

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SUMAMED, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 500 mg azytromycyny (*Azithromycinum*), w postaci azytromycyny dwuwodnej, która po rozpuszczeniu przechodzi w postać działającą – azytromycyny cytrynian.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Biały lub prawie biały proszek

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Sumamed, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, jest wskazany w leczeniu wymienionych niżej zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę (patrz punkt 5.1).

- **Pozaszpitalne zapalenie płuc** u pacjentów, którzy wymagają początkowo dożylnego podawania leku, a zwłaszcza w leczeniu zapalenia płuc wywołanego przez nietypowe drobnoustroje, w tym *Legionella pneumophila*.
- **Stany zapalne narządów miednicy mniejszej** takich, jak zapalenie błony śluzowej macicy i zapalenie jajowodu wywołane przez *Chlamydia trachomatis* lub dwoinki rzeżączki u pacjentów, u których konieczne jest początkowo leczenie dożylnie.

Azytromycynę zaleca się stosować u pacjentów wykazujących nadwrażliwość na penicylinę lub kiedy penicylina jest niewskazana do stosowania z innych powodów.

Należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Lek jest przeznaczony do stosowania w lecnictwie zamkniętym.

- **Zapalenie płuc:** 500 mg raz na dobę dożylnie przez co najmniej dwa dni. Następnie należy kontynuować leczenie podając azytromycynę w postaci doustnej raz na dobę w dawce 500 mg. Czas całej kuracji wynosi 7 do 10 dni.

- **Stany zapalne narządów miednicy mniejszej:** 500 mg raz na dobę doustnie przez jeden lub dwa dni. Następnie należy kontynuować leczenie podając lek w postaci doustnej raz na dobę w dawce 250 mg. Czas całej kuracji wynosi 7 dni.

O zmianie drogi podania na doustną decyduje lekarz prowadzący, w zależności od reakcji pacjenta na lek.

Stosowanie u pacjentów podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagana zmiana dawkowania.

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 ciężkim zaburzeniem czynności nerek, 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 (patrz punkt 4.4). 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.

Stosowanie leku u dzieci

Brak danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci azytromycyny w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji.

Sposób podawania

Produkt leczniczy należy podawać w postaci dożylniej infuzji trwającej 3 godziny w stężeniu 1 mg/ml lub trwającej 1 godzinę w stężeniu 2 mg/ml. Należy unikać podawania leku w wyższym stężeniu, gdyż u wszystkich pacjentów otrzymujących infuzje w stężeniu powyżej 2 mg/ml obserwowano miejscowe reakcje w miejscu podania produktu.

Zaleca się, aby azytromycyna podana została w postaci infuzji trwającej nie krócej niż 60 minut.

Roztworu do infuzji Sumamed nie należy podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) ani wstrzyknięcia domięśniowego!

Przygotowanie roztworu do infuzji – patrz punkt 6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie azytromycyny jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje nadwrażliwość na azytromycynę, erytromycynę, inne antybiotyki makrolidowe lub ketolidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Ponieważ wątroba jest głównym narządem uczestniczącym w eliminacji azytromycyny, lek należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby. Opisywano związane z

podawaniem azytromycyny przypadki piorunującego zapalenia wątroby, mogącego prowadzić do zagrażającej życiu niewydolności tego narządu (patrz punkt 4.8). U niektórych pacjentów mogło to mieć związek z wcześniej występującą chorobą wątroby lub z przyjmowaniem innych leków o działaniu hepatotoksycznym.

Jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy uszkodzenia wątroby, takie jak szybko narastające osłabienie związane z żółtaczką, oddawaniem ciemnego moczu, skłonnością do krwawień lub encefalopatią wątrobową, należy niezwłocznie wykonać badania czynności wątroby. Jeśli wystąpią zaburzenia czynności wątroby, należy natychmiast przerwać podawanie azytromycyny.

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

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

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

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

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

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

Produktu Sumamed nie należy stosować razem z pochodnymi sporyszu z uwagi na możliwość zatrucia alkaloidami sporyszu (ergotyzm).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania azytromycyny u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi lub psychicznymi.

