

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AzitroLEK 200 mg/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każde 5 ml przygotowanej zawiesiny zawiera 204,8 mg azytromycyny jednowodnej, co odpowiada 200 mg azytromycyny (*Azithromycinum*).

Każdy 1 ml przygotowanej zawiesiny zawiera 40,96 mg azytromycyny jednowodnej, co odpowiada 40 mg azytromycyny (*Azithromycinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

sacharoza 3,70 g/5 ml

aspartam (E951) 0,030 g/5 ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Biały lub białawy proszek krystaliczny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

AzitroLEK wskazany jest w leczeniu następujących zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- ostre bakteryjne zapalenie zatok obocznych nosa (właściwie rozpoznane);
- ostre bakteryjne zapalenie ucha środkowego (właściwie rozpoznane);
- łagodne do umiarkowanego ciężkiego pozaszpitalne zapalenie płuc;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich;
- niepowikłane zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez *Chlamydia trachomatis*.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

W leczeniu niepowikłanego zapalenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołanego przez *Chlamydia trachomatis* dawka azytromycyny wynosi 1000 mg w pojedynczej dawce doustnej.

We wszystkich pozostałych wskazaniach dawka wynosi 1500 mg, podawana jako 500 mg na dobę przez 3 kolejne dni. Alternatywnie, tę samą dawkę całkowitą (1500 mg) można podawać również przez 5 dni: 500 mg w pierwszym dniu leczenia i po 250 mg od drugiego do piątego dnia leczenia.

Do leczenia tych pacjentów dostępny jest również lek w innych postaciach farmaceutycznych.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku można stosować te same dawki, co u dorosłych.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Całkowita dawka u dzieci w wieku od 1 roku wynosi 30 mg/kg mc. Można ją podawać w dawce 10 mg/kg mc. jeden raz na dobę przez 3 dni lub przez 5 dni według schematu: pojedyncza dawka 10 mg/kg mc. w pierwszym dniu, a następnie po 5 mg/kg mc. przez następne 4 dni, zgodnie z poniższą tabelą. Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci w 1. roku życia są ograniczone.

Masa ciała (kg)	Leczenie 3-dniowe	Leczenie 5-dniowe		Zawartość butelki
	Dzień 1.-3. 10 mg/kg/dobę	Dzień 1. 10 mg/kg/dobę	Dzień 2.-5. 5 mg/kg/dobę	
10 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml
12 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	15 ml
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17 – 25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml
26 – 35 kg	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	22,5 ml
36 – 45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
>45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	22,5 ml + 15 ml

Dawkowanie w leczeniu zapalenia gardła wywołanego przez *Streptococcus pyogenes* stanowi wyjątek. Wykazano, że w tym wskazaniu azytromycyna była skuteczna u dzieci podawana w dawce pojedynczej 10 mg/kg mc. lub 20 mg/kg mc. przez 3 dni. Maksymalna dawka dobową wynosiła 500 mg. Obie dawki dawały porównywalny efekt kliniczny, mimo że dawka 20 mg/kg mc powodowała bardziej znamiennej eradykację bakterii.

Jednak penicylina jest lekiem pierwszego wyboru w zapaleniu gardła wywołanym przez *Streptococcus pyogenes* i w zapobieganiu późniejszej ostrej gorączce reumatycznej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego od 10 do 80 ml/min) modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt. 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt. 4.4).

Sposób podawania

Przed podaniem proszek należy wymieszać z wodą w celu otrzymania białej lub białawej, jednorodnej zawiesiny (patrz punkt 6.6). Przygotowaną zawiesinę można podawać polietylenowo-polipropylenową strzykawką do podawania doustnego.

Gorzki posmak zawiesiny można złagodzić, popijając lek sokiem owocowym. Zawiesinę AzitroLEK należy podawać w pojedynczej dawce dobowej. Lek można przyjmować w trakcie posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie tego produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na azytromycynę, erytromycynę, którykolwiek antybiotyk makrolidowy lub ketolidowy, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkty 4.4 i 6.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak podczas stosowania erytromycyny i innych antybiotyków makrolidowych, rzadko notowano ciężkie reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksję (rzadko zakończoną zgonem). Niektóre z tych reakcji po podaniu azytromycyny wywoływały nawracające objawy i wymagały dłuższego okresu obserwacji i leczenia.

