

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Macromax, 250 mg, kapsułki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka zawiera 250 mg azytromycyny (*Azithromycinum*), w postaci azytromycyny dwurwodnej.
Substancje pomocnicze biologicznie czynne: laktoza bezwodna (151,57 mg).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka

Kapsułka barwy błękitno-niebieskiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Zakażenia górnych dróg oddechowych - zapalenie zatok przynosowych, zapalenie gardła, migdałków wywołane przez *Streptococcus pyogenes*.

Zakażenia dolnych dróg oddechowych - zapalenie oskrzeli wywołane przez *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* oraz płuc wywołane przez *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*.

Zakażenia ucha środkowego wywołane przez *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Borrelia burgdorferi* (np. róża, liszajec, wtórne zapalenia ropne skóry, wczesne stadium boreliozy).

Choroby przenoszone drogą płciową: niepowikłane, niegonokokowe zapalenie cewki moczowej, zapalenie szyjki macicy.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i dzieci o masie ciała powyżej 45 kg

We wszystkich zakażeniach, poza zakażeniami układu moczowo-płciowego spowodowanymi przez *Chlamydia trachomatis* i wczesnym stadium boreliozy: doustnie, 500 mg (2 kapsułki) jeden raz na dobę przez 3 dni.

W zakażeniach układu moczowo-płciowego spowodowanych przez *Chlamydia trachomatis*: doustnie, 1 g (4 kapsułki) jednorazowo.

We wczesnym stadium boreliozy: doustnie, pierwszego dnia 1 g (4 kapsułki) jednorazowo, a następnie 500 mg (2 kapsułki) od drugiego do piątego dnia, w pojedynczych dawkach dobowych (dawka całkowita wynosi 3 g).

Dzieci o masie ciała do 45 kg

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania azytromycyny w postaci kapsułek w tej grupie wiekowej nie zostały zbadane.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności zmiany dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek o nasileniu lekkim do umiarkowanego (klirens kreatyniny > 40 ml/min) modyfikacja dawki nie jest konieczna. Brak danych dotyczących stosowania azytromycyny u pacjentów z klirens kreatyniny < 40 ml/min, dlatego w takich przypadkach zaleca się zachowanie ostrożności.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu lekkim do umiarkowanego nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. Jednak w związku z tym, że azytromycyna jest metabolizowana w wątrobie i wydalana z żółcią, produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania azytromycyny w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

Lek należy przyjmować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, co najmniej 1 godzinę przed jedzeniem lub 2 godziny po posiłku.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne antybiotyki makrolidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W rzadkich przypadkach, u pacjentów przyjmujących azytromycynę obserwowano ciężkie reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksję (rzadko śmiertelne). Niektóre z nich występowały w postaci nawracających objawów i wymagały odpowiedniego leczenia i dłuższej obserwacji pacjenta.

Podczas leczenia innymi niż azytromycyna antybiotykami makrolidowymi obserwowano wydłużenie repolaryzacji mięśnia sercowego i odstępu QT, co związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca i częstoskurczu typu *torsades de pointes*. Nie można wykluczyć, że podobne działanie wywiera azytromycyna u pacjentów, u których ryzyko wydłużenia repolaryzacji mięśnia sercowego jest zwiększone (patrz punkt 4.5 i 4.8). Dlatego też nie należy stosować azytromycyny:

- u pacjentów z wrodzonym lub potwierdzonym nabytym wydłużeniem odstępu QT,
- u pacjentów z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza hipokaliemią i hipomagnezemią,
- u pacjentów z istotną klinicznie bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością krążenia,
- jednocześnie z innymi produktami, które wydłużają odstęp QT, takimi jak leki przeciwaritmiczne należące do klasy IA i III, z cyzaprydem i terfenadyną.

W leczeniu zapaleń gardła i migdałków podniebiennych spowodowanych przez *Streptococcus pyogenes* oraz w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej lekiem z wyboru jest zwykle penicylina.

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

U pacjentów z chorobami przenoszonymi drogą płciową należy upewnić się, czy nie współistnieje zakażenie *T. pallidum*.

Nie należy stosować azytromycyny jednocześnie z pochodnymi sporyszu, gdyż może wystąpić zatrucie tymi pochodnymi (ergotyzm).

U osób leczonych azytromycyną, tak jak u osób leczonych każdym innym antybiotykiem, może rozwinąć się zakażenie wywołane przez drobnoustroje niewrażliwe na działanie leku (np. grzyby). Dlatego podczas leczenia zaleca się obserwowanie pacjenta, czy nie występują u niego objawy nadkażenia (np. zakażenie grzybicze).

