

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azitrin, 250 mg, tabletki powlekane

Azitrin, 500 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Azitrin można stosować w następujących zakażeniach wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę:

- zakażenia górnych dróg oddechowych: bakteryjne zapalenie zatok i zapalenie gardła lub migdałków (patrz punkt 4.4);
- zakażenia dolnych dróg oddechowych: ostre zapalenie oskrzeli, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, lekkie do umiarkowanie ciężkiego zapalenie płuc, w tym śródmiąższowe.
- ostre zapalenie ucha środkowego (patrz punkt 4.4);
- zakażenia skóry i tkanek miękkich: róża, liszajec oraz wtórne ropne zapalenie skóry; rumień wędrujący - *Erythema migrans* (pierwszy objaw boreliozy z Lyme); trądzik pospolity (*Acne vulgaris*) o umiarkowanym nasileniu, wyłącznie u dorosłych;
- choroby przenoszone drogą płciową, takie jak niepowikłane zapalenie cewki moczowej i błony śluzowej szyjki macicy powodowane przez *Chlamydia trachomatis*.

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

#### 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.

*Dawkowanie u dorosłych, również w podeszłym wieku, oraz u dzieci o masie ciała powyżej 45 kg*

Zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, zakażenia skóry i tkanek miękkich (z wyjątkiem rumienia wędrującego i trądziku pospolitego)

Całkowita dawka azytromycyny wynosi 1,5 g w ciągu 3 dni (500 mg w pojedynczej dawce dobowej).

Rumień wędrujący

Dawka całkowita wynosi 3 g i należy ją zażyć w następującym schemacie: pierwszego dnia 1 g (2 tabletki powlekane po 500 mg), a następnie 500 mg (1 tabletka powlekana) od drugiego do piątego dnia, w pojedynczych dawkach dobowych.

#### Trądzik pospolity o umiarkowanym nasileniu – wyłącznie u dorosłych

Dawka całkowita wynosi 6 g i zalecana jest do podania w następującym schemacie: 1 tabletka powlekana 500 mg raz na dobę przez 3 dni, następnie 1 tabletka powlekana 500 mg raz na tydzień przez kolejnych 9 tygodni. W drugim tygodniu kuracji lek należy zażyć po 7 dniach od zażycia pierwszej dawki, a następnie osiem dawek zażywać, zachowując 7-dniowe przerwy w stosowaniu. W związku ze stosowaniem dużej dawki azytromycyny w powyższym schemacie dawkowania u pacjentów z trądzikiem pospolitym o umiarkowanym nasileniu, konieczne jest monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem i w okresie prowadzonego kursu leczenia azytromycyną. Powyższy schemat leczenia pulsacyjnego trądziku pospolitego o umiarkowanym nasileniu (3 dni + 9 tygodni) może być u danego pacjenta zastosowany tylko raz, gdyż nie ma dotychczas kontrolowanych badań klinicznych, których wyniki wykazałyby bezpieczeństwo i skuteczność powtarzania tego schematu leczenia trądziku pospolitego.

#### Niepowikłane zakażenia wywołane przez *Chlamydia trachomatis*

1 g (2 tabletki powlekane po 500 mg) w pojedynczej dawce.

#### *Dzieci i młodzież o masie ciała mniejszej niż 45 kg*

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego postaci tabletek u tych pacjentów. Można stosować inne postaci 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).

### **3. Przeciwwskazania**

Stosowanie azytromycyny jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na azytromycynę, inne antybiotyki makrolidowe lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.

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

#### *Reakcje alergiczne*

Rzadko, po azytromycynie opisywano reakcje alergiczne (rzadko zakończone zgonem), takie jak obrzęk naczynioruchowy i anafilaksja. Niektóre z tych reakcji przebiegały z nawrotem 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 jej stosować 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 lekami, które powodują wydłużenie odstępu QT, jak leki przeciwarytmiczne 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 ze 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 jako leczenie pierwszego wyboru należy stosować penicyliny.

#### *Zapalenie ucha środkowego*

Azytromycyna często nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia ucha środkowego.

Azytromycyna nie jest wskazana do leczenia zakażonych ran poparzeniowych.

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 przerywania 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.

#### *Rzekomobloniaste zapalenie jelita grubego*

Podczas stosowania antybiotyków makrolidowych opisywano występowanie rzekomobloniastego zapalenia jelita grubego. W związku z powyższym, jeśli podczas leczenia azytromycyną występuje biegunka, należy rozważyć takie rozpoznanie. W przypadku wystąpienia rzekomobloniastego 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.