Ponieważ wątroba jest głównym narządem uczestniczącym w eliminacji azytromycyny, produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby. Podczas stosowania azytromycyny opisywano przypadki piorunującego zapalenia wątroby, mogącego prowadzić do zagrażającej życiu niewydolności wątroby (patrz punkt 4.8). U niektórych pacjentów mogły wcześniej występować choroby wątroby lub mogli oni stosować inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń czynności wątroby (tj. szybki rozwój astenii połączonej z żółtaczką, ciemne zabarwienie moczu, skłonność do krwawień lub encefalopatia wątrobowa), należy natychmiast wykonać testy i badania czynności wątroby. Jeśli wystąpią zaburzenia czynności wątroby, stosowanie azytromycyny należy przerwać.

U pacjentów otrzymujących pochodne ergotaminy jednoczesne stosowanie niektórych antybiotyków makrolidowych może przyspieszyć wystąpienie objawów zatrucia sporyszem. Nie ma danych dotyczących możliwości wystąpienia interakcji między alkaloidami sporyszu a azytromycyną. Jednak ze względu na teoretyczną możliwość zatrucia sporyszem nie należy jednocześnie stosować azytromycyny i pochodnych alkaloidów sporyszu (patrz punkt 4.5).

Podobnie jak w przypadku każdego produktu zawierającego antybiotyk, zaleca się obserwację, czy u pacjenta nie występują objawy nadkażenia opornymi drobnoustrojami, w tym grzybami.

Podczas stosowania prawie każdego antybiotyku, w tym azytromycyny, notowano występowanie biegunki wywołanej przez *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile* associated diarrhoea) o nasileniu od lekkiego do zakończonego zgonem zapalenia okrężnicy. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych zmienia prawidłową florę bakteryjną jelita grubego, prowadząc do nadmiernego wzrostu *C. difficile*.

Bakterie *C. difficile* wytwarzają toksyny A i B, biorące udział w rozwoju CDAD. Szczepy *C. difficile* wytwarzające hipertoksynę powodują zwiększenie chorobowości i umieralności, gdyż zakażenia te mogą być odporne na leczenie przeciwbakteryjne i może być konieczne wycięcie okrężnicy. Rozpoznanie CDAD trzeba rozważyć u każdego pacjenta, u którego wystąpi biegunka po zastosowaniu antybiotyku. Konieczne jest dokładne zebranie wywiadu chorobowego, gdyż notowano występowanie CDAD po upływie ponad dwóch miesięcy po podaniu leków przeciwbakteryjnych.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego mniejszy niż 10 ml/min) obserwowano zwiększenie o 33% całkowitego wpływu azytromycyny na organizm (patrz punkt 5.2).

Podczas leczenia innymi antybiotykami makrolidowymi obserwowano wydłużenie czasu repolaryzacji serca i odstępu QT, wiążące się z ryzykiem rozwoju zaburzeń rytmu serca i zaburzeń typu *torsade de pointes*. Ponieważ nie można całkowicie wykluczyć podobnego działania azytromycyny u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wydłużenia czasu repolaryzacji serca (patrz punkt 4.8), należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów:

- z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT,
- otrzymujących jednocześnie inne leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT (tj. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, cyzapryd i terfenadyna),
- z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza hipokaliemią i hipomagnezemią,
- z istotną klinicznie bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością serca.

U pacjentów leczonych azytromycyną notowano zaostrzenie objawów miastonii oraz nowe przypadki zespołu miastenniczego (patrz punkt 4.8).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności azytromycyny w zapobieganiu lub leczeniu zakażenia prątkami MAC (kompleks *Mycobacterium avium*) u dzieci.

Przed przepisaniem azytromycyny należy wziąć pod uwagę następujące informacje.