Nie należy stosować azytromycyny w leczeniu zakażonych ran oparzeniowych.

4.5 Interakcje z innymi 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%. Doustnie podawanej azytromycyny nie należy

stosować jednocześnie z lekami zobojętniającymi kwas solny. Nie potwierdzono natomiast wpływu stosowania doustnych leków zobojętniających kwas solny na podawanie dożylnie azytromycyny.

Nelfinawir

Jednoczesne podawanie 1,2 g azytromycyny oraz nelfinawiru (750 mg 3 razy na dobę) powodowało średni spadek wartości AUC o 16% dla nelfinawiru i wzrost AUC o 113% dla azytromycyny i wzrost C_{max} do 136%. Dostosowanie dawki nie jest konieczne, natomiast należy zwrócić uwagę na znane działania niepożądane azytromycyny.

Karbamazepina

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

Cymetydyna

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

Cyklosporyna

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

Doustne leki przeciwzakrzepowe typu kumaryny

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

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 zwiększać się.

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

Pochodne ergotaminy

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

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 przeciwwzakazne razem z terfenadyną, przeprowadzono badania farmakokinetyczne w celu zbadania interakcji. Badania te potwierdziły brak interakcji pomiędzy azytromycyną i terfenadyną. Notowano rzadkie przypadki, w których możliwość takich interakcji nie mogła być całkowicie wykluczona. Jednakże nie były one dowodem na wystąpienie interakcji. Jak wszystkie pozostałe makrolidy, również azytromycynę należy stosować z terfenadyną z zachowaniem ostrożności.

Teofilina

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

Zydowudyna

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

Dydanozyna

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

Ryfabutyna

Jednoczesne stosowanie azytromycyny i ryfabutyny nie miało wpływu na stężenia w surowicy obu substancji czynnych. U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę i 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

Ciąża

Badania dotyczące wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazały, że azytromycyna przenika przez łożysko, ale nie powoduje uszkodzeń płodu. Jednakże nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Z uwagi na fakt, iż na podstawie badań prowadzonych na zwierzętach nie zawsze można przewidzieć reakcje występujące u ludzi, azytromycyna może być stosowana u kobiet w ciąży tylko w przypadku zdecydowanej konieczności.

Karmienie piersią

Azytromycyna przenika do mleka kobiecego. Zaleca się, aby nie karmić piersią w czasie oraz do dwóch dni po zakończeniu leczenia azytromycyną. Następnie karmienie piersią można kontynuować.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podczas podawania azytromycyny dożylnie lub w postaci doustnej, w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (luźne stolce), nudności, ból brzucha i wymioty. Stany zapalne i ból w miejscu infuzji notowano w czasie dożylnego podawania azytromycyny. Częstość oraz nasilenie tych reakcji były takie same, kiedy podawano 500 mg azytromycyny w postaci 1-godzinnej infuzji (250 ml roztworu do infuzji o stężeniu 2 mg/ml) lub 3-godzinnej infuzji (500 ml roztworu do infuzji o stężeniu 1 mg/ml).

Podczas podawania azytromycyny dożylnie lub w postaci doustnej, w leczeniu stanów zapalnych układu moczowo-płciowego takich, jak zapalenie błony śluzowej macicy i zapalenie jajowodu u dorosłych kobiet, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, nudności, zapalenie pochwy, ból brzucha, jadłowstręt, wysypka i świąd. Podczas jednoczesnego stosowania azytromycyny i metronidazolu u większej grupy kobiet notowano występowanie działań niepożądanych takich, jak: nudności, ból brzucha, wymioty, podrażnienie w miejscu infuzji, zapalenie jamy ustnej, zawroty głowy lub duszność.

Poniżej przedstawione działania niepożądane obserwowano podczas stosowania wszystkich postaci azytromycyny, podczas gdy częstość występowania została określona na podstawie danych uzyskanych po zastosowaniu dożylnego schematu podawania leku (1 do 2 dni podawania dożylnego, a następnie kontynuacja leczenia azytromycyną w postaci doustnej, całkowity czas terapii 7 do 10 dni).

