

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azitrin, 250 mg, tabletki powlekane

Azitrin, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki powlekana zawiera 250 mg lub 500 mg azytromycyny (*Azithromycinum*).

Substancje pomocnicze biologicznie czynne: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych - patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Preparat Azitrin może być stosowany w następujących zakażeniach wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę:

- zakażenia dolnych dróg oddechowych: zapalenia oskrzeli i lekkie do umiarkowanie ciężkiego, pozaszpitalne zapalenie płuc,
- zakażenia górnych dróg oddechowych: zapalenie zatok i zapalenie gardła lub migdałków (patrz punkt 4.4),
- ostre zapalenie ucha środkowego (patrz punkt 4.4),
- zakażenia skóry i tkanek miękkich,
- niepowikłane zapalenie cewki moczowej i błony śluzowej szyjki macicy powodowane przez *Chlamydia trachomatis*.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki azytromycyny należy przyjmować w pojedynczej dawce dobowej. Tabletki można zażywać niezależnie od posiłku. Czas leczenia w przypadku 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 podawana w dawkach podzielonych przez 3 dni (500 mg raz na dobę). Alternatywnie można tę samą dawkę całkowitą (1500 mg) 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 spowodowanych przez *Chlamydia trachomatis* zaleca się doustne podanie jednorazowej dawki wynoszącej 1000 mg.

Dzieci i młodzież o masie ciała mniejszej niż 45 kg

Nie zaleca się stosowania preparatu w postaci tabletek u tych pacjentów. Można stosować inne postacie azytromycyny, np. zawiesinę.

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikacji dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie azytromycyny jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na azytromycynę, inne antybiotyki makrolidowe lub jakąkolwiek substancję pomocniczą preparatu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje alergiczne

Rzadko opisywano, że azytromycyna powodowała reakcje alergiczne (rzadko zakończone zgonem), takie jak obrzęk naczynioruchowy i anafilaksja. Niektóre z tych reakcji powodowały nawrót objawów i wymagały dłuższego okresu obserwacji i leczenia.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ azytromycyna jest metabolizowana w wątrobie i wydalana z żółcią, nie należy stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z chorobami wątroby. Nie przeprowadzono badań ze stosowaniem azytromycyny u tych pacjentów.

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń czynności wątroby należy przerwać podawanie azytromycyny.

Jeśli jest konieczne podawanie azytromycyny, należy monitorować czynność wątroby.

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 zaleca się jednoczesnego stosowania azytromycyny i pochodnych alkaloidów sporyszu.

Wydłużenie odstępu QT

Podczas leczenia innymi makrolidami opisywano wydłużenie repolaryzacji serca i odstępu QT. Nie można całkowicie wykluczyć takiego działania azytromycyny u pacjentów z grupy ryzyka kardiologicznego. W związku z powyższym:

- 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 preparaty przeciwarrytmiczne klasy IA oraz III, cyzapryd i terfenadyna,
- nie należy stosować azytromycyny u pacjentów z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza hipokaliemią lub hipomagnezemią,
- nie należy stosować azytromycyny u pacjentów z znaczącą kliniczną bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością serca.

Zapalenie gardła, zapalenie migdałków

Azytromycyna nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia gardła i zapalenia migdałków, spowodowanych przez *Streptococcus pyogenes*. W leczeniu tych zakażeń oraz w zapobieganiu ostrej gorączki reumatycznej należy, jako leczenie pierwszego wyboru, stosować penicyliny.

Zapalenie ucha środkowego

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

Azytromycyna nie jest wskazana do leczenia zakażonych ran pooparzeniowych.

W przypadku 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. Powstanie nadkażeń 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.

Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego

Podczas stosowania antybiotyków makrolidowych opisywano występowanie rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego. W związku z powyższym, jeśli podczas leczenia azytromycyną występuje biegunka, należy rozważyć takie rozpoznanie. W przypadku wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego spowodowanego azytromycyną, podawanie leków hamujących perystaltykę jelit jest przeciwwskazane.

