

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azitrox 250, 250 mg, tabletki powlekane

Azitrox 500, 500 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekaną zawiera 250 mg lub 500 mg azytromycyny (*Azithromycinum*) w postaci azytromycyny dwuwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekaną.

Azitrox 250: okrągła, dwuwypukła, biała lub prawie biała tabletkę powlekaną.

Azitrox 500: podłużna, biała lub prawie biała tabletkę powlekaną.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Azitrox 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 podniebiennych, zapalenie zatok (patrz także punkt 4.4)

Ostre zapalenie ucha środkowego.

Zakażenia dolnych dróg oddechowych: bakteryjne zapalenie oskrzeli, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, lekkie do umiarkowanie ciężkiego śródmiąższowe oraz pęcherzykowe zapalenie płuc.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich: rumień wędrujący (pierwszy objaw boreliozy z Lyme), róża, liszajec, wtórnie zakażone ropne zapalenie skóry.

Choroby przenoszone drogą płciową, takie jak: niepowikłane stany zapalne cewki moczowej oraz szyjki macicy wywoływane przez *Chlamydia trachomatis*.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### ***Dorośli i dzieci o masie ciała powyżej 45 kg***

*Zakażenia dróg oddechowych, zakażenia skóry i tkanek miękkich:* 500 mg raz na dobę przez 3 dni.

*Rumień wędrujący:* w pierwszym dniu leczenia dawka jednorazowa 1 g (2 tabletki 500 mg), następnie od 2. do 5. dnia leczenia 500 mg raz na dobę.

Choroby przenoszone drogą płciową: dawka jednorazowa 1 g (2 tabletki 500 mg).

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

#### ***Dzieci o masie ciała poniżej 45 kg***

Ze względu na postać farmaceutyczną (tabletki powlekane), preparat jest przeznaczony do stosowania u dzieci, które potrafią połknąć tabletkę.

*Zakażenia dróg oddechowych, zakażenia skóry i tkanek miękkich:* 10 mg/kg mc. raz na dobę przez 3 dni.

*Rumień wędrujący:* w pierwszym dniu leczenia dawka jednorazowa 20 mg/kg mc., następnie od 2. do 5. dnia leczenia 10 mg/kg mc. raz na dobę.

#### ***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 w takich przypadkach 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, raz na dobę. Tabletki powlekane Azitrox należy przyjmować w całości, co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na antybiotyki makrolidowe lub którykolwiek składnik preparatu.

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

Tak jak w przypadku erytromycyny i innych antybiotyków makrolidowych, rzadko obserwowano występowanie ciężkich reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksję. Niektóre z tych reakcji były nawracające i konieczna była dłuższa obserwacja i leczenie.

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 i punkt 4.8). Z tego względu nie należy stosować azytromycyny:

- u pacjentów z wrodzonym lub potwierdzonym nabytym wydłużeniem odstępu QT,
- z innymi lekami, które wydłużają odstęp QT, takimi jak leki przeciwarytmiczne należące do klasy IA i III, z cyzaprydem i terfenadyną,
- u pacjentów z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza w przypadkach hipokaliemii i hipomagnezemii,
- 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.

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności azytromycyny stosowanej długotrwale w wyżej wymienionych wskazaniach. W przypadku szybko nawracających zakażeń, należy rozważyć leczenie innym środkiem przeciwbakteryjnym.

Produktu nie należy stosować jednocześnie z pochodnymi sporyszu z powodu możliwego 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**

Należy zachować ostrożność podczas stosowania azytromycyny u pacjentów leczonych jednocześnie innymi lekami mogącymi wydłużyć odstęp QT (patrz punkt 4.4).

*Leki zubożniające:* podczas jednoczesnego stosowania leków zubożniających nie stwierdzono wpływu na całkowitą biodostępność azytromycyny, choć obserwowano zmniejszenie najwyższych stężeń o 30%. Azytromycynę należy stosować, co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po podaniu leku zubożniającego.

*Pochodne ergotaminy:* azytromycyny nie należy stosować jednocześnie z pochodnymi ergotaminy z uwagi na możliwość zatrucia sporyszem, objawiającego się skurczem naczyń obwodowych i niedokrwieniem (ergotyzm).

*Digoksyna:* u niektórych pacjentów antybiotyki makrolidowe zaburzają metabolizm digoksyny, prowadząc do podwyższenia stężenia digoksyny w osoczu. U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę i digoksynę należy monitorować stężenie digoksyny.

