, jak zawroty głowy i drgawki.

4.8 Działania niepożądane

Około 13% pacjentów zakwalifikowanych do badań klinicznych zgłaszało działania niepożądane, najczęściej zaburzenia żołądka i jelit.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100, < 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000, < 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			kandydoza jamy ustnej, zakażenia pochwy		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby eozynofili, zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w we krwi	leukopenia, neutropenia		trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego			obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość		reakcja anafilaktyczna (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia psychiczne			nerwowość	pobudzenie, depersonalizacja, możliwość wystąpienia delirium u pacjentów w podeszłym wieku	agresja, niepokój
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, ból głowy, parestezje, zaburzenia smaku	niedoczulica, senność, bezsenność		omdlenie, drgawki, nadmierna aktywność psychoruchowa, brak węchu, zaburzenia węchu, brak smaku, miastenia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia			
Zaburzenia ucha i błędnika		głuchota	zaburzenia słuchu, szumy uszne	zawroty głowy	
Zaburzenia serca			kołatanie serca		torsade de pointes, zaburzenia rytmu serca, w tym tachykardia komorowa

<i>Klasyfikacja układów i narządów</i>	<i>Bardzo często</i> ≥1/10	<i>Często</i> ≥1/100, <1/10	<i>Niezbyt często</i> ≥1/1000, <1/100	<i>Rzadko</i> ≥1/10 000, <1/1000	<i>Częstość nieznana</i>
					(patrz punkt 4.4), wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>					niedociśnienie
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	biegunka, ból brzucha, nudności, wzdęcia	wymioty, niestrawność, jadłowstręt	zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcie, luźne stolce	przebarwienia zębów	odbarwienie języka, zapalenie trzustki, rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	zaburzenia czynności wątroby	niewydolność wątroby rzadko prowadząca do śmierci, (patrz punkt 4.4), piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby, żółtaczkacholestatyczna
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		wysypka, świąd	zespół Stevensa-Johnsona, nadwrażliwość na światło, pokrzywka		martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		ból stawów			
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi		śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek
<i>Zaburzenia układu</i>			zapalenie pochwy		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100, <1/10	Niezbyt często ≥1/1000, <1/100	Rzadko ≥1/10 000, <1/1000	Częstość nieznana
rozrodczego i piersi					
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie	ból w klatce piersiowej, obrzęk, złe, samopoczucie, osłabienie		ból
Badania diagnostyczne			nieprawidłowe stężenie potasu we krwi		

4.9 Przedawkowanie

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

Objawy

Typowe objawy przedawkowania antybiotyków makrolidowych to: przemijająca utrata słuchu, ciężkie nudności, wymioty i biegunka.

Leczenie

W razie przedawkowania zaleca się podanie węgla lecniczego i ogólne leczenie objawowe oraz, jeśli konieczne, działania podtrzymujące czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego; makrolidy.
Kod ATC: J01FA10

Azytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym, należącym do grupy azalidów.

Cząsteczka jest utworzona przez włączenie atomu azotu do pierścienia laktonowego erytromycyny A. Nazwa chemiczna azytromycyny brzmi 9-deoksy-9a-aza-9a-metylo-9a-homo-erytromycyna A. Masa cząsteczkowa wynosi 749,0.

Mechanizm działania

Mechanizm działania azytromycyny polega na zahamowaniu syntezy białka bakteryjnego, poprzez wiązanie z podjednostką 50 S rybosomu i w ten sposób zahamowanie translacji łańcucha peptydowego.

Oporność krzyżowa

Na ogół oporność różnych szczepów bakterii na antybiotyki makrolidowe występuje w trzech mechanizmach, związanych ze zmianą miejsca docelowego, modyfikacją antybiotyku lub zmianą jego transportu (poprzez wypływ zwrotny). Wypływ zwrotny u paciorkowców jest warunkowany przez geny *mef* i powoduje powstawanie wybiórczej oporności na makrolidy (fenotyp M). Celowana modyfikacja jest kontrolowana przez metylazy zakodowane w genach *erm*.

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

Jest bardziej prawdopodobne, że na azytromycynę będą wrażliwe szczepy *S. pneumoniae* wrażliwe na penicylinę niż szczepy *S. pneumoniae* odporne na penicylinę. Jest mniej prawdopodobne, że na azytromycynę będą wrażliwe szczepy *S. aureus* odporne na metycylinę (MSRA) niż szczepy *S. aureus* wrażliwe na metycylinę (MSSA).