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.

Azytromycyna nie jest właściwa w leczeniu ciężkich zakażeń, gdzie konieczne jest duże stężenie antybiotyku, osiągnięte w krótkim czasie.

Preparat zawiera laktozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadkimi, dziedzicznymi chorobami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zaburzenie wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki zobojętniające

W badaniach farmakokinetycznych, podczas jednoczesnego stosowania leków zobojętniających i azytromycyny, nie zaobserwowano wpływu na całkowitą biodostępność azytromycyny, chociaż maksymalne stężenie w surowicy było zmniejszone o 30%. Azytromycynę należy stosować co najmniej 1 godzinę przed przyjęciem leków zobojętniających lub 2 godziny po ich zastosowaniu.

Ergotamina

Teoretycznie, jednoczesne stosowanie sporyszu i azytromycyny może powodować objawy zatrucia sporyszem. W związku z powyższym nie zaleca się jednoczesnego stosowania (patrz także punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny

Opisywano zwiększoną skłonność do krwawień, jeśli azytromycyna była stosowana jednocześnie z warfaryną lub doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny. Należy pamiętać o konieczności częstszej kontroli czasu protrombinowego.

Digoksyna

Opisywano, że u niektórych pacjentów pewne antybiotyki makrolidowe zaburzają metabolizm digoksyny w jelitach. W związku z powyższym, u pacjentów leczonych jednocześnie azytromycyną i digoksyną należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia stężenia digoksyny.

Zydowudyna

Podanie jednorazowej dawki azytromycyny wynoszącej 1000 mg oraz podawanie dawek wielokrotnych, wynoszących 1200 mg lub 600 mg, miało jedynie słaby wpływ na farmakokinetykę zydowudyny lub jej glukuronidowego metabolitu w osoczu lub na wydzielenie nerkowe. Jednakże podawanie azytromycyny powodowało zwiększenie stężenia fosforylowanej zydowudyny, klinicznie czynnego metabolitu, w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest jasne, niemniej jednak może być korzystne dla pacjentów.

Dydanozyna

Dobowa dawka 1200 mg azytromycyny podawana jednocześnie z dydanozyną 6 ochotnikom, w porównaniu z placebo nie wywierała wpływu na farmakokinetykę dydanozyny.

Ryfabutyna

Jednoczesne stosowanie azytromycyny i ryfabutyny może mieć wpływ na stężenie obu substancji czynnych w surowicy. U pacjentów otrzymujących azytromycynę i ryfabutynę zaobserwowano neutropenię.

Teofilina

U zdrowych ochotników azytromycyna nie wpływała na farmakokinetykę teofiliny podczas jednoczesnego podawania azytromycyny i teofiliny. U pacjentów stosujących azytromycynę stężenie teofiliny może być zwiększone. **Chociaż nie wydaje się, aby**

azytromycyna hamowała enzym CYP3A4, zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych zawierających chinidynę, cyklosporynę, cyzapryd, astemizol, terfenadynę, alkaloidy sporyszu, pimozyd lub inne produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym, metabolizowane głównie przez CYP3A4.

Cyclosporyna

Ponieważ nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych i klinicznych dotyczących działania azytromycyny i cyklosporyny podawanych razem, należy dokładnie rozważyć sytuację kliniczną przed jednoczesnym zastosowaniem obu substancji czynnych. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy uważnie monitorować stężenie cyklosporyny i jeśli konieczne – dostosować dawkę cyklosporyny.

Terfenadyna

Badania farmakokinetyczne wykazały, że nie występują interakcje pomiędzy azytromycyną i terfenadyną.

Rzadko zgłaszano przypadki, gdzie nie można było całkowicie wykluczyć takiej interakcji; niemniej jednak nie było pewne, że takie interakcje wystąpiły. Należy zachować ostrożność stosując azytromycynę jednocześnie z terfenadyną.

