

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**SUMAMED** 125 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Tabletki powlekane w kolorze jasnoniebieskim, okrągłe, obustronnie wypukłe.

Tabletki posiadają grawer 'PLIVA' na jednej stronie oraz '125' na drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1. Wskazania do stosowania

Sumamed, tabletki powlekane 125 mg, jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę (patrz punkt 5.1.):

- **Zakażenia górnych dróg oddechowych:** bakteryjne zapalenie gardła, zapalenie migdałków, zapalenie zatok (patrz także punkt 4.4.).
- **Ostre zapalenie ucha środkowego.**
- **Zakażenia dolnych dróg oddechowych:** ostre zapalenie oskrzeli, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, lekkie do umiarkowane ciężkiego zapalenie płuc, w tym śródmiąższowe.
- **Zakażenia skóry i tkanek miękkich:** róża, liszajec oraz wtórne ropne zapalenie skóry; rumień wędrujący - *Erythema migrans* (pierwszy objaw boreliozy z Lyme).

Należy uwzględnić oficjalne miejscowe wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania środków przeciwbakteryjnych.

#### **4.2. Dawkowanie i sposób podawania**

Sumamed, tabletki powlekane 125 mg, jest zalecany do stosowania u dzieci z właściwą masą ciała, które potrafią połknąć tabletkę. Dla pozostałej grupy dzieci zaleca się stosowanie produktu Sumamed w postaci zawiesiny. Dla dzieci o masie przekraczającej 45 kg zaleca się stosowanie dawek dla dorosłych.

W zakażeniach górnych i dolnych dróg oddechowych, w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła, zapaleniu ucha środkowego, zakażeniach skóry i tkanek miękkich (z wyjątkiem *Erythema migrans*) całkowita dawka wynosi 30 mg/kg mc., czyli 10 mg/kg mc. raz na dobę przez 3 dni.

W leczeniu rumienia wędrującego całkowita dawka wynosi 60 mg/kg mc. podawana w następujący sposób: 20 mg/kg mc. pierwszego dnia terapii, następnie 10 mg/kg mc. raz na dobę od 2. do 5. dnia leczenia.

#### ***Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek***

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

#### ***Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby***

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby w stopniu lekkim do umiarkowanego, nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. Jednak z uwagi na fakt, iż azytromycyna jest metabolizowana w wątrobie i wydalana z żółcią, produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania azytromycyny u tych pacjentów.

#### ***Sposób podawania***

Azytromycynę należy podawać doustnie.

Sumamed w postaci tabletek powlekanych 125 mg należy przyjmować jeden raz na dobę, co najmniej 1 godzinę przed jedzeniem lub 2 godziny po posiłku. Tabletki należy połykać w całości.

### ***Postępowanie w przypadku pominięcia dawki***

Pominiętą dawkę należy podać tak szybko, jak to jest możliwe, a następne dawki podawać zgodnie z zaleconym schematem dawkowania.

### **4.3. Przeciwwskazania**

Stosowanie azytromycyny jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje nadwrażliwość na azytromycynę, inne antybiotyki makrolidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W rzadkich przypadkach odnotowano występowanie ciężkich reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksję (rzadko śmiertelnych). Niektóre z nich występowały w postaci nawracających objawów oraz konieczne było odpowiednie leczenie i dłuższa obserwacja pacjenta.

Podczas leczenia innymi antybiotykami makrolidowymi obserwowano wydłużenie sercowej repolaryzacji i odstępu QT, wskazujące na ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu i *torsades de pointes*. Nie można wykluczyć podobnego działania azytromycyny u pacjentów, u których ryzyko przedłużenia sercowej repolaryzacji jest zwiększone. (Patrz punkt 4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji oraz 4.8. Działania niepożądane). Dlatego też nie należy stosować azytromycyny:

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

W leczeniu zapalenia 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.

W przypadku chorób przenoszonych drogą płciową, należy upewnić się, czy u pacjenta nie współistnieje zakażenie *T. pallidum*.

Podczas leczenia zaleca się obserwowanie pacjenta, czy nie występują u niego objawy nadkażenia (np. zakażenia grzybicze).