Azytromycyna w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej nie jest odpowiednia do leczenia ciężkich zakażeń, w których konieczne jest szybkie uzyskanie dużego stężenia antybiotyku we krwi.

Azytromycyna nie jest lekiem z wyboru w leczeniu empirycznym zakażeń na obszarach, na których częstość występowania szczepów opornych wynosi 10% lub więcej (patrz punkt 5.1).

Na obszarach, na których częstość występowania oporności na erytromycynę A jest duża, szczególnie istotne jest uwzględnienie zmian wzorca wrażliwości na azytromycynę i inne antybiotyki.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, w niektórych krajach europejskich obserwowano dużą oporność na azytromycynę szczepów *Streptococcus pneumoniae* (>30%), patrz punkt 5.1. Należy to wziąć pod uwagę podczas leczenia zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*.

Zapalenie gardła, zapalenie migdałków

Azytromycyna nie jest lekiem z wyboru w leczeniu zapalenia gardła i migdałków podniebiennych, wywołanego przez *Streptococcus pyogenes*. W tym wskazaniu oraz w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej lekiem z wyboru jest penicylina.

Zapalenie zatok

Azytromycyna często nie jest lekiem z wyboru w leczeniu zapalenia zatok.

Ostre zapalenie ucha środkowego

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

Zakażenia skóry i tkanki podskórnej

Główny patogen wywołujący zakażenia tkanek miękkich, *Staphylococcus aureus*, jest często oporny na azytromycynę. Z tego względu przeprowadzenie badania wrażliwości uznaje się za warunek konieczny przed rozpoczęciem leczenia azytromycyną zakażeń tkanek miękkich.

Zakażone rany oparzeniowe

Azytromycyna nie jest wskazana w leczeniu zakażonych ran oparzeniowych.

Choroby przenoszone drogą płciową

Przed rozpoczęciem leczenia chorób przenoszonych drogą płciową należy upewnić się, że nie występuje jednocześnie zakażenie *T. pallidum*.

Choroby neurologiczne i psychiczne

Azytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi lub psychicznymi.

Ostrzeżenie dla pacjentów z cukrzycą: 5 ml przygotowanej zawiesiny zawiera 3,70 g sacharozy. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

AzitroLEK zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki zobojętniające

W badaniu farmakokinetycznym, w którym oceniano działanie stosowanych jednocześnie leków zobojętniających i azytromycyny, nie stwierdzono wpływu na całkowitą biodostępność, chociaż

największe stężenia w surowicy były zmniejszone o około 25%. Azytromycynę należy podawać co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po przyjęciu leków zubożniających.

Cetyryzyna

U zdrowych ochotników podawanie azytromycyny według schematu 5-dniowego jednocześnie z cetyryzyną w dawce 20 mg, w stanie stacjonarnym nie powodowało interakcji farmakokinetycznej ani znaczących zmian odstępu QT.

Dydanozyna (dideoksyinozyna)

W porównaniu z placebo, azytromycyna w dawce dobowej 1200 mg, podawana jednocześnie z dydanozyną w dawce 400 mg na dobę, prawdopodobnie nie miała wpływu na farmakokinetykę dydanozyny w stanie stacjonarnym u 6 badanych osób z zakażeniem wirusem HIV.

Digoksyna

Istnieją doniesienia, że niektóre antybiotyki makrolidowe ograniczają u części pacjentów metabolizm digoksyny zachodzący w jelicie z udziałem drobnoustrojów. U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę, pokrewny antybiotyk azalidowy, i digoksynę, należy wziąć pod uwagę możliwość zwiększenia stężenia digoksyny.

Zydowudyna

Jednorazowe podanie azytromycyny w dawce 1000 mg i wielokrotne podanie dawek 1200 mg lub 600 mg miało niewielki wpływ na farmakokinetykę w osoczu lub wydalanie przez nerki zydowudyny lub jej glukuronidowego metabolitu. Jednak podawanie azytromycyny zwiększało stężenie fosforylowanej zydowudyny (klinicznie czynnego metabolitu) w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej. Kliniczne znaczenie tego działania nie jest znane, ale może być ono korzystne dla pacjenta.