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, triazolamem, midazolamem lub alfentanylem.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych preparatów i azytromycyny, ponieważ opisano nasilenie działania tych substancji podczas jednoczesnego stosowania antybiotyku makrolidowego – erytromycyny.

4.6 Cięża lub laktacja

Brak wystarczających i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Podczas badań nad rozrodem u zwierząt wykazano, że azytromycyna przenika przez łożysko. Nie obserwowano właściwości teratogennych podczas badań nad reprodukcją u szczurów (patrz dalej w punkcie 5.3).

Bezpieczeństwo stosowania tej substancji czynnej, azytromycyny, podczas ciąży nie zostało potwierdzone. W związku z powyższym, azytromycynę można stosować w ciąży tylko w sytuacjach zagrożenia życia.

Azytromycyna przenika do mleka matek karmiących. Ponieważ nie wiadomo, czy azytromycyna może wywierać działania niepożądane na niemowlę karmione piersią, należy przerwać karmienie piersią na czas stosowania azytromycyny i przez 2 dni po zakończeniu przyjmowania leku.

4.7 Wpływ na zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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 działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy i drgawki.

4.8 Działania niepożądane

Okolo 13% pacjentów zakwalifikowanych do badań klinicznych zgłaszało działania niepożądane, najczęściej zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Klasyfikacja układów narządowych	Często >1/100, <1/10	Niezbyt często >1/1000, <1/100	Rzadko >1/10 000, <1/1000
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, w badaniach klinicznych opisywano okresy przemijającej, lekkiej neutropenii, ale

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

			rzeczywisty związek z podaniem azytromycyny nie został potwierdzony.
Zaburzenia psychiczne			Agresja, niepokój, lęk, nerwowość, depersonalizacja, u pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić delirium.
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, również pochodzenia błędnikowego, bóle głowy, drgawki, zaburzenia węchu i smaku.	Parestezje, omdlenia, osłabienia, bezsenność, nadmierna ruchliwość
Zaburzenia ucha i błędnika			Podczas stosowania antybiotyków makrolidowych było zgłaszane uszkodzenie słuchu. U niektórych pacjentów stosujących azytromycynę opisywano zaburzenia słuchu, głuchotę i szumy uszne. Wiele z tych przypadków było związanych z długotrwałym podawaniem dużych dawek azytromycyny.

			dawek preparatu podczas badań klinicznych. W przypadkach, w których dostępne były dane w fazie obserwacji następczej, wynikało, że większość tych zaburzeń była przemijająca.
Zaburzenia serca			Kołatanie serca, arytmia z tachykardią komorową. Istnieje ryzyko wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu typu torsade de pointes, zwłaszcza u podatnych pacjentów.
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Nudności, wymioty, biegunka, dyskomfort w jamie brzusznej (ból brzucha, skurcze).	Luźne stolce, wzdęcia, jadłowstręt, zaburzenia trawienia.	Zaparcia, przebarwienie języka, zapalenie trzustki, przebarwienia zębów, rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Odchylenia od normy parametrów czynności wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczka cholestatyczna, rzadkie przypadki

			marskości wątroby i niewydolności wątroby, które rzadko kończyły się zgonem.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Reakcje alergiczne, w tym świąd i wysypka.	Reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka i nadwrażliwość na światło; ciężkie zmiany skórne, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		Bóle stawów.	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zapalenie pochwy.	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Anafilaksja, w tym obrzęk (rzadko śmiertelny), osłabienie, kandydoza.

4.9 Przedawkowanie

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

Objawy

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

Leczenie

W przypadku przedawkowania zaleca się podanie węgla leczniczego 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-homoerytromycyna A. Masa cząsteczkowa wynosi 749,0.