Stosowanie antybiotyków (w tym azytromycyny) zaburza normalny skład flory bakteryjnej przewodu pokarmowego, co może powodować rozwój w jelitach *Clostridium difficile* i w efekcie rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy. Takie rozpoznanie należy rozważyć u pacjentów, u których wystąpi biegunka po rozpoczęciu leczenia azytromycyną. W przypadku rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy wywołanego stosowaniem azytromycyny, przeciwwskazane jest podawanie środków hamujących perystaltykę jelit. 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.

Należy zachować ostrożność stosując azytromycynę u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi lub psychicznymi.

Azytromycyny nie należy stosować w leczeniu zakażonych ran oparzeniowych.

Produkt zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność stosując azytromycynę u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki mogące wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.4).

Leki zobojętniające kwas solny

W badaniu, w którym oceniano wpływ stosowanych jednocześnie leków zobojętniających na farmakokinetykę azytromycyny nie stwierdzono, by wpływały one na całkowitą biodostępność azytromycyny, jednak maksymalne stężenia w surowicy były zmniejszone o 30%. Z tego powodu, produkt należy podawać co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po przyjęciu leków zobojętniających.

Nelfinawir

Podawanie azytromycyny (1,2 g) jednocześnie z nelfinawirem (750 mg 3 razy na dobę) powodowało zmniejszenie wartości AUC nelfinawiru średnio o 16%, zwiększenie AUC azytromycyny o 113% oraz zwiększenie C_{max} azytromycyny do 136%. Zmiana dawki nie jest konieczna, należy jednak zwrócić szczególną uwagę na działania niepożądane azytromycyny.

Karbamazepina

W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu interakcji farmakokinetycznych nie stwierdzono, by azytromycyna wywierała znaczący wpływ na farmakokinetykę karbamazepiny i jej aktywnego metabolitu.

Cymetydyna

Nie stwierdzono, by cymetydyna, podawana w pojedynczej dawce 2 godziny po przyjęciu azytromycyny, wpływała jej farmakokinetykę.

Cyklosporyna

Niektóre antybiotyki makrolidowe wpływają na metabolizm cyklosporyny. Przed podaniem azytromycyny jednocześnie z cyklosporyną należy ostrożnie ocenić korzyść terapii, ponieważ nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych i klinicznych dotyczących potencjalnie nasilonego działania tych produktów podczas jednoczesnego ich stosowania. Jeśli skojarzone leczenie uznano za uzasadnione, należy monitorować stężenia cyklosporyny i odpowiednio dostosować dawkę.

Doustne leki przeciwzakrzepowe typu kumaryny

Opisywano zwiększoną skłonność do krwawień u pacjentów przyjmujących jednocześnie azytromycynę oraz warfarynę lub doustne leki przeciwzakrzepowe typu kumaryny. Stosując te leki jednocześnie należy często kontrolować czas protrombinowy.

Digoksyna

Niektóre antybiotyki makrolidowe ograniczają metabolizm digoksyny w przewodzie pokarmowym. U pacjentów przyjmujących azytromycynę jednocześnie z digoksyną należy monitorować stężenie digoksyny we krwi, gdyż może ono się zwiększać.

Leki o wąskim indeksie terapeutycznym, metabolizowane z udziałem układu CYP3A4

Choć nie wydaje się, by azytromycyna hamowała układ enzymatyczny CYP3A4, nie można wykluczyć występowania takiego działania u pacjentów przyjmujących azytromycynę. Z tego powodu zaleca się zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania azytromycyny z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, metabolizowanych z udziałem układu CYP3A4.

Pochodne ergotaminy

Stosowanie azytromycyny jednocześnie z pochodnymi sporyszu może powodować wystąpienie zatrucia tymi pochodnymi (ergotyzm), dlatego nie należy ich stosować równocześnie z azytromycyną.

Metylprednizolon

W badaniach farmakokinetycznych, przeprowadzonych u zdrowych ochotników, nie stwierdzono by pomiędzy azytromycyną i metylprednizolonem dochodziło do interakcji w trakcie jednoczesnego stosowania.

Terfenadyna

Stwierdzono, że jednoczesne stosowanie z terfenadyną innych niż azytromycyna leków przeciwwkazanych może powodować wystąpienie poważnych wtórnych zaburzeń rytmu serca w wyniku wydłużenia odstępu QTc. Chociaż badania farmakokinetyczne nie wykazały, by pomiędzy azytromycyną a terfenadyną dochodziło do interakcji, to odnotowano rzadkie przypadki, w których nie można było całkowicie wykluczyć wystąpienia takich interakcji.