Azytromycyna nie oddziałuje znacząco z układem cytochromu P450 w wątrobie. Jest mało prawdopodobne, aby wchodziła w interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami, tak jak erytromycyna i inne antybiotyki makrolidowe. Azytromycyna nie pobudza aktywności enzymów cytochromu P450 w wątrobie ani nie hamuje ich przez tworzenie kompleksów cytochrom-metabolit.

Pochodne ergotaminy

Ze względu na teoretyczną możliwość zatrucia sporyszem nie należy stosować azytromycyny jednocześnie z pochodnymi ergotaminy (patrz punkt 4.4).

Przeprowadzono badania interakcji farmakokinetycznych między azytromycyną i następującymi lekami, które podlegają znaczącemu metabolizmowi z udziałem enzymów układu cytochromu P450.

Astemizol, alfentanyl

Nie są znane dane dotyczące interakcji z astemizolem lub alfentanylem. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków z azytromycyną, gdyż opisywano nasilenie działania podczas skojarzonego stosowania z antybiotykiem makrolidowym - erytromycyną.

Atorwastatyna

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny (10 mg na dobę) i azytromycyny (500 mg na dobę) nie zmieniało stężenia atorwastatyny w osoczu (na podstawie badania hamowania aktywności reduktazy HMG-CoA).

Karbamazepina

W badaniu interakcji farmakokinetycznej u zdrowych ochotników nie wykazano znaczącego wpływu jednocześnie podawanej azytromycyny na stężenie karbamazepiny lub jej czynnego metabolitu w osoczu.

Cyzapryd

Cyzapryd jest metabolizowany w wątrobie przy udziale izoenzymu CYP3A4. Makrolidy hamują aktywność tego izoenzymu, dlatego ich jednoczesne stosowanie z cyzaprydem może spowodować

wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu serca i zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*.

Cymetydyna

W badaniu farmakokinetycznym nie stwierdzono wpływu na farmakokinetykę azytromycyny pojedynczej dawki cymetydyny, podanej na 2 godziny przed azytromycyną.

Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny

W badaniu interakcji farmakokinetycznej azytromycyna nie zmieniała przeciwzakrzepowego działania warfaryny podanej zdrowym ochotnikom w pojedynczej dawce 15 mg. Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu o nasileniu działania przeciwzakrzepowego w następstwie jednoczesnego zastosowania azytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryny. Wprawdzie nie ustalono związku przyczynowego, ale należy zwrócić uwagę na częstość, z jaką kontrolowany jest czas protrombinowy podczas stosowania azytromycyny u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny.

Cyklosporyna

W badaniu farmakokinetycznym, w którym zdrowym ochotnikom podawano doustnie azytromycynę w dawce 500 mg/dobę przez 3 dni, a następnie cyklosporynę w pojedynczej dawce doustnej 10 mg/kg mc., stwierdzono znacząco zwiększone wartości C_{max} i AUC_{0-5} . Dlatego należy zachować ostrożność, jeśli rozważa się jednoczesne podanie azytromycyny z cyklosporyną. Jeśli skojarzone leczenie jest konieczne, należy kontrolować stężenie cyklosporyny i odpowiednio zmodyfikować jej dawkę.

Efawirenz

Jednoczesne podawanie azytromycyny w pojedynczej dawce 600 mg i efawirenu w dawce 400 mg na dobę przez 7 dni nie powodowało żadnych znaczących klinicznie interakcji farmakokinetycznych.

Flukonazol

Jednoczesne podanie azytromycyny w pojedynczej dawce 1200 mg nie zmieniało farmakokinetyki flukonazolu podanego w pojedynczej dawce 800 mg. Jednoczesne podanie flukonazolu nie zmieniało całkowitego wpływu azytromycyny na organizm ani jej okresu półtrwania. Obserwowano jednak nieistotne klinicznie zmniejszenie wartości C_{max} (o 18%) azytromycyny.