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

Progi wrażliwości

Progi wrażliwości typowych patogenów bakteryjnych na azytromycynę wg NCCLS (2000):

- wrażliwe ≤ 2 mg/l; średnio wrażliwe 4 mg/ml; odporne ≥ 8 mg/ml
- *Haemophilus spp.*: wrażliwe ≤ 4 mg/ml;
- *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus pyogenes*: wrażliwe $\leq 0,5$ mg/ml; średnio wrażliwe 1 mg/ml; odporne ≥ 2 mg/ml

Należy zwrócić uwagę, że progi wrażliwości w poszczególnych krajach mogą się różnić w stosunku do zalecanych przez NCCLS.

Obecnie nie ma zalecanych przez NCCLS progów wrażliwości na azytromycynę dla *Neisseria gonorrhoeae* i *Moraxella catarrhalis*.

Obecnie nie ma zalecanych przez NCCLS progów wrażliwości dla patogenów atypowych, w stosunku do których azytromycyna ma udowodnione klinicznie istotne działanie, takich jak *Chlamydia spp.*, *Mycobacterium avium complex*, *Mycoplasma spp.*, *Borrelia spp.* i *Helicobacter pylori*.

Przewaga oporności pewnych gatunków może różnić się zależnie od położenia geograficznego i czasu, dlatego, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń, należy opierać się na lokalnych informacjach. Niniejsza informacja zawiera tylko ogólne wytyczne dotyczące wrażliwości drobnoustrojów na azytromycynę.

Tabela: Spectrum działania przeciwbakteryjnego azytromycyny

Drobnoustrój
Drobnoustroje zwykle wrażliwe
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> Wrażliwe na metycylinę
<i>Staphylococcus spp. koagulazo-ujemne</i> Wrażliwe na metycylinę
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Wrażliwe na erytromycynę Wrażliwe na penicylinę
<i>Streptococcus pyogenes</i> Wrażliwe na erytromycynę
Bakterie 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 penicylinę Średnio wrażliwe na erytromycynę
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Bakterie beztlenowe
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
<i>Propionibacterium spp.</i>
Inne drobnoustroje
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Listeria spp.</i>
<i>Mycobacterium avium complex</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urelyticum</i>
Drobnoustroje, w przypadku których problemem może być nabyta oporność
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Średnio wrażliwe na penicylinę Oporne na penicylinę Średnio wrażliwe na erytromycynę
<i>Streptococcus pyogenes</i> Średnio wrażliwe na penicylinę
Grupa <i>Streptococcus viridans</i> Średnio wrażliwe na penicylinę
Bakterie tlenowe Gram-ujemne
<i>Moraxella catarrhalis</i>

Oporne na erytromycynę
Bakterie beztlenowe
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
Drobnoustroje z wrodzoną opornością
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie
<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus MRSA, MRSE</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Oporne na erytromycynę Oporne na penicylinę i erytromycynę
Streptococcus pyogenes
Oporne na penicylinę
Grupa <i>Streptococcus viridans</i>
Oporne na penicylinę Oporne na erytromycynę
Bakterie tlenowe Gram-ujemne
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Bakterie beztlenowe
Grupa <i>Bacteroides fragilis</i>

Inne informacje

Oporność krzyżowa

Oporność różnych bakterii na antybiotyki makrolidowe zwykle rozwija się w trzech mechanizmach i jest związana ze zmianą miejsca docelowego, modyfikacją antybiotyku lub zmianą jego transportu (przez wypływ zwrotny). Wypływ zwrotny w przypadku paciorkowców odbywa się poprzez geny *mef* i powoduje powstawanie selektywnej oporności na makrolidy (fenotyp M). Celowana modyfikacja jest kontrolowana przez metylazy zakodowane w genach *erm*.

Występuje całkowita oporność krzyżowa pomiędzy erytromycyną, azytromycyną, innymi makrolidami i linkozamidami w przypadku *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* beta-hemolizującymi z grupy A, *Enterococcus spp.* i *Staphylococcus aureus*, łącznie z opornym na metycylinę *S. aureus* (MRSA).