Powstawanie znaczącej oporności w modelach zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* występuje, jeśli wartości MIC dla drobnoustrojów *S. pyogenes*, *H. influenzae* i *Enterobacteriaceae* są ≤ 1 -krotnego wzrostu rozcieńczenia, po 9-krotnym, subletalnym pasażowaniu substancji czynnej i 3-krotnym rozcieńczeniu dla drobnoustrojów *S. aureus*. Powstawanie oporności *in vitro* z powodu mutacji jest rzadkie.

Wartości graniczne

Wartości graniczne stężeń azytromycyny, określające przedziały wrażliwości typowych patogenów bakteryjnych, wg EUCAST (2009):

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

Częstość występowania nabytej oporności niektórych gatunków drobnoustrojów może być różna w zależności od rejonu geograficznego i czasu wyizolowania danego drobnoustroju. W razie konieczności należy zwrócić się do eksperta, szczególnie wtedy, gdy ze względu na lokalną lekooporność przydatność tego leku w niektórych zakażeniach może budzić wątpliwość.

Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej: przewaga oporności jest równa lub większa niż 10% w przynajmniej jednym kraju Unii Europejskiej.

Tabela. Spektrum działania przeciwbakteryjnego azytromycyny

Gatunki bakterii
GATUNKI ZWYKLE WRAŻLIWE
Tlenowe Gram-dodatnie
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Wrażliwe na erytromycynę Wrażliwe na penicylinę
<i>Streptococcus pyogenes</i> Wrażliwe na erytromycynę
Tlenowe Gram-ujemne
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Escherichia coli</i> - ETEC
<i>Escherichia coli</i> - EAEC
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Legionella spp.</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> Wrażliwe na erytromycynę Średnio wrażliwe na erytromycynę
<i>Pasteurella multocida</i>
Beztlenowe
<i>Fusobacterium nucleatum</i>

<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
<i>Propionibacterium spp.</i>
Inne drobnoustroje
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Listeria spp.</i>
Kompleks <i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
GATUNKI, WŚRÓD KTÓRYCH MOŻE WYSTĄPIĆ PROBLEM OPORNOŚCI NABYTEJ
Tlenowe Gram-dodatnie
<i>Staphylococcus aureus</i> Wrażliwe na metycylinę
<i>Staphylococcus koagulazo-ujemne</i> Wrażliwe na metycylinę ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Średnio wrażliwe na penicylinę Oporne na penicylinę Średnio wrażliwe na erytromycynę
<i>Streptococcus pyogenes</i> Średnio wrażliwe na erytromycynę
<i>Streptococcus</i> grupa <i>viridans</i> Średnio wrażliwe na penicylinę
Tlenowe Gram-ujemne
<i>Moraxella catarrhalis</i> Oporne na erytromycynę
Beztlenowe
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
Bakterie o oporności wrodzonej
Tlenowe Gram-dodatnie
<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus</i> MRSA, MRSE
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Oporne na erytromycynę Oporne na penicylinę i erytromycynę
<i>Streptococcus pyogenes</i> Oporne na erytromycynę
Grupa <i>Streptococcus viridans</i> Oporne na penicylinę Oporne na erytromycynę
Tlenowe Gram-ujemne
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Beztlenowe
Grupa <i>Bacteroides fragilis</i>

⁺ Oporność jest większa niż 50%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym biodostępność azytromycyny wynosi około 37%. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po 2-3 godzinach.

Dystrybucja

Azytromycyna podawana doustnie rozmieszcza się w całym organizmie. Badania farmakokinetyczne wykazały znacząco wyższe stężenia azytromycyny w tkankach niż w osoczu (do wartości 50-krotnego maksymalnego stężenia obserwowanego w osoczu). Wskazuje to, że substancja jest w znacznym stopniu wiązana w tkankach (objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 3 l/kg). Średnie maksymalne stężenie (C_{max}), zaobserwowane po podaniu pojedynczej dawki 500 mg, wynosi około 0,4 µg/ml i występuje 2-3 godziny po podaniu. Podczas stosowania zgodnie z zalecanym dawkowaniem nie występuje kumulacja w surowicy (osoczu). Kumulacja występuje w tkankach, gdzie stężenie jest dużo wyższe niż w surowicy (osoczu). Po trzech dniach od podania 500 mg w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych, w płucu, gruczole krokowym, migdałku i surowicy zaobserwowano stężenia wynoszące odpowiednio 1,3-4,8 µg/g, 0,6-2,3 µg/g, 2,0-2,8 µg/g i 0-0,3 µg/ml.

Średnie stężenie maksymalne mierzone w leukocytach krwi obwodowej było większe niż MIC_{90} dla większości powszechnych patogenów.