Pomimo, iż wydaje się, że azytromycyna nie hamuje układu enzymatycznego CYP3A4, nie można wykluczyć takiego działania u pacjentów przyjmujących azytromycynę. Z tego względu zalecane jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania azytromycyny i leków o wąskim indeksie terapeutycznym metabolizowanych z udziałem CYP3A4.

*Cyklosporyna:* niektóre antybiotyki makrolidowe wpływają na metabolizm cyklosporyny. Należy zachować ostrożność w podczas jednoczesnego stosowania azytromycyny i cyklosporyny. Jeśli jednoczesne stosowanie azytromycyny i cyklosporyny jest konieczne, należy monitorować stężenie cyklosporyny i odpowiednio dostosować dawkę.

*Nelfinawir:* jednoczesne stosowanie azytromycyny w dawce 1,2 g 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 o 13%. Nie jest konieczna korekta dawkowania, należy jednak zwrócić uwagę na działania niepożądane azytromycyny.

*Doustne leki przeciwzakrzepowe typu kumaryny:* podczas jednoczesnego stosowania azytromycyny i warfaryny lub doustnych leków przeciwzakrzepowych typu kumaryny obserwowano zwiększoną skłonność do krwawień. Z tego względu należy monitorować czas protrombinowy.

*Terfenadyna:* przeprowadzone badania nie wykazały interakcji podczas jednoczesnego stosowania terfenadyny i azytromycyny. Odnotowano nieliczne przypadki, w których możliwość interakcji nie mogła być całkowicie wykluczona. Tak jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania azytromycyny i terfenadyny.

*Cyzapryd:* cyzapryd jest metabolizowany w wątrobie z udziałem CYP3A4. Ze względu na hamowanie tego enzymu przez antybiotyki makrolidowe, jednoczesne stosowanie azytromycyny z cyzaprydem może powodować wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu i *torsades de pointes*.

*Ryfabutyna:* jednoczesne stosowanie azytromycyny i ryfabutyny nie wpływało na stężenie tych substancji w surowicy. U pacjentów przyjmujących jednocześnie azytromycynę i ryfabutynę obserwowano neutropenię. Pomimo że wiązała się ona ze stosowaniem ryfabutyny, nie potwierdzono związku przyczynowego z jednoczesnym stosowaniem azytromycyny.

*Inne leki:* w przeprowadzonych badaniach klinicznych nie odnotowano występowania interakcji pomiędzy azytromycyną a teofiliną, karbamazepiną, metyloprednizolonem, dydanozyną oraz cymetydyną. Obserwowano silniejsze działanie astemizolu, triazolamu, midazolamu oraz alfentanylu podczas jednoczesnego stosowania z erytromycyną - antybiotykiem z grupy makrolidów.

Odnotowano pojedynczy przypadek interakcji preparatu Azitrox i amiodaronu, polegającej na wydłużeniu odstępu QT. Odnotowano również pojedynczy przypadek częstoskurczu komorowego po jednoczesnym podaniu preparatu Azitrox z dizopiramidem. Częstoskurcz komorowy może wystąpić po podaniu dizopiramidu w monoterapii, wobec czego zalecane jest monitorowanie stężenia dizopiramidu w przypadku jednoczesnego stosowania z azytromycyną.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Badania dotyczące wpływu na reprodukcję prowadzone u zwierząt nie wykazały zaburzenia płodności lub uszkodzeń płodu wywołanych przez azytromycynę. Nie ma jednak wystarczających danych dotyczących stosowania azytromycyny w okresie ciąży u ludzi. Z tego względu azytromycyna może być stosowana u kobiet w czasie ciąży jedynie w razie zdecydowanej konieczności.

Azytromycyna przenika do mleka u kobiet. Z tego względu zaleca się, aby nie karmić piersią w czasie leczenia azytromycyną oraz w okresie do dwóch dni po zakończeniu stosowania leku. Następnie można kontynuować karmienie piersią.

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

Brak danych dotyczących wpływu azytromycyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak brać pod uwagę możliwość wystąpienia takich działań niepożądanych, jak zawroty głowy i drgawki.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W większości przypadków opisywane działania niepożądane są najczęściej lekkie do umiarkowanych i przemijające po przerwaniu stosowania leku. Najczęstsze działania niepożądane dotyczyły przewodu pokarmowego i były to nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, wzdęcia.