Produkt leczniczy 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.

## **5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Zaleca się ostrożność podczas stosowania azytromycyny u pacjentów leczonych innymi lekami, które mogą wydłużać odstęp QT. (Patrz punkt 4.4).

#### *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 AUC nelfinawiru 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 leków podczas jednoczesnego 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 pochodnych kumaryny opisywano zwiększoną skłonność do krwawień. Należy zwrócić uwagę na częste monitorowanie czasu protrombinowego.

### *Digoksyna*

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

### *Metyloprednizolon*

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 przeciwwzakalne razem z terfenadyną, przeprowadzono badania farmakokinetyczne w celu zbadania interakcji. Badania te potwierdziły brak interakcji pomiędzy azytromycyną i terfenadyną. Notowano rzadkie przypadki, w których nie można było całkowicie wykluczyć możliwości takich interakcji. Jednakże, nie były one dowodem na wystąpienie interakcji. Jak inne makrolidy, również azytromycynę należy stosować z terfenadyną z zachowaniem ostrożności.

#### *Teofilina*

Azytromycyna nie wykazała wpływu na farmakokinetykę teofiliny podczas badań przeprowadzonych 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 metabolitów glukuronidowych. 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 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 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 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

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 punkt 5.3).

Nie potwierdzono bezpieczeństwa stosowania azytromycyny podczas ciąży. W związku z powyższym, azytromycynę można stosować w ciąży tylko w sytuacjach zagrożenia życia. Azytromycyna przenika do mleka kobiecego. 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 jej przyjmowania.

#### 4.7 Wpływ na zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

### 8. Działania niepożądane

Około 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 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, w badaniach klinicznych opisywano okresy przemijającej, lekkiej neutropenii, ale rzeczywisty związek z podaniem azytromycyny nie został potwierdzony. Agresja, niepokój, lęk, nerwowość, depersonalizacja, u pacjentów w podeszłym wieku mogą wystąpić majaczenia.
Zaburzenia psychiczne			
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, również pochodzenia błędnikowego, bóle głowy, drgawki, zaburzenia węchu i smaku, utrata przytomności	Parestezje, omdlenia, osłabienia, bezsensowność, nadmierna ruchliwość

**Zaburzenia ucha  
i błędnika**

Zgłaszane uszkodzenie słuchu podczas stosowania antybiotyków makrolidowych. U niektórych pacjentów otrzymujących azytromycynę opisywano zaburzenia słuchu, głuchotę i szumy uszne. Wiele z tych przypadków było związanych z długotrwałym podawaniem dużych dawek podczas badań klinicznych. W przypadkach, w których dostępne były dane w fazie obserwacji następczej, wynikało, że większość tych zaburzeń była przemijająca.

**Zaburzenia oka  
Zaburzenia serca**

Zaburzenia widzenia  
Kołatanie serca, arytmia z tachykardią komorową. Istnieje ryzyko wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*, zwłaszcza u podatnych pacjentów.

**Zaburzenia żołądka i  
jelit**

Nudności,                      Luźne stolce,  
wymioty,                      wzdęcia,  
biegunka,                      jadłowstręt,  
dyskomfort w                      zaburzenia  
jamie                      trawienia  
brzuszej  
(ból brzucha,  
skurcze)

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 naczyńioruchowy, pokrzywka i nadwrażliwość na światło; ciężkie zmiany skórne, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-



<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Bóle stawów	Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Zapalenie pochwy	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		Anafilaksja, w tym obrzęk (rzadko śmiertelny), osłabienie, kandydoza

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **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 aktywnego 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. Chemicznie jest analogiem erytromycyny A, powstałym poprzez wstawienie atomu azotu do pierścienia laktonowego cząsteczki.

Mechanizm działania azytromycyny polega na zahamowaniu syntezy białka bakteryjnego, przez wiązanie cząsteczki antybiotyku z podjednostką 50S rybosomu i zahamowanie translokacji łańcucha peptydowego.