Indynawir

Jednoczesne podanie azytromycyny w pojedynczej dawce 1200 mg nie miało znaczącego statystycznie wpływu na farmakokinetykę indynawiru podawanego w dawce 800 mg trzy razy na dobę przez 5 dni.

Metyloprednizolon

W badaniu interakcji farmakokinetycznej u zdrowych ochotników azytromycyna nie miała znaczącego wpływu na farmakokinetykę metyloprednizolonu.

Midazolam

U zdrowych ochotników podawanie azytromycyny w dawce 500 mg na dobę przez 3 dni nie powodowało znaczących klinicznie zmian parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych midazolamu podanego jednocześnie w pojedynczej dawce 15 mg.

Nelfinawir

Jednoczesne podanie azytromycyny (1200 mg) i nelfinawiru w stanie stacjonarnym (750 mg trzy razy na dobę) powodowało zwiększenie stężenia azytromycyny. Nie obserwowano istotnych klinicznie działań niepożądanych i nie była konieczna modyfikacja dawki.

Ryfabutyna

Jednoczesne stosowanie azytromycyny i ryfabutyiny nie wpływało na stężenie obu leków w surowicy.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę i ryfabutyne obserwowano neutropenię. Chociaż neutropenia wiązała się ze stosowaniem ryfabutyne, nie ustalono związku przyczynowego z leczeniem skojarzonym z azytromycyną (patrz punkt 4.8).

Sildenafil

U zdrowych mężczyzn nie stwierdzono wpływu azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na wartość AUC i C_{max} sildenafilu lub jego głównego metabolitu, znajdującego się w krwiobiegu.

Terfenadyna

W badaniach farmakokinetycznych nie opisywano interakcji między azytromycyną i terfenadyną. Notowano rzadkie przypadki, gdy nie można było całkowicie wykluczyć ryzyka takich interakcji, chociaż nie było żadnych konkretnych dowodów, że takie interakcje występowały.

Teofilina

U zdrowych ochotników nie wykazano znaczących klinicznie interakcji farmakokinetycznych między azytromycyną i jednocześnie podaną teofiliną. Ponieważ notowano interakcje innych antybiotyków makrolidowych z teofiliną, należy zwracać uwagę na objawy wskazujące na zwiększenie stężenia teofiliny.

Triazolam

U 14 zdrowych ochotników podanie azytromycyny w dawce 500 mg w dniu 1. i 250 mg w dniu 2. jednocześnie z 0,125 mg triazolamu nie miało znaczącego wpływu (w porównaniu z placebo) na parametry farmakokinetyczne triazolamu.

Trimetoprym z sulfametoksazolem

Podawanie przez 7 dni trimetoprymu z sulfametoksazolem (160 mg + 800 mg) jednocześnie z azytromycyną w dawce 1200 mg, w dniu 7. nie miało znaczącego wpływu na maksymalne stężenia, całkowite narażenie lub wydalenie nerkowe zarówno trimetoprymu, jak i sulfametoksazolu. Stężenie azytromycyny w surowicy było podobne do obserwowanego w innych badaniach.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu AzitroLEK u kobiet w ciąży. W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazano, że azytromycyna przenika przez łożysko, ale nie obserwowano jej działania teratogenne (patrz punkt 5.3). Nie potwierdzono bezpieczeństwa stosowania azytromycyny w okresie ciąży, dlatego AzitroLEK należy stosować w tym czasie wyłącznie wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Azytromycyna przenika do mleka kobiecego. Ponieważ nie wiadomo, czy może wywoływać działania niepożądane u karmionego piersią niemowlęcia, podczas stosowania produktu AzitroLEK nie należy karmić piersią. U karmionego piersią niemowlęcia może wystąpić, między innymi, biegunka, zakażenie grzybicze błon śluzowych i uczulenie. Zaleca się, aby niszczyć mleko odciągane w trakcie leczenia i do 2 dni po zakończeniu stosowania azytromycyny. Po tym czasie karmienie piersią można wznowić.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak dowodów świadczących o tym, że azytromycyna może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Podczas wykonywania takich czynności należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia takich działań niepożądanych, jak zawroty głowy i drgawki.

