

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ORANEX, 100 mg/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml zawiesiny Oranex zawiera 100 mg azytromycyny (*Azithromycinum*), w postaci azytromycyny dwuwodnej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sacharoza.

5 ml zawiesiny zawiera 3859,6 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Proszek ma barwę białą lub żółtawobiałą.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Oranex, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, jest wskazany w leczeniu wymienionych niżej zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę (patrz punkt 5.1).

- **Zakażenia górnych dróg oddechowych**: bakteryjne zapalenie gardła, zapalenie migdałków, zapalenie zatok (patrz także punkt 4.4).
- **Ostre zapalenie ucha środkowego**.
- **Zakażenia dolnych dróg oddechowych**: ostre zapalenie oskrzeli, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, lekkie do umiarkowanie ciężkiego zapalenie płuc, w tym śródmiąższowe.
- **Zakażenia skóry i tkanek miękkich**: róża, liszajec oraz wtórne ropne zapalenia skóry; rumień wędrujący - *Erythema migrans* (pierwszy objaw boreliozy z Lyme).

Należy uwzględnić oficjalne miejscowe wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W zakażeniach górnych i dolnych dróg oddechowych, zapaleniu ucha środkowego oraz zakażeniach skóry i tkanek miękkich (z wyjątkiem rumienia wędrującego) całkowita dawka wynosi 30 mg/kg mc., czyli 10 mg/kg mc. raz na dobę przez 3 dni.

Dawkowanie u dzieci zależy od masy ciała, jak poniżej.

Masa ciała	Dawka azytromycyny (objętość zawiesiny)	Stężenie zawiesiny doustnej
5 kg	50 mg (2,5 ml)	100 mg/5 ml
6 kg	60 mg (3 ml)	
7 kg	70 mg (3,5 ml)	
8 kg	80 mg (4 ml)	
9 kg	90 mg (4,5 ml)	
10-14 kg	100 mg (5 ml)	
10-14 kg	100 mg (2,5 ml)	Podaje się produkty o mocy 200 mg/5 ml w postaci zawiesiny doustnej
15-24 kg	200 mg (5 ml)	
25-34 kg	300 mg (7,5 ml)	
35-44 kg	400 mg (10 ml)	
≥45 kg	należy stosować dawkę jak dla dorosłych	podaje się kapsułki lub tabletki

W leczeniu rumienia wędrującego, całkowita dawka wynosi 60 mg/kg mc. podawana w następujący sposób: 20 mg/kg mc. pierwszego dnia, następnie 10 mg/kg mc. raz na dobę od 2. do 5. dnia leczenia.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku stosuje się tę samą dawkę jak u pozostałych dorosłych pacjentów. Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku ryzyko rozwoju arytmii jest zwiększone, zaleca się szczególną ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia zaburzenia rytmu serca oraz częstoskurczu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w stopniu lekkim do umiarkowanego (klirens kreatyniny >40 ml/min) modyfikacja dawki nie jest konieczna. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z klirensem kreatyniny <40 ml/min, dlatego w takich przypadkach zaleca się zachowanie ostrożności.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby w stopniu lekkim do umiarkowanego, nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. Jednak z uwagi na fakt, iż azytromycyna jest metabolizowana w wątrobie i wydalana z żółcią, produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania azytromycyny u tych pacjentów.

Sposób podawania

Azytromycynę należy podawać doustnie, raz na dobę.

Zawiesinę doustną Oranex należy przyjmować co najmniej godzinę przed jedzeniem lub 2 godziny po posiłku.

Sporządzoną zawiesinę należy podawać doustnie, za pomocą dołączonej do opakowania strzykawki lub dwustronnej łyżeczki-miarki. Wstrząsnąć przed każdym użyciem!

Po podaniu leku dziecku należy podać mu trochę herbaty lub soku do popicia, aby lek nie pozostał w ustach. Sporządzanie zawiesiny, patrz punkt 6.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia dawki

Pominiętą dawkę należy podać tak szybko, jak to możliwe, a następne dawki podawać zgodnie z zaleconym schematem dawkowania.