Podczas stosowania antybiotyków makrolidowych opisywano rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy. Takie rozpoznanie należy rozważyć u pacjentów, u których wystąpi biegunka po rozpoczęciu leczenia azytromycyną. W przypadku rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy w wyniku stosowania azytromycyny, przeciwwskazane jest podawanie środków hamujących perystaltykę.

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.

Produktu Sumamed 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**

Zaleca się ostrożność podczas stosowania azytromycyny u pacjentów leczonych innymi lekami, które mogą wydłużać odstęp QT. (Patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

### *Leki zobojętniające kwas solny*

W badaniu farmakokinetycznym, w którym oceniano działanie stosowanych jednocześnie leków zobojętniających i azytromycyny, nie stwierdzono wpływu na całkowitą biodostępność, chociaż najwyższe stężenia w surowicy były zmniejszone o 30%. Azytromycynę należy podawać co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po przyjęciu leków zobojętniających.

### *Nelfinawir*

Jednoczesne podawanie 1,2 g azytromycyny oraz nelfinawiru (750 mg 3 razy na dobę) powodowało zmniejszenie wartości nelfinawiru AUC średnio o 16% i zwiększenie AUC azytromycyny o 113% oraz zwiększenie  $C_{max}$  azytromycyny do 136%. Modyfikacja dawki nie jest konieczna, natomiast należy zwrócić uwagę na działania niepożądane azytromycyny.

### *Karbamazepina*

W badaniu interakcji farmakokinetycznej u zdrowych ochotników nie wykazano znaczącego wpływu na farmakokinetykę karbamazepiny i jej aktywnego metabolitu.

### *Cymetydyna*

Pojedyncza dawka cymetydyny podawana 2 godziny po przyjęciu azytromycyny nie wykazała wpływu na farmakokinetykę azytromycyny.

### *Cyklosporyna*

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

### *Doustne leki przeciwzakrzepowe typu kumaryny*

W przypadku jednoczesnego stosowania azytromycyny oraz warfaryny lub doustnych leków przeciwzakrzepowych typu kumaryny opisywano zwiększoną skłonność do krwawień. Należy zwrócić uwagę na częste monitorowanie czasu protrombinowego.

### *Digoksyne*

Wiadomo, że niektóre antybiotyki makrolidowe ograniczają metabolizm digoksyne (w przewodzie pokarmowym). U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę i digoksynę należy monitorować stężenie digoksyne, gdyż może ono zwiększać się.

Pomimo że nie wydaje się, aby azytromycyna hamowała układ enzymatyczny CYP3A4, nie można wykluczyć takiego działania u pacjentów przyjmujących azytromycynę. W związku z powyższym zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania azytromycyny z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, metabolizowanych z udziałem układu CYP3A4.

### *Pochodne ergotaminy*

Jednoczesne stosowanie pochodnych ergotaminy z azytromycyną może teoretycznie spowodować zatrucie sporyszem (ergotyzm), dlatego nie należy ich równocześnie podawać.

### *Metylprednizolon*

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

### *Terfenadyna*

W związku z występowaniem poważnych wtórnych zaburzeń rytmu serca w wyniku wydłużenia odstępu QTc u pacjentów przyjmujących inne leki przeciwhistaminowe razem z terfenadyną, przeprowadzono badania farmakokinetyczne w celu zbadania interakcji. Badania te potwierdziły brak interakcji pomiędzy azytromycyną i terfenadyną. Notowano rzadkie przypadki, w których możliwość takich interakcji nie mogła być całkowicie wykluczona. Jednakże nie były one dowodem na wystąpienie interakcji. Jak wszystkie pozostałe makrolidy, również azytromycynę należy stosować z terfenadyną z zachowaniem ostrożności.

### *Teofilina*

Azytromycyna nie wykazała wpływu na farmakokinetykę teofiliny podczas przeprowadzonych badań u zdrowych ochotników, otrzymujących jednocześnie azytromycynę i teofilinę. Skojarzone stosowanie teofiliny z innymi antybiotykami makrolidowymi prowadziło niekiedy do zwiększenia stężenia teofiliny we krwi.