Działania niepożądane odnotowane podczas stosowania azytromycyny przedstawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznaną (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	rzadko	kandydozy
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	niezbyt często	zapalenie pochwy
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	niezbyt często	eozynofilia
	rzadko	trombocytopenia, neutropenia*
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	rzadko	anafilaksja (rzadko prowadząca do zgonu), w tym obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	rzadko	zachowanie agresywne, niepokój, lęk, nerwowość
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	niezbyt często	ból głowy, zawroty głowy, senność, drgawki (obserwowane również podczas stosowania innych makrolidów), zaburzenia smaku i węchu, utrata przytomności
	rzadko	parestezje i astenia, bezsenność, nadmierna ruchliwość
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	bardzo rzadko	zaburzenia słuchu**
<i>Zaburzenia oka</i>	rzadko	zaburzenia widzenia
<i>Zaburzenia serca</i>	rzadko	ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, arytmie z tachykardią komorową (występują także podczas stosowania innych makrolidów); istnieje ryzyko wydłużenia odstępu QT i <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	rzadko	niedociśnienie
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	często	ból brzucha, nudności, biegunka, wymioty
	niezbyt często	luźne stolce, wzdęcia, zaburzenia trawienia, jadłowstręt
	rzadko	zaparcia, zapalenie języka, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	rzadko	zapalenie wątroby, żółtaczką cholestatyczną z nieprawidłowymi wartościami testów czynności wątroby**, martwica wątroby i niewydolność wątroby, rzadko prowadzące do zgonu
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	niezbyt często	reakcje alergiczne, w tym świąd i wysypka
	rzadko	reakcje alergiczne, w tym, pokrzywka i uczulenie na światło; ciężkie reakcje skórne takie jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	niezbyt często	ból stawów
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	bardzo rzadko	śródmiażdżowe zapalenie nerek**, ostra niewydolność nerek
<i>Badania diagnostyczne</i>	rzadko	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub zwiększenie stężenia bilirubiny***
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	rzadko	osłabienie, uczucie zmęczenia

- \* obserwowano w badaniach klinicznych, nie potwierdzono związku z leczeniem azytromycyną
- \*\* odnotowano pojedyncze przypadki
- \*\*\* zazwyczaj ustępuje w ciągu 2 do 3 tygodni od zaprzestania leczenia

## 4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących przedawkowania azytromycyny. Typowymi objawami przedawkowania antybiotyków makrolidowych są: przemijająca utrata słuchu, silne nudności, wymioty i biegunka. W przypadku przedawkowania zalecane jest podanie węgla aktywowanego, zastosowanie leczenia objawowego i jeśli konieczne, leczenia podtrzymującego czynności życiowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy  
kod ATC: J01FA10

#### Mechanizm działania

Azytromycyna należy do azalidów, podgrupy antybiotyków makrolidowych. Wiąże się one z podjednostką 50S rybosomów i blokują translokację łańcuchów peptydowych, hamując w ten sposób syntezę białek zależną od RNA u wszystkich drobnoustrojów wrażliwych na lek.

#### Mechanizm powstawania oporności

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

#### Wartości graniczne

Graniczne wartości wrażliwości typowych patogenów na azytromycynę 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.

Poniżej podano zakres działania przeciwbakteryjnego azytromycyny:

<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</i> spp. <i>Prevotella</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp.
<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</i> spp. MRSA, MRSE*
<b>Bakterie Gram-ujemne</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp. <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 2-3 godziny po podaniu ( $C_{max}$  po podaniu doustnym jednorazowej dawki 500 mg wynosiło około 0,4 µg/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 µg/ml do 52% przy stężeniu 0,05 µg/ml. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $VV_{ss}$ ) wynosi 31,1 l/kg.

#### Wydalanie

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 teratogennego. U szczurów, którym podano azytromycynę w dawce 100 do 200 mg/kg mc. na dobę, stwierdzano niewielkie opóźnienie kostnienia u płodu oraz przybieranie masy ciała u matek. W badaniach na szczurach, dotyczących okresu okołoporodowego i pourodzeniowego, obserwowano opóźnienie kostnienia po podaniu azytromycyny w dawce 50 mg/kg mc. na dobę.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Skrobia kukurydziana przeżelowana, kroskarmeloza sodowa, wodorofosforan wapnia, magnezu stearynian, laurylosiarczan sodowy. Skład otoczki: hypromeloza 2910/5, tytanu dwutlenek, makrogol 6000, talk, symetykon emulsja SE 4, polisorbat 80.

### **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.

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

Blister z folii PVC/Al w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

Azitrox 250: 3 lub 6 tabletek powlekanych

Azitrox 500: 2, 3 lub 6 tabletek powlekanych

### **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**

Zentiva k.s., Dolni Mecholupy, U kabelovny 130, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

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

Pozwolenie nr: 10872 (Azitrox 250), 10873 (Azitrox 500).

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

30.04.2004, 03.12.2008

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

20.01.2011