W badaniach przeprowadzonych *in vitro* i *in vivo* wykazano, że azytromycyna kumuluje się w fagocytach. Uwalnianie jest stymulowane przez aktywną fagocytozę. W modelach zwierzęcych proces ten prawdopodobnie miał wpływ na kumulację azytromycyny w tkance.

Wiązanie azytromycyny z białkami osocza jest zmienne, zależne od stężenia i waha się od 52% przy stężeniu 0,05 µg/ml do 18% przy stężeniu 0,5 µg/ml.

Metabolizm i wydalanie

Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu następuje po 2- do 4-dniowym okresie półtrwania w tkankach. U ochotników w podeszłym wieku (>65 lat), po 5-dniowym leczeniu zaobserwowano wyższe wartości AUC (29%) niż u młodszych ochotników (<45 lat). Jednakże różnice te nie zostały uznane za znaczące klinicznie i dlatego nie zaleca się modyfikacji dawki. Około 12% dawki podanej dożylnie jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem przez okres 3 dni; większa część w ciągu pierwszych 24 godzin. W 2 dni po 5-dniowym leczeniu, w żółci u ludzi obserwowano stężenia azytromycyny wynoszące do 237 mg/ml, a także wykryto 10 metabolitów (powstałych przez N- i O-demetylację, hydroksylację dezoaminy i pierścieni aglikonowych oraz poprzez rozszczepianie koniugatów kładynozowych). Porównanie HPLC i badań mikrobiologicznych świadczy o tym, że metabolity te nie mają znaczenia dla mikrobiologicznej aktywności azytromycyny.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Niewydolność nerek

U pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego od 10 do 80 ml/min), po podaniu jednorazowej dawki azytromycyny, wynoszącej 1 g, średnie C_{max} i AUC_{0-120} zwiększały się odpowiednio o 5,1% i 4,2%, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (GFR >80 ml/min). U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR <10 ml/min) średnie C_{max} i AUC_{0-120} były większe niż u osób zdrowych odpowiednio o 61% i 35%,

Niewydolność wątroby

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby brak dowodów znaczących zmian farmakokinetyki azytromycyny w surowicy, w stosunku do osób z prawidłową czynnością wątroby. Wydaje się, że u tych pacjentów zwiększa się wydalanie azytromycyny z moczem, prawdopodobnie w wyniku kompensacji zmniejszonego klirensu wątrobowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka azytromycyny u mężczyzn w podeszłym wieku była podobna, jak u młodych dorosłych. Jednakże u kobiet w podeszłym wieku, chociaż obserwowano większe maksymalne stężenie leku (wzrost o 30 do 50%), to nie występowała znacząca kumulacja.

Niemowlęta, małe dzieci, dzieci i młodzież

Farmakokinetykę badano u dzieci w wieku od 4 miesięcy do 15 lat, po podaniu w kapsułek, granulatu lub zawiesiny. Po podaniu pierwszego dnia dawki 10 mg/kg mc., a następnie w dniach od 2. do 5. dawki 5 mg/kg mc., C_{max} było nieco mniejsze niż u osób dorosłych i wynosiło: 224 $\mu\text{g/ml}$ u dzieci w wieku od 0,6 do 5 lat, oraz po 3 dniach podawania – 383 $\mu\text{g/ml}$ u dzieci w wieku od 6 do 15 lat. Wartość $t_{1/2}$ w 36. godzinie obserwacji w grupie starszych dzieci mieściła się w przedziale przewidywanym u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach stosowano dawki 40-krotnie większe niż terapeutyczne dawki u ludzi i stwierdzono, że azytromycyna powodowała przemijającą fosfolipidozę, która nie powodowała działania toksycznego. Znaczenie tego zjawiska dla ludzi otrzymujących azytromycynę zgodnie z zaleceniami nie jest znane.

Badania elektrofizjologiczne wykazały, że azytromycyna powoduje wydłużenie odstępu QT.

Właściwości rakotwórcze

Nie przeprowadzono długoterminowych badań u zwierząt, w celu określenia właściwości rakotwórczych.

Właściwości mutagenne

W badaniach *in vivo* oraz *in vitro* nie stwierdzono, aby produkt powodował mutacje genetyczne lub chromosomalne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Wapnia wodorofosforan bezwodny

Hypromeloza (E464)

Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana, kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Sodu laurylosiarczan

Otoczka:

Hypromeloza (E464)
Indygotyna (E132), lak
Tytanu dwutlenek (E171)
Polisorbat
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium.
Opakowanie zawiera 3, 6 lub 10 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Pozwolenie nr: 12247

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

16.05.2006r. / 02.03.2010 r.

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

25.03.2011 r.