### *Zydowudyna*

Azytromycyna po podaniu jednorazowym 1 g lub po podaniu wielokrotnym w dawce 600 mg lub 1,2 g nie miała wpływu na farmakokinetykę w osoczu oraz wydalanie przez nerki zydowudyny lub jej glukuronidowych metabolitów. Jednakże podawanie azytromycyny zwiększa stężenie fosforylowanej zydowudyny, aktywnego metabolitu o znaczeniu klinicznym, w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej. Kliniczne znaczenie tego działania nie jest znane, ale może to być korzystne dla pacjenta.

### *Dydanozyna*

W porównaniu z placebo, azytromycyna stosowana w dawce dobowej 1,2 g jednocześnie z dydanozyną, nie wykazała wpływu na farmakokinetykę dydanozyny w grupie 6 badanych osób.

### *Ryfabutyna*

Jednoczesne stosowanie azytromycyny i ryfabutyny nie miało wpływu na stężenia w surowicy obu substancji czynnych. U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę i ryfabutyne 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 działanie tego enzymu, dlatego jednoczesne stosowanie azytromycyny z cyzaprydem może powodować wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu i *torsades de pointes*.

### *Astemizol, triazolam, midazolam, alfentanyl*

Brak danych odnośnie interakcji z astemizolem, triazolamem, midazolamem lub alfentanylem. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów z azytromycyną, gdyż opisywano silniejsze działanie w skojarzeniu z erytromycyną z grupy antybiotyków makrolidowych.

## **4.6. Cięża lub laktacja**

### *Ciąża*

Badania dotyczące wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazały, że azytromycyna przenika przez łożysko, ale nie powoduje uszkodzeń płodu. Jednakże nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Z uwagi na fakt, iż na podstawie badań

prowadzonych na zwierzętach nie zawsze można przewidzieć reakcje występujące u ludzi, azytromycyna może być stosowana u kobiet w ciąży tylko w przypadku zdecydowanej konieczności.

#### *Laktacja*

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**

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

#### **4.8. Działania niepożądane**

Sumamed jest dobrze tolerowanym produktem leczniczym z notowaną niewielką częstością występowania działań niepożądanych.

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 lekkie i przemijające zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutropenia), ale nie potwierdzono czy jest to związane 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, bezsenność 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 szумы 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. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

### 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, rzekomoblioniaste 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, w tym świąd i wysypka.

Rzadko: reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka 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

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. Charakterystyczne objawy po przedawkowaniu antybiotyków makrolidowych to: przemijająca utrata słuchu, silne nudności, wymioty i biegunka. W przypadku przedawkowania zaleca się podanie węgla lecniczego oraz zastosowanie leczenia objawowego, jak również ogólne leczenie podtrzymujące czynności życiowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

*Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy.*

*Kod ATC: J 01 FA 10*

#### Mechanizm działania

Azytromycyna należy do antybiotyków makrolidowych, do grupy azalidów. Jej cząsteczka jest skonstruowana poprzez dodanie atomu azotu do pierścienia laktonowego erytromycyny A. Chemiczna nazwa azytromycyny to 9-deoksy-9a-aza-9a-metylo-9a-homoerytromycyna A. Masa cząsteczkowa wynosi 749,0.

Mechanizm działania azytromycyny polega na hamowaniu syntezy białka w komórce bakteryjnej w wyniku przyłączenia do podjednostki 50S rybosomu.

#### Mechanizm powstawania oporności

Oporność na azytromycynę może być wrodzona lub nabyta. Występują trzy główne mechanizmy oporności u bakterii: zmiana miejsca docelowego działania, zmiana w transporcie antybiotyku oraz modyfikacja antybiotyku.

Całkowita oporność krzyżowa na erytromycynę, azytromycynę, inne makrolidy oraz linkozamidy występuje pomiędzy *Streptococcus pneumoniae*, paciorkowcami beta-hemolizującymi z grupy A, *Enterococcus faecalis* i *Staphylococcus aureus*, w tym metycylinooporny *S. aureus* (MRSA).