4.3. Przeciwwskazania

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

Nadwrażliwość

Podobnie jak w przypadku erytromycyny i innych makrolidów, notowano występowanie rzadkich ciężkich reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego i anafilaksji (rzadko zakończonych zgonem), reakcji skórnych, w tym ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. AGEP), pęcherzowego rumienia wielopostaciowego (zespołu Stevensa-Johnsona, ang. SJS), toksycznej nekrolizy naskórka (zespół Lyella, ang. TEN) (rzadko prowadzących do zgonu) i wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS).

W przebiegu niektórych z tych reakcji na lek zawierający azytromycynę występowały nawroty objawów i konieczny był dłuższy okres obserwacji i leczenia.

Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy odstawić lek i wdrożyć odpowiednie leczenie. Lekarz powinien mieć świadomość, że po przerwaniu leczenia objawowego może dojść do nawrotu objawów alergicznych.

Zaburzenia czynności wątroby

Wątroba jest głównym narządem uczestniczącym w eliminacji azytromycyny, dlatego produkt leczniczy należy stosować z ostrożnością 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, takie jak szybki rozwój astenii z jednoczesną żółtaczką, ciemnym zabarwieniem moczu, skłonnością do krwawień lub encefalopatią wątrobową, należy bezzwłocznie przeprowadzić badania czynności wątroby. Jeśli wystąpią zaburzenia czynności wątroby, należy przerwać podawanie azytromycyny.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (współczynnik przesączania <10 ml/min) obserwowano zwiększenie o 33% całkowitego narażenia organizmu na azytromycynę (patrz punkt 5.2).

Wydłużenie repolaryzacji serca i odstępu QT

Podczas leczenia antybiotykami makrolidowymi, w tym azytromycyną, obserwowano wydłużenie repolaryzacji serca i odstępu QT, wiążące się z ryzykiem rozwoju zaburzeń rytmu serca i częstoskurczu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8). Dlatego też następujące sytuacje mogą zwiększać ryzyko rozwoju arytmii komorowych (w tym *torsade de pointes*), co może prowadzić do zatrzymania akcji serca. Z tego względu należy zachować ostrożność stosując azytromycynę u pacjentów, u których występują stany sprzyjające powstawaniu arytmii (zwłaszcza u kobiet i pacjentów w podeszłym wieku), tj. u pacjentów:

- z wrodzonym lub potwierdzonym nabytym wydłużeniem odstępu QT;
- leczonych innymi substancjami czynnymi, które wydłużają odstęp QT, takimi jak leki przeciwarytmiczne należące do klasy IA (chinidyna i prokainamid) i klasy III (dofetylid, amiodaron i sotalol), cyzapryd i terfenadyna; leki przeciwpsychotyczne, takie jak pimozyd; leki przeciwdepresyjne, takie jak cytalopram; fluorochinolony, takie jak moksyflokscyna i lewoflokscyna;
- z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza z hipokaliemią i hipomagnezemią;

- z istotną klinicznie bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością serca.

Zakażenia wywołane przez paciorkowce

W leczeniu zapalenia gardła i migdałków podniebiennych, spowodowanego przez *Streptococcus pyogenes* oraz w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej lekiem z wyboru jest zwykle penicylina. Azytromycyna jest skuteczna w leczeniu zakażeń gardła wywołanych przez paciorkowce. Nie przeprowadzono badań potwierdzających jej skuteczność w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej.

Choroby przenoszone drogą płciową

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

Nadkażenia

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

*Zakażenia *Clostridium difficile**

Po zastosowaniu niemal każdej substancji przeciwbakteryjnej, w tym azytromycyny, zgłaszano występowanie biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile* (ang. CDAD), o różnym nasileniu, od łagodnej biegunki po zapalenie okrężnicy zakończone zgonem. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych zmienia prawidłową florę bakteryjną okrężnicy, co może prowadzić do nadmiernego rozwoju *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile wytwarza toksyny A i B, które przyczyniają się do rozwoju biegunki związanej z CDAD. Szczepy *Clostridium difficile* wytwarzające hipertoksyny wywołują zwiększenie zachorowalności i śmiertelności, ponieważ zakażenia te mogą być odporne na leczenie antybiotykami i mogą powodować konieczność usunięcia okrężnicy (kolektomia). Dlatego należy zawsze uwzględnić możliwość zakażenia *Clostridium difficile* u pacjentów, u których biegunka wystąpiła w trakcie lub po antybiotykoterapii. Należy wówczas bardzo dokładnie zebrać wywiad, gdyż w przebiegu CDAD notowano przypadki biegunki występującej ponad dwa miesiące po podaniu leków przeciwbakteryjnych.