Jest prawdopodobne, że drobnoustroje *S. pneumoniae* wrażliwe na penicylinę, w porównaniu do *S. pneumoniae* opornych na penicylinę, będą bardziej wrażliwe na azytromycynę. Jest również mniej prawdopodobne, że oporne na metycylinę szczepy *S. aureus* (MRSA) w porównaniu do *S. aureus* (MSSA) wrażliwych na metycylinę będą wrażliwe na azytromycynę,

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Azytromycyna podawana doustnie rozmieszcza się w całym organizmie. Badania farmakokinetyczne wykazały znacząco wyższe stężenie azytromycyny w tkankach niż w osoczu (do 50-krotnie większego od maksymalnego stężenia obserwowanego w osoczu). Wskazuje to, że substancja jest w znacznym stopniu wiązana w tkankach (objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 31 l/kg). Średnie maksymalne stężenie (C_{max}), zaobserwowane po podaniu pojedynczej dawki 500 mg, wynosi około 0,4 $\mu\text{g/ml}$ i występuje 2-3 godziny po podaniu preparatu. 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 $\mu\text{g/ml}$, 0,6–2,3 $\mu\text{g/ml}$, 2,0–2,8 $\mu\text{g/ml}$, i 0 – 0,3 $\mu\text{g/ml}$.

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 aktywna fagocytozę.

W modelach zwierzęcych proces ten prawdopodobnie miał wpływ na kumulację azytromycyny w tkance.

Wiązanie azytromycyny z białkami osocza jest zmienne, zależy 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 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 10 metabolitów (powstałych przez N- i O-demetylację, hydroksylację dezozaminy i pierścieni aglikonowych oraz poprzez rozszczepianie koniugatów kładynozowych). Porównanie HPLC i badań mikrobiologicznych sugeruje, że metabolity te nie mają znaczenia dla mikrobiologicznej aktywności azytromycyny.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego od 10 do 80 ml/min), po podaniu jednorazowej dawki azytromycyny, wynoszącej 1 g, średnie wartości C_{max} i AUC_{0-120} zwiększały się odpowiednio o 5,1% i o 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 wartości C_{max} i AUC_{0-120} zwiększały się odpowiednio o 61% i 35%, w porównaniu do zdrowych osobników.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z lekkim do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby brak jest dowodów znaczących zmian farmakokinetyki azytromycyny w surowicy, w porównaniu do zdrowych osobników. Wydaje się, że wzrasta wydalanie

azytromycyny z moczem, prawdopodobnie w celu 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

Farmakokinetyka była badana u dzieci w wieku od 4 miesięcy do 5 lat, po podaniu w postaci 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., wartość C_{max} była nieco mniejsza niż u osób dorosłych i wynosiła: 224 µg/ml u dzieci w wieku od 0,6 do 5 lat oraz po 3 dniach stosowania – 383 µg/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 stosowania

W badaniach na zwierzętach stosowano dawki 40 razy 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 preparatu.

Właściwości mutagenne

W badaniach *in vivo* oraz *in vitro* nie stwierdzono, aby preparat miał właściwości powodowania mutacji genetycznych i chromosomalnych.

Badania nad reprodukcją

Po doustnym podaniu azytromycyny podczas badań nad embriotoksycznością u szczurów nie stwierdzono właściwości teratogennych preparatu. 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 tabletki:

Skrobia żelowana, kukurydziana
Krospowidon
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Laktoza jednowodna
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Azitrin 250 mg – **3 lata**

Azitrin 500 mg – **2 lata**

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku, opakowanie zawiera 6 tabletek po 250 mg (2 blistry) lub 3 tabletki po 500 mg (1 blister).

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Genexo Sp. z o.o.

ul. Śmiała 51

01-526 Warszawa, Polska

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

250mg 14413
500mg 14414

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

19.02.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.02.2008 r.