Działania niepożądane zostały określone w następujący sposób:
często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: kandydozy.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: neutropenia, trombocytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: anafilaksja (rzadko prowadząca do zgonu), w tym obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: zachowanie agresywne, niepokój, lęk, nerwowość.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: ból głowy, senność, zaburzenia smaku i węchu.

Rzadko: zawroty głowy, parestezje, drgawki, nadmierna ruchliwość, omdlenia.

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: osłabienie słuchu, w tym utrata słuchu, głuchota; szумы uszne, zawroty głowy.

Uszkodzenie słuchu, w tym głuchota i(lub) szумы uszne występowały w badaniach klinicznych podczas dłuższego leczenia z zastosowaniem wysokich dawek. W większości przypadków zaburzenia słuchu były przemijające.

Zaburzenia serca

Rzadko: arytmie z tachykardią komorową, kołatanie serca (które występują także podczas stosowania innych makrolidów). Istnieje ryzyko wydłużenia odstępu QT i *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko: obniżenie ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha (skurcze), biegunka (rzadko prowadząca do odwodnienia), nudności, zaburzenia trawienia, wymioty.

Niezbędnie często: wzdęcia z oddawaniem wiatrów.

Rzadko: zaparcia, luźne stolce, zapalenie trzustki, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, zapalenie języka, jadłowstręt.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: nieprawidłowe wartości testów czynności wątroby (AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa, bilirubina)*.

Rzadko: zapalenie wątroby i żółtaczkę cholestatyczną, martwica wątroby i niewydolność wątroby, rzadko prowadzące do zgonu.

Sporadycznie notowano występowanie martwicy wątroby i niewydolności wątroby, które rzadko prowadziły do zgonu. Jednakże nie potwierdzono związku przyczynowego pomiędzy występowaniem tych działań niepożądanych i stosowaniem azytromycyny.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbędnie często: wysypka, świąd, obrzęk.

Rzadko: reakcje alergiczne takie, jak obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka i uczulenie na światło; ciężkie reakcje skórne, jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: bóle stawów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: ból i stany zapalne w miejscu podania leku.

Rzadko: osłabienie, zmęczenie, uczucie dyskomfortu.

W czasie stosowania azytromycyny mogą pojawić się zakażenia grzybicze w obrębie jamy ustnej i w okolicy narządów płciowych.

* Badania diagnostyczne

Obserwowano nieprawidłowe wartości testów czynności wątroby. Zanotowano przypadek znaczącego klinicznie zwiększenia tych wartości o 4-5% w badaniach klinicznych, w których pacjenci z pozaszpitalnym zapaleniem płuc byli leczeni azytromycyną w postaci dożylniej, a następnie kontynuowali leczenie przyjmując lek w postaci doustnej.

U niewielkiej grupy pacjentów występowało także lekkie, przemijające zmniejszenie liczby neutrofilów we krwi, jednakże związek przyczynowy nie został potwierdzony.

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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Działania niepożądane, które występowały po przyjęciu produktu w dawkach większych niż zalecane, były podobne do tych, które opisywano po podaniu zwykle stosowanych dawek. Charakterystyczne objawy po przedawkowaniu antybiotyków makrolidowych to: przemijająca utrata słuchu, silne nudności, wymioty i biegunka. W przypadku przedawkowania zaleca się zastosowanie leczenia objawowego, jak również ogólne leczenie podtrzymujące czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy.

Kod ATC: J 01 FA 10

Mechanizm działania

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

Masa cząsteczkowa wynosi 749,0.

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

Mechanizm powstawania oporności

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

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

Wartości graniczne

Graniczne wartości wrażliwości azytromycyny na typowe patogeny są następujące:

według NCCLS (National Committee on Clinical Laboratory Standards):

- wrażliwe ≤ 2 mg/l; odporne ≥ 8 mg/l
- *Haemophilus spp.*: wrażliwe ≤ 4 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* i *S. pyogenes*: wrażliwe $\leq 0,5$ mg/l; odporne ≥ 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 ≤ 1 mg/l; odporne > 2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: wrażliwe $\leq 0,25$ mg/l; odporne $> 0,5$ mg/l.