#### **Wartości graniczne**

Graniczne wartości wrażliwości azytromycyny na typowe patogeny są następujące:

według NCCLS (National Committee on Clinical Laboratory Standards):

- wrażliwe  $\leq 2$  mg/l; odporne  $\geq 8$  mg/l
- *Haemophilus spp.*: wrażliwe  $\leq 4$  mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* i *S. pyogenes*: wrażliwe  $\leq 0,5$  mg/l; odporne  $\geq 2$  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  $\leq 1$  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 korzystać z opinii eksperta odnośnie miejscowych informacji o oporności. Zakres działania przeciwbakteryjnego azytromycyny poniżej:

<b>Zwykle wrażliwe gatunki</b>
<b>Gram-dodatnie bakterie tlenowe</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> wrażliwe na metycylinę

<i>Streptococcus pneumoniae</i> wrażliwe na penicylinę
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupa A)
<b>Gram-ujemne bakterie tlenowe</b>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Escherichia coli</i> ETEC
<i>Escherichia coli</i> EAEC
<b>Bakterie beztlenowe</b>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
<b>Inne drobnoustroje</b>
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<b>Gatunki, u których może wystąpić oporność nabyta</b>
<b>Gram-dodatnie bakterie tlenowe</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> średnio wrażliwe i odporne na penicylinę
<b>Drobnoustroje, u których oporność jest wrodzona</b>
<b>Gram-dodatnie bakterie tlenowe</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus spp.</i> MRSA, MRSE*
<b>Bakterie Gram-ujemne</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Escherichia coli</i>
<b>Bakterie beztlenowe</b>
Grupa <i>Bacteroides fragilis</i>

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

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

### *Wchłanianie*

Biodostępność azytromycyny po podaniu doustnym wynosi około 37%. Największe stężenie w osoczu osiągane jest po 2-3 godzinach od chwili przyjęcia leku ( $C_{max}$  po podaniu doustnym jednorazowej dawki 500 mg wynosiło około 0,4  $\mu\text{g/ml}$ ).

### *Dystrybucja*

Doustnie przyjmowana azytromycyna przenika do tkanek organizmu. Wyniki badań kinetycznych wskazują, że stężenia azytromycyny w tkankach są znacznie większe niż w osoczu (do 50 razy większe niż maksymalne stężenie w osoczu).

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

### *Wydalenie*

Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza jest ściśle związany z okresem półtrwania w tkankach, wynoszącym od 2 do 4 dni. Około 12% podanej dożylnie dawki azytromycyny wydalana się z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 3 dni. Azytromycyna jest głównie wydalana z żółcią w postaci niezmienionej oraz w postaci metabolitów. W żółci zidentyfikowano dziesięć metabolitów azytromycyny, powstałych w procesie N- i O-demetylacji, hydroksylacji pierścieni deoksyaminowych i aglikonowych oraz połączenia z koniugatem kładynozy. Porównanie wyników metodą chromatografii cieczowej oraz testów mikrobiologicznych sugerują, że metabolity nie odgrywają roli w aktywności mikrobiologicznej azytromycyny.

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

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Niewydolność nerek*

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

porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością nerek (współczynnik przesączania >90 ml/min).

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

#### *Niewydolność wątroby*

Brak danych dotyczących istotnych zmian parametrów farmakokinetycznych azytromycyny w surowicy u pacjentów z lekkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. U tych pacjentów wydalanie azytromycyny z moczem wydaje się być większe prawdopodobnie w celu kompensacji zmniejszonego klirensu wątrobowego.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Niemowlęta, dzieci młodsze i starsze oraz młodzież*

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

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach na zwierzętach, w których azytromycyna stosowana 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*.

### *Działanie teratogenne*

W badaniach embriotoksyczności u myszy i szczurów nie stwierdzono działania teratogenne. 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 powlekanej: wapnia wodorofosforan bezwodny, hypromeloza, skrobia żelowana, skrobia kukurydziana, celuloza mikrokrystaliczna, sodu laurylosiarczan, magnezu stearynian.

Otoczka: hypromeloza, barwnik - lak indygotyny (E132), tytanu dwutlenek (E171), polisorbat 80, talk.

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

3 lata

### **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać lek w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

#### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/Al zawierające 6 tabletek powlekanych.

Opakowanie zawiera 1 blister w tekturowym pudełku.

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

Brak specjalnych zaleceń.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

ul. Emili Plater 53, 00-113 Warszawa

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

8462

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

05.12.2000 / 23.05.2005 / 14.06.2006

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

12.04.2010r.