#### *Progi wrażliwości*

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

- wrażliwe  $\leq 2$  mg/l; średnio wrażliwe 4 mg/ml; odporne  $\geq 8$  mg/ml;
- *Haemophilus spp.*: wrażliwe  $\leq 4$  mg/ml;
- *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus pyogenes*: wrażliwe  $\leq 0,5$  mg/ml; średnio wrażliwe 1 mg/ml; odporne  $\geq 2$  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  
*Corynebacterium diphtheriae*  
*Staphylococcus aureus*  
  
Wrażliwe na metycylinę  
*Staphylococcus spp.* koagulazo-ujemne  
  
Wrażliwe na metycylinę  
*Streptococcus pneumoniae*  
  
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>

*Haemophilus ducreyi*

*Legionella spp.*

*Moraxella catarrhalis*

Wrażliwe na penicylinę

Średnio wrażliwe na erytromycynę

*Neisseria gonorrhoeae*

*Pasteurella multocida*

Bakterie beztlenowe

*Clostridium perfringens*

*Fusobacterium nucleatum*

*Fusobacterium necrophorum*

*Prevotella spp.*

*Porphyromonas spp.*

*Propionibacterium spp.*

Inne drobnoustroje

*Borrelia burgdorferi*

*Chlamydia pneumoniae*

*Chlamydia trachomatis*

*Helicobacter pylori*

*Listeria spp.*

*Mycobacterium avium complex*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Ureaplasma urelyticum*

Drobnoustroje, w przypadku których mogła wystąpić nabyta oporność

Bakterie tlenowe Gram-dodatnie

*Streptococcus pneumoniae*

Średnio wrażliwe na penicylinę

Oporne na penicylinę

Średnio wrażliwe na erytromycynę

*Streptococcus pyogenes*

Średnio wrażliwe na penicylinę

Grupa *Streptococcus viridans*

Średnio wrażliwe na penicylinę

Bakterie tlenowe Gram-ujemne

*Moraxella catarrhalis*

Oporne na erytromycynę

Bakterie beztlenowe

*Peptostreptococcus spp.*

Drobnoustroje z wrodzoną opornością

Bakterie tlenowe Gram-dodatnie

*Corynebacterium spp.*

*Enterococcus spp.*

*Staphylococcus* MRSA, MRSE

*Streptococcus pneumoniae*

Oporne na erytromycynę

Oporne na penicylinę i erytromycynę

*Streptococcus pyogenes*

Oporne na penicylinę

Grupa *Streptococcus viridans*

Oporne na penicylinę

Oporne na erytromycynę

Bakterie tlenowe Gram-ujemne

*Pseudomonas aeruginosa*

Bakterie beztlenowe

Grupa *Bacteroides fragilis*

### *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.

## **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 µg/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 µg/ml, 0,6–2,3 µg/ml, 2,02,8 µg/ml, i 0 – 0,3 µg/ml.

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

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

Wiązanie azytromycyny z białkami osocza jest zmienne, 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 µg/ml, a także 10 metabolitów (powstałych przez N- i O-demetylację, hydroksylację dezoaminy 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 osób.

#### 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 osób.

Wydaje się, że wzrasta wydalanie azytromycyny z moczem, co prawdopodobnie kompensuje zmniejszony klirens wątrobowy.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

#### Niemowlęta, małe dzieci, dzieci i młodzież

Badano farmakokinetykę u dzieci w wieku od 4 miesięcy do 5 lat, po podaniu azytromycyny 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. U dzieci w wieku od 6 do 15 lat po 3 dniach stosowania  $C_{max}$  wynosiło 383 µg/ml. 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 azytromycyny.

#### *Właściwości mutagenne*

W badaniach *in vivo* oraz *in vitro* nie stwierdzono, by azytromycyna powodowała mutacje genetyczne i chromosomalne.

#### *Badania nad reprodukcją*

Po doustnym podaniu azytromycyny podczas badań nad embriotoksycznością u szczurów nie stwierdzono właściwości teratogennych. Azytromycyna podawana szczurom w dawce 100 mg/kg mc. i 200 mg/kg mc. na dobę powodowała lekkie opóźnienie kostnienia u płodu i zwiększanie 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**

Skrobia żelowana, kukurydziana

Krospowidon

Wapnia wodorofosforan bezwodny

Sodu laurylosiarczan

Magnezu stearynian

Skład otoczki:

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 podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

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

Azitrin 250 mg: blistry z folii PVC/PVDC/ Aluminium w tekturowym pudełku

6 szt. (2 blistry po 3 szt.)

Azitrin 500 mg: blistry z folii PVC/PVDC/ Aluminium w tekturowym pudełku

3 szt. (1 blister po 3 szt.)

### **3.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań

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

AXXON Sp. z o.o.

ul. Baletowa 30

02-867 Warszawa

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

Azitrin 250 mg: pozwolenie nr 14413

Azitrin 500 mg: pozwolenie nr 14414

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.02.2008 r.

Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.05.2013 r.

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

styczeń 2017