Wrażliwość

Częstość występowania oporności nabytej może być różna w zależności od położenia geograficznego oraz zmienna w czasie, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, należy korzystać z opinii eksperta odnośnie miejscowych informacji o oporności.

Zakres działania przeciwbakteryjnego azytromycyny poniżej:

Zwykle wrażliwe gatunki
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Staphylococcus aureus</i> wrażliwe na metycylinę
<i>Streptococcus pneumoniae</i> wrażliwe na penicylinę
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupa A)
Gram-ujemne bakterie tlenowe
<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
Bakterie beztlenowe
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Porphyromonas</i> spp.
Inne drobnoustroje
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Gatunki, u których może wystąpić oporność nabyta
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Streptococcus pneumoniae</i> średnio wrażliwe i odporne na penicylinę
Drobnoustroje, u których oporność jest wrodzona
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus</i> spp. MRSA, MRSE*
Bakterie Gram-ujemne
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Escherichia coli</i>
Bakterie beztlenowe
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

Farmakologia kliniczna

Leczenie pozaszpitalnego zapalenia płuc

W otwartym randomizowanym badaniu porównawczym nie zaobserwowano statystycznej różnicy pomiędzy azytromycyną (leczenie doustne poprzedzone infuzją dożylną) a cefuroksymem (infuzja dożylna, a następnie leczenie doustne, a w razie konieczności podawanie erytromycyny) w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc.

W otwartym badaniu nieporównawczym pacjenci z rozpoznaniem zakażenia bakterią *Legionella pneumophila* (grupa serologiczna 1) byli również leczeni azytromycyną w postaci infuzji dożylnych, a następnie otrzymywali leczenie doustne. Po 10-14 dniach 16 z 17 pacjentów podlegających ocenie

uznano za wyleczonych klinicznie, a po 4-6 tygodniach wyleczenie kliniczne stwierdzono u 20 z 20 pacjentów.

Leczenie zakażeń narządów miednicy mniejszej, w tym zapalenia błony śluzowej macicy i jajowodu

Wyniki otwartego badania wskazują, że w trzech różnych schematach leczenia (azytromycyna w monoterapii w porównaniu z terapią z zastosowaniem azytromycyny w połączeniu z metronidazolem oraz z terapią z zastosowaniem doksycykliny, metronidazolu, cefoksytiny i probenecydu) otrzymano wyniki porównywalne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z ostrym stanem zapalnym narządów miednicy mniejszej (zapaleniem jajników, zapaleniem endometrium itd.).

W innym otwartym badaniu porównawczym z udziałem pacjentów z ostrym zapaleniem narządów miednicy (zapaleniem jajników, zapaleniem błony śluzowej macicy, itd.) chorzy byli leczeni azytromycyną w postaci doustnej i infuzji dożylniej, azytromycyną w postaci infuzji dożylniej w skojarzeniu z podawanym dożylnie i doustnie metronidazolem lub doksycykliną w postaci doustnej w skojarzeniu z podawanym dożylnie lub doustnie ko-amoksyklawem. Powyższe schematy leczenia również okazały się porównywalne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania. Dane z tych badań wykazały $\geq 97\%$ odpowiedź kliniczną na leczenie (wyleczenie i poprawę) we wszystkich ramionach badania na zakończenie okresu podawania leków oraz $\geq 96\%$ eradykację patogenów. W okresie przedłużonej obserwacji (follow-up) wyeliminowano $\geq 90\%$ patogenów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U pacjentów hospitalizowanych z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc, otrzymujących dziennie jednogodziną infuzję dożylną 500 mg azytromycyny w stężeniu 2 mg/ml, uzyskano średnią wartość $C_{maks} \pm SD$ w wysokości $3,63 \pm 1,60 \mu\text{g/ml}$, natomiast najniższe stężenie (po 24 godzinach) wyniosło $0,2 \pm 0,15 \mu\text{g/ml}$, a pole AUC_{24} $9,6 \pm 4,80 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