Podobnie jak w przypadku wszystkich innych makrolidów, należy zachować ostrożność stosując azytromycynę jednocześnie z terfenadyną.

Teofilina

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników nie wykazano, by azytromycyna wpływała na farmakokinetykę jednocześnie podawanej teofiliny. Jednak skojarzone stosowanie teofiliny z innymi antybiotykami makrolidowymi prowadziło niekiedy do zwiększenia stężenia teofiliny we krwi.

Zydowudyna

Zarówno po podaniu jednorazowym w dawce 1 g jak i po podaniu wielokrotnym w dawce 600 mg oraz 1,2 g azytromycyna nie wpływała na farmakokinetykę w osoczu oraz wydalanie przez nerki zydowudyny ani jej glukuronidowych metabolitów. Podawanie azytromycyny zwiększa jednak stężenie fosforylowanej zydowudyny (aktywnego metabolitu o znaczeniu klinicznym) w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej. Kliniczne znaczenie tego działania nie jest znane, może być jednak korzystne dla pacjenta.

Dydanozyna

W badaniach przeprowadzonych u 6 osób azytromycyna, podawana w dawce dobowej 1,2 g, nie wpływała na farmakokinetykę jednocześnie stosowanej dydanozyny.

Ryfabutyna

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

Cyzapryd

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

Astemizol, triazolam, midazolam, alfentanyl

Brak danych dotyczących interakcji azytromycyny z astemizolem, triazolamem, midazolamem i alfentanylem. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków z azytromycyną, ponieważ opisywano silniejsze ich działanie w trakcie leczenia skojarzonego z erytromycyną (należącą do grupy antybiotyków makrolidowych, podobnie jak azytromycyna).

4.6. Ciąża i laktacja

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3) są niewystarczające. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Macromax nie należy stosować w okresie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Azytromycyna przenika do mleka kobiecego. Zaleca się, aby nie karmić piersią w czasie oraz do dwóch dni po zakończeniu leczenia azytromycyną.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Należy jednak wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia takich działań niepożądanych, jak zawroty głowy i drgawki.

4.8. Działania niepożądane

Produkt Macromax jest dobrze tolerowany, a częstość występowania działań niepożądanych jest niewielka. Działania niepożądane zostały określone w następujący sposób:
często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: trombocytopenia. W badaniach klinicznych obserwowano niewielkie i przemijające zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutropenia), ale nie potwierdzono jego związku z leczeniem azytromycyną.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: zachowanie agresywne, niepokój, lęk, nerwowość.

Zaburzenia układu nerwowego

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

Rzadko: parestezje i astenia, bezsenna i nadmierna ruchliwość.

Zaburzenia ucha i błędnika

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

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko: obniżenie ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia żołądka i jelit

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

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

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: reakcje alergiczne, obejmujące świąd i wysypkę.

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle stawów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zapalenie pochwy.

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: kandydozy.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: osłabienie, uczucie zmęczenia.

4.9. Przedawkowanie

Działania niepożądane, które występowały po przyjęciu produktu w dawkach większych niż zalecane, były podobne do tych, które opisywano po podaniu zwykle stosowanych dawek. Do charakterystycznych objawów występujących po przedawkowaniu antybiotyków makrolidowych należą: przemijająca utrata słuchu, silne nudności, wymioty i biegunka.

W przypadku przedawkowania zaleca się podanie węgla leczniczego oraz zastosowanie leczenia objawowego, a jeżeli to konieczne, również leczenia podtrzymujące czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego, makrolidy, kod ATC: J 01 FA 10.

Azytromycyna jest antybiotykiem azalidowym należącym do makrolidów. Hamuje syntezę białek bakterii dzięki temu, że przyłącza się do podjednostki 50S rybosomu wrażliwych mikroorganizmów i uniemożliwia w ten sposób zależną od RNA syntezę białka.

Mechanizm powstawania oporności

Oporność na azytromycynę może być wrodzona lub nabyta. Trzy główne mechanizmy oporności u bakterii, to: zmiana miejsca docelowego działania, zmiana w transporcie antybiotyku oraz modyfikacja antybiotyku. Całkowita oporność krzyżowa na erytromycynę, azytromycynę, inne makrolidy oraz linkozamidy występuje pomiędzy *Streptococcus pneumoniae*, paciorkowcami beta-hemolizującymi z grupy A, *Enterococcus faecalis* i *Staphylococcus aureus*, w tym metycylinyoporny *S. aureus* (MRSA).