Stosowanie długotrwałe

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

Alkaloidy sporyszu i azytromycyna

Jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu i antybiotyków makrolidowych może przyspieszyć wystąpienie objawów zatrucia sporyszem. Nie badano interakcji pomiędzy alkaloidami sporyszu i azytromycyną, jednak azytromycyny nie należy stosować razem z pochodnymi sporyszu z uwagi na możliwość zatrucia alkaloidami sporyszu (ergotyzm).

Zaburzenia neurologiczne i psychiczne

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

Miastenia

W trakcie leczenia azytromycyną obserwowano zaostrzenie objawów miastenii lub wystąpienie zespołu miastenicznego (patrz punkt 4.8).

Zakażone rany oparzeniowe

Nie należy stosować azytromycyny w leczeniu zakażonych ran oparzeniowych.

*Leczenie zakażeń wywołanych przez kompleks *Mycobacterium avium* u dzieci*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność azytromycyny w leczeniu zakażeń wywołanych przez kompleks *Mycobacterium avium* lub w zapobieganiu im u dzieci nie zostały ustalone.

Ostrzeżenia dla pacjentów z cukrzycą

5 ml zawiesiny zawiera 3,86 g sacharozy.

Produkt Oranex w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

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 najwyższe stężenia w surowicy były zmniejszone o 25%. Jeśli pacjent stosuje azytromycynę i leki zobojętniające kwas solny, nie powinien ich przyjmować jednocześnie.

Cetyryzyna

U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie przez 5 dni azytromycyny z cetyryzyną w dawce 20 mg nie doprowadziło w stanie równowagi do interakcji farmakokinetycznej ani do istotnych zmian odstępu QT.

Cyzapryd

Cyzapryd wydłuża odstęp QT. Należy więc zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu azytromycyny i cyzaprydu ze względu na zwiększenie się ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca.

Dydanozyna (dideoksyinozyna)

Jednoczesne podawanie azytromycyny w dawce 1200 mg/dobę i dydanozyny w dawce 400 mg/dobę u 6 osób z rozpoznaniem zakażeniem HIV nie wpłynęło na farmakokinetykę dydanozyny w stanie równowagi w porównaniu z placebo.

Digoksyna i kolchicina (substraty glikoproteiny P)

Notowano, że jednoczesne podawanie antybiotyków makrolidowych, w tym azytromycyny, z substratami glikoproteiny P, takimi jak digoksyna i kolchicina, prowadzi do zwiększenia stężenia substratu glikoproteiny P w surowicy. Dlatego u pacjentów stosujących jednocześnie azytromycynę (lub podobny antybiotyk azalidowy) i substrat glikoproteiny P, taki jak digoksyna i kolchicina, należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia się stężenia substratu glikoproteiny P (np. digoksyny).

W czasie leczenia azytromycyną i po jego zakończeniu niezbędna jest kliniczna obserwacja pacjenta, a w stosownych przypadkach, oznaczanie stężenia digoksyny w surowicy.

Zydowudyna

Podanie azytromycyny w jednorazowej dawce 1000 mg lub wielokrotnych dawek 1200 mg lub 600 mg miało niewielki wpływ na farmakokinetykę w osoczu i wydalanie przez nerki zydowudyny lub jej glukuronidowego metabolitu. Jednakże podawanie azytromycyny zwiększało stężenia fosforylowanej zydowudyny (farmakologicznie czynnego metabolitu) w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej. Znaczenie kliniczne tego działania jest niejasne, jednak może być ono korzystne dla pacjenta.

Alkaloidy sporyszu

Ze względu na teoretyczną możliwość zatrucia sporyszem, nie zaleca się jednoczesnego stosowania azytromycyny i pochodnych ergotaminy (patrz punkt 4.4).

Leki metabolizowane z udziałem cytochromu P450

Azytromycyna nie wchodzi w istotne interakcje z układem wątrobowego cytochromu P450. Uważa się, że nie wchodzi ona w interakcje farmakokinetyczne, obserwowane dla erytromycyny i innych antybiotyków makrolidowych. W przypadku azytromycyny nie występuje indukcja ani inaktywacja wątrobowego cytochromu P450 poprzez kompleks metabolit-cytochrom.