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli działania niepożądane notowane w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością. Działania niepożądane notowane po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono kursywą. Częstość działań określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt

często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Działania niepożądane, których związek ze stosowaniem azytromycyny jest możliwy lub prawdopodobny, na podstawie doświadczenia z badań klinicznych i z obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu:

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Drożdżyca, drożdżakowe zakażenie jamy ustnej, zakażenie pochwy
	Częstość nieznana	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby eozynofili
	Niezbyt często	Leukopenia, neutropenia
	Rzadko	Małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość
	Częstość nieznana	<i>Reakcja anafilaktyczna</i> (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Nerwowość
	Rzadko	Pobudzenie, depersonalizacja
	Częstość nieznana	<i>Agresja, niepokój</i>
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenia smaku
	Niezbyt często	Niedoczulica, senność, bezsenność
	Częstość nieznana	<i>Omdlenie, drgawki, nadmierna aktywność psychoruchowa, brak węchu, brak smaku, zaburzenia węchu, miastenia</i> (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Głuchota
	Niezbyt często	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
	Rzadko	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Kołatanie serca
	Częstość nieznana	Zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4), <i>arytmia</i> (patrz punkt 4.4), w tym <i>częstoskurcz komorowy, wydłużenie odstępu QT w EKG</i> (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	<i>Niedociśnienie tętnicze</i>
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, ból brzucha, nudności, wzdęcia
	Często	Wymioty, niestrawność
	Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcie
	Częstość nieznana	<i>Zapalenie trzustki, przebarwienia języka</i>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
	Rzadko	Nieprawidłowa czynność wątroby
	Częstość nieznana	<i>Niewydolność wątroby</i> (patrz punkt 4.4)*, <i>piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby, żółtaczka cholestatyczna</i>
Zaburzenia skóry i	Często	Wysypka, świąd

tkanki podskórnej	Niezbyt często	Zespół Stevensa-Johnsona, reakcja nadwrażliwości na światło, pokrzywka
	Częstość nieznana	<i>Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy</i>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi
	Rzadko	Ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia
	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, obrzęk, złe samopoczucie, astenia
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi
	Niezbyt często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, nieprawidłowe stężenie potasu we krwi

* rzadko zakończona zgonem

4.9 Przedawkowanie

Działania niepożądane po zastosowaniu dawek większych niż zalecane były podobne do obserwowanych po podaniu zwykłych dawek. W razie przedawkowania konieczne jest zastosowanie leczenia objawowego i podtrzymującego czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Ogólne właściwości

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

Kod ATC: J01FA10

Mechanizm działania

Azytromycyna jest antybiotykiem azalidowym, należącym do grupy antybiotyków makrolidowych. Azytromycyna blokuje przemieszczanie się łańcuchów peptydowych z jednej strony rybosomu na drugą przez przyłączenie do podjednostki 50S rybosomu. W rezultacie u wrażliwych organizmów zahamowana zostaje zależna od RNA synteza białka.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Stosunek AUC do MIC jest głównym parametrem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym, który najlepiej koreluje ze skutecznością azytromycyny.

Mechanizm oporności

Oporność na azytromycynę może być wrodzona lub nabyta. Istnieją 3 główne mechanizmy oporności bakterii: zmiana w miejscu docelowym, zmiana w transporcie antybiotyku i modyfikacja samego antybiotyku.

Całkowita krzyżowa oporność na erytromycynę, azytromycynę, inne antybiotyki makrolidowe i linkozamidy występuje wśród szczepów *Streptococcus pneumoniae*, paciorkowców beta-hemolizujących grupy A, *Enterococcus faecalis* i *Staphylococcus aureus*, w tym *S. aureus* opornego na metycylinę (MRSA).