Wartości graniczne

Graniczne wartości wrażliwości azytromycyny na typowe patogeny są następujące: według NCCLS (National Committee on Clinical Laboratory Standards):

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

według EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

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

Wrażliwość

Częstość występowania oporności nabytej może być różna w zależności od położenia geograficznego oraz zmienna w czasie (szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń). W razie konieczności, należy zasięgnąć opinii eksperta odnośnie miejscowych informacji o oporności.

Zakres działania przeciwdrobnoustrojowego azytromycyny jest następujący:

Drobnoustroje zwykle wrażliwe:

- 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*, *Escherichia coli* ETEC, *Escherichia coli* EAEC.
- Bakterie beztlenowe: *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*
- Inne drobnoustroje: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Drobnoustroje, 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 (gronkowce odporne na metycylinę powszechnie wykazują oporność nabytą na makrolidy, jednak są tu umieszczone, ponieważ rzadko wykazują wrażliwość na azytromycynę).
- Bakterie Gram-ujemne: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*.
- Bakterie beztlenowe: grupa *Bacteroides fragilis*.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym azytromycyna jest szybko wchłaniana z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje 2–3 godziny po podaniu doustnym (C_{max} po podaniu doustnym jednorazowej dawki 500 mg wynosiło około 0,4 $\mu\text{g/ml}$), a biodostępność po podaniu tą drogą wynosi około 37%.

Azytromycyna osiąga znacznie (do 50 razy) większe stężenia w tkankach, niż w osoczu.

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

Metabolizm i eliminacja

Azytromycyna metabolizowana jest w wątrobie. W żółci zidentyfikowano dziesięć metabolitów azytromycyny, które powstają w procesie N- i O-demetylacji, hydroksylacji pierścieni deoksyaminowych i aglikonowych oraz połączenia z koniugatem kładynozy. Badania przeprowadzone metodą chromatografii cieczowej oraz testy mikrobiologiczne sugerują, że metabolity nie odgrywają roli w aktywności mikrobiologicznej azytromycyny. Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza jest ściśle związany z okresem półtrwania w tkankach, wynoszącym od 2 do 4 dni.

Azytromycyna jest wydalana przede wszystkim wraz z żółcią (w postaci nie zmienionej oraz w postaci metabolitów). Około 12% podanej dożylnie dawki azytromycyny wydalana się z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 3 dni.

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Niewydolność nerek

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

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

Niewydolność wątroby

Brak danych, które wskazywałyby na występowanie istotnych zmian parametrów farmakokinetycznych azytromycyny w surowicy u pacjentów z lekkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. U tych pacjentów wydalanie azytromycyny z moczem wydaje się być większe (prawdopodobnie ma to na celu kompensację zmniejszonego klirensu wątrobowego).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Niemowlęta, dzieci młodsze i starsze oraz młodzież

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

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach azytromycyna, stosowana w dawkach 40-krotnie przekraczających kliniczne dawki terapeutyczne, powodowała przemijającą fosfolipidozę (generalnie bez zauważalnych związków z tym objawów toksyczności). U pacjentów, u których azytromycyna stosowana jest zgodnie z zaleceniami, nie stwierdzono występowania objawów toksyczności.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono długoterminowych badań u zwierząt w celu oceny działania rakotwórczego azytromycyny, jednak stosowana jest ona w leczeniu krótkoterminowym i w takich warunkach nie wykazuje aktywności rakotwórczej.

Mutagenność

W standardowych badaniach mutacji genowych i chromosomowych, zarówno w warunkach *in vivo* oraz *in vitro*, nie wykazano mutagennego działania azytromycyny.

Teratogenność

W badaniach embriotoksyczności przeprowadzonych u myszy i szczurów nie stwierdzono, by azytromycyna działała teratogenicznie. Podawanie azytromycyny szczurom w dawce 100 do 200 mg/kg mc. na dobę, powodowało niewielkie opóźnienie kostnienia u płodów oraz przybierania masy ciała u matek. W badaniach przeprowadzonych 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

Laktoza bezwodna, skrobia żelowana, magnezu stearynian, sodu laurylosiarczan.

Skład kapsułki: barwnik indygoкарmin (E 132), tytanu dwutlenek (E 171), żelatyna.

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. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki Macromax 250 mg pakowane są po 4 lub 6 sztuk w blistry z folii PVC/PE/PVDC/Al. W pudełku tekturowym z nadrukiem umieszcza się 1 blister wraz z ulotką informacyjną.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2,
35-959 Rzeszów

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

Pozwolenie nr 10271

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

18.03.2004 r.

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

2008 -12- 08