U zdrowych ochotników, którym podano 3-godziną infuzję dożylną 500 mg azytromycyny w stężeniu 1 mg/ml, średnia wartość C_{maks} , najniższe stężenie (po 24 h) i pole AUC_{24} wyniosły odpowiednio $1,14 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$, $0,18 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$ oraz $8,03 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Po podaniu doustnym znacznie wyższe stężenia azytromycyny stwierdza się w różnych tkankach, np. w płucach, migdałkach lub gruczole krokowym, gdzie stężenie leku jest do 50-krotnie większe niż w osoczu. Wysokie stężenia azytromycyny odnotowano w tkankach układu rozrodczego 96 godzin po podaniu pojedynczej doustnej dawki 500 mg azytromycyny.

Średnia objętość dystrybucji wynosi około 30 l/kg. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 2-4 dni zarówno w osoczu, jak i w tkankach.

Metabolizm leku polega na demetylacji, hydroksylacji i hydrolizie.

Klirens osoczowy wynosi około 600 ml/min. Azytromycyna jest wydalana głównie przez wątrobę. W żółci oznaczano wysokie stężenia substancji w postaci niezmienionej oraz licznych, mikrobiologicznie nieaktywnych metabolitów. Około 12% dawki dożylniej jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem w ciągu 3 dni od podania dawki, przy czym największa część jest wydalana w ciągu pierwszych 24 godzin.

Nic nie wskazuje na to, by farmakokinetyka azytromycyny ulegała zmianie u pacjentów z lekką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny >40 ml/min) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Brak danych farmakokinetycznych dotyczących zastosowania azytromycyny u pacjentów z cięższym stopniem niewydolności nerek.

Wykazano, że farmakokinetyka azytromycyny u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie ulega zmianie.

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

Kwas cytrynowy jednowodny, sodu wodorotlenek.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Koncentrat, przygotowany poprzez dodanie do fiolki 4,8 ml wody do wstrzykiwań, wykazuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny w temperaturze poniżej 25°C. Po dalszym rozcieńczeniu, wymieszany roztwór do infuzji zachowuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny w temperaturze poniżej 25°C lub przez 7 dni w temperaturze 5°C. Jednakże biorąc pod uwagę aspekt mikrobiologiczny, produkt należy użyć natychmiast po przygotowaniu. Odpowiedzialność za inny czas i inne warunki przechowywania ponosi użytkownik.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła bezbarwnego, zabezpieczone gumowymi korkami i aluminiowymi kapslami, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 5 fiolek zawierających po 500 mg azytromycyny.

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

Sumamed, proszek do sporządzania roztworu do infuzji 500 mg, jest dystrybuowany w fiolkach zawierających 500 mg azytromycyny.

Etap 1

Najpierw należy przygotować koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji poprzez dodanie 4,8 ml wody do wstrzykiwań do fiolek produktu Sumamed, proszek do sporządzania roztworu do infuzji. Wymieszać zawartość fiolek aż do momentu całkowitego rozpuszczenia proszku w wodzie.

1 ml w taki sposób przygotowanego roztworu (koncentratu) zawiera 100 mg azytromycyny.

Etap 2

Otrzymane 5 ml koncentratu do infuzji należy w dalszym etapie rozcieńczyć odpowiednim roztworem do infuzji w celu otrzymania roztworu do infuzji, zawierającego 1 mg lub 2 mg azytromycyny w 1 ml (patrz poniżej Tabela 1).

Uzyskany w powyższy sposób koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczać jednym z następujących roztworów:

- 0,9% roztwór chlorku sodu (fizjologiczny roztwór soli)
- 5% roztwór glukozy
- płyn Ringera.

Tabela 1. Przygotowanie roztworu do infuzji

Stężenie azytromycyny w roztworze do infuzji (mg/ml)	Objętość rozpuszczalnika
1 mg/ml	500 ml
2 mg/ml	250 ml

Koncentrat przed rozcieńczeniem należy obejrzeć, czy nie zawiera cząsteczek stałych. Jeśli cząsteczki takie są widoczne, należy go odrzucić.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9016

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17. czerwca 2001 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02. grudnia 2008 r.

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