Stężenia graniczne

Według EUCAST (ang. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing)

Patogeny	Wrażliwe (mg/l)	Oporne (mg/l)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1	>2
<i>Streptococcus spp.</i> (grupy A, B, C, G)	≤0,25	>0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,12	>4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,25	>0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,25	>0,5

Wrażliwość

Rozpowszechnienie oporności nabytej wybranych gatunków drobnoustroju może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Dla oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty. Patogeny, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej: częstość występowania oporności jest równa lub większa niż 10% w co najmniej jednym kraju Unii Europejskiej.

Tabela wrażliwości

Gatunki zwykle wrażliwe
<u>Gram-ujemne bakterie tlenowe</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> *
<u>Inne drobnoustroje</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Gatunki, wśród których występuje problem oporności nabytej
<u>Gram-dodatnie bakterie tlenowe</u> <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> *
<u>Inne drobnoustroje</u> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Organizmy o oporności wrodzonej
<u>Gram-dodatnie bakterie tlenowe</u> <i>Staphylococcus aureus</i> – szczepy oporne na metycylinę i erytromycynę <i>Streptococcus pneumoniae</i> – szczepy oporne na penicylinę
<u>Gram-ujemne bakterie tlenowe</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella spp.</i>
<u>Gram-ujemne bakterie beztlenowe</u> Grupa <i>Bacteroides fragilis</i>

* Skuteczność kliniczną w zatwierdzonych wskazaniach wykazano na wyodrębnionych wrażliwych szczepach bakterii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dostępność biologiczna azytromycyny po podaniu doustnym wynosi około 37%. Największe stężenie w osoczu osiągane jest po upływie 2 do 3 godzin po podaniu produktu leczniczego.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym azytromycyna ulega dystrybucji w całym organizmie. Badania farmakokinetyczne wykazały, że stężenie azytromycyny w tkankach jest znacznie większe niż w osoczu (do 50-krotnie większe niż maksymalne stężenie w osoczu), co wskazuje na jej silne wiązanie z tkankami.

Stężenia w zakażonych tkankach, takich jak tkanka płuc, migdałków i gruczołu krokowego, są większe niż wartość MRC_{90} dla większości często występujących patogenów po podaniu jednorazowej dawki 500 mg. Wiązanie azytromycyny z białkami jest zmienne i zależy od stężenia w surowicy - od 52% (stężenie 0,05 mg/l) do 12% (stężenie 0,5 mg/l). Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 31,1 l/kg.

Eliminacja

Okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji jest ściśle związany z okresem półtrwania w tkankach, który wynosi od 2 do 4 dni.

Około 12% podanej dożylnie dawki wydzielą się w moczu w postaci niezmienionej w ciągu 3 dni.

Duże stężenia niezmienionej azytromycyny stwierdzono u człowieka w żółci. Wykryto w niej również 10 metabolitów (powstające w procesie N- i O-demetylacji, przez hydroksylację pierścienia deozaminowego i aglikonowego oraz rozszczepienie koniugatu kladynozy). Porównanie wyników badań metodą chromatografii cieczowej i testów mikrobiologicznych wykazało, że metabolity są nieczynne mikrobiologicznie.

W badaniach na modelach zwierzęcych stwierdzono duże stężenia azytromycyny w fagocytach. Stwierdzono również, że jest ona uwalniana w większym stężeniu w procesie aktywnej fagocytozy niż w procesie nieaktywnej fagocytozy. W badaniach na zwierzętach wykazano, że proces ten przyczyniał się prawdopodobnie do kumulacji azytromycyny w zakażonych tkankach.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Niewydolność nerek

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR 10-80 ml/min) podanie doustne azytromycyny w pojedynczej dawce 1 g powodowało zwiększenie średniej wartości C_{max} o 5,1%, a AUC_{0-120} o 4,2% w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością nerek (GFR >80 ml/min). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek średnia wartość C_{max} zwiększała się o 61%, a AUC_{0-120} o 35% w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie stwierdzono istotnych zmian farmakokinetyki azytromycyny w surowicy w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Zwiększona ilość azytromycyny w moczu tych pacjentów stanowi prawdopodobnie wyrównanie zmniejszonego klirensu wątrobowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka azytromycyny u mężczyzn w podeszłym wieku była zbliżona do stwierdzonej u młodych dorosłych, jednak u kobiet w podeszłym wieku, mimo obserwowanych większych stężeń maksymalnych (o 30 do 50%); nie występowała znacząca kumulacja leku.