Przeprowadzono badania farmakokinetyczne z użyciem azytromycyny i wymienionych poniżej leków, które są w istotnym stopniu metabolizowane za pośrednictwem cytochromu P450.

Atorwastatyna

Jednoczesne podawanie atorwastatyny (w dawce 10 mg na dobę) i azytromycyny (w dawce 500 mg na dobę) nie prowadziło do zmiany stężenia atorwastatyny w osoczu (na podstawie testu hamowania reduktazy HMG-CoA). Niemniej jednak po wprowadzeniu do obrotu odnotowano przypadki rabdomiolizy u pacjentów przyjmujących jednocześnie azytromycynę i statyny.

Karbamazepina

W badaniu interakcji farmakokinetycznej u zdrowych ochotników nie obserwowano żadnego istotnego wpływu na stężenia karbamazepiny lub jej aktywnego metabolitu w osoczu podczas jednoczesnego stosowania azytromycyny.

Cymetydyna

W badaniu farmakokinetycznym oceniano wpływ na farmakokinetykę azytromycyny pojedynczej dawki cymetydyny, podawanej 2 godziny przed podaniem azytromycyny. Nie obserwowano żadnych odchyłeń parametrów farmakokinetycznych azytromycyny.

Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny

W badaniu interakcji farmakokinetycznych, podawanie azytromycyny nie zwiększało działania przeciwzakrzepowego warfaryny zastosowanej w pojedynczej dawce 15 mg u zdrowych ochotników. Obserwowano nasilenie działania przeciwzakrzepowego po jednoczesnym podaniu azytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny. Chociaż nie ustalono związku przyczynowego tego zjawiska, należy zwrócić uwagę na właściwą częstość kontrolnych oznaczeń czasu protrombinowego podczas stosowania azytromycyny u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny.

Cyklosporyna

W badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u zdrowych ochotników, którym podawano doustnie azytromycynę w dawce 500 mg/dobę przez 3 dni, a następnie cyklosporynę w pojedynczej dawce doustnej 10 mg/kg mc., stwierdzono istotne zwiększenie C_{max} i AUC_{0-5} cyklosporyny. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie azytromycyny i cyklosporyny, należy monitorować stężenia cyklosporyny i odpowiednio modyfikować jej dawkę.

Efawirenz

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

Flukonazol

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 1200 mg azytromycyny nie wpłynęło na parametry farmakokinetyczne pojedynczej dawki 800 mg flukonazolu. Całkowite narażenie na działanie azytromycyny i jej okres półtrwania nie zmieniły się podczas jednoczesnego podawania flukonazolu. Jednakże obserwowano niemające znaczenia klinicznego zmniejszenie się wartości C_{max} (18%) azytromycyny.

Indynawir

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 1200 mg azytromycyny nie wywierało istotnego statystycznie wpływu na parametry farmakokinetyczne indynawiru podawanego w dawce 800 mg trzy razy na dobę przez 5 dni.

Metyloprednizolon

W badaniach interakcji farmakokinetycznych u zdrowych ochotników azytromycyna nie wykazała istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne metyloprednizolonu.

Midazolam

U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie azytromycyny w dawce 500 mg/dobę przez 3 dni nie wywarło istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne midazolamu podawanego w pojedynczej dawce 15 mg.

Nelfinawir

Jednoczesne podawanie azytromycyny w dawce 1200 mg i nelfinawiru w stanie stacjonarnym (750 mg 3 razy na dobę) powodowało zwiększenie stężenia azytromycyny. Nie obserwowano istotnych klinicznie działań niepożądanych i nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Ryfabutyna

Jednoczesne stosowanie ryfabutyny i azytromycyny nie miało wpływu na stężenie tych substancji w surowicy. U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę i ryfabutynę obserwowano neutropenię. Choć neutropenia wiązała się ze stosowaniem ryfabutyny, nie ustalono związku przyczynowego z jednoczesnym leczeniem azytromycyną (patrz punkt 4.8).

Sildenafil

U zdrowych ochotników płci