Niemowlęta, dzieci młodsze i starsze oraz młodzież

Farmakokinetykę azytromycyny w postaci kapsułek, granulatu lub zawiesiny badano u dzieci w wieku od 4 miesięcy do 15 lat. Po podaniu azytromycyny w dawce 10 mg/kg mc. w pierwszym dniu, a następnie w dawce 5 mg/kg mc. od 2. do 5. dnia, wartości C_{max} (224 µg/l u dzieci w wieku od 0,6 roku do 5 lat oraz 383 µg/l u dzieci w wieku od 6 do 15 lat) były nieznacznie mniejsze niż

analogiczne wartości u dorosłych. Wartość $t_{1/2}$, wynosząca 36 godzin, u starszych dzieci mieściła się w zakresie wartości spodziewanych u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach, którym azytromycynę podawano w dawkach 40-krotnie większych od dawek leczniczych stosowanych w praktyce klinicznej, stwierdzono, że powoduje ona przemijającą fosfolipidozę, na ogół bez zauważalnych objawów toksyczności. Znaczenie tego faktu dla osób otrzymujących azytromycynę zgodnie z zaleceniami nie jest znane.

Badania elektrofizjologiczne wykazały, że azytromycyna wydłuża odstęp QT.

Genotoksyczność

W badaniach na modelach testowych *in vivo* i *in vitro* nie wykazano zdolności wywoływania mutacji genowych i chromosomowych.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach embriotoksyczności u myszy i szczurów nie obserwowano działania teratogennego.

U szczurów azytromycyna w dawkach 100 i 200 mg/kg mc. na dobę powodowała niewielkie opóźnienie kostnienia u płodów oraz zwiększenie masy ciała u matek. W badaniach na szczurach w okresie okołoporodowym i pourodzeniowym obserwowano niewielkie opóźnienie rozwoju fizycznego i rozwoju odruchów po podaniu azytromycyny w dawce 50 mg/kg mc. na dobę i większej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna, bezwodna

Sacharoza oczyszczona

Sacharoza sproszkowana

Guma ksantan

Hydroksypropyloceluloza

Sodu fosforan bezwodny

Aromat śmietankowo-karmelowy

Aspartam (E951)

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

Butelka przed otwarciem: 3 lata

Sporządzona zawiesina: 10 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelka przed otwarciem: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Sporządzona zawiesina: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE zamknięta zakrętką z PP/PE z pierścieniem gwarancyjnym oraz strzykawka z PE/PP dozująca (10 ml) skalowana co 0,25 ml do odmierzania dawki, w tekturowym pudełku.

Zawartość butelki po przygotowaniu zawiesiny: 15 ml (600 mg), 20 ml (800 mg), 22,5 ml (900 mg), 30 ml (1200 mg) lub 37,5 ml (1500 mg).

Opakowanie zawiera strzykawkę dozującą (10 ml) ze skalą co 0,25 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne na rynku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie zawiesiny:

Wstrząsnąć butelką w celu rozluźnienia proszku. Wlać do butelki z proszkiem następującą ilość wody:

Do butelki 15 ml (600 mg): 7,5 ml wody.

Do butelki 20 ml (800 mg): 10,0 ml wody.

Do butelki 22,5 ml (900 mg): 11,0 ml wody.

Do butelki 30 ml (1200 mg): 15,0 ml wody.

Do butelki 37,5 ml (1500 mg): 18,5 ml wody.

Dokładnie wstrząsać aż do uzyskania białej lub białawej, jednorodnej zawiesiny. W celu odmierzenia dawki leku należy umieścić łącznik strzykawki w szyjce butelki i otworzyć korek.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14375

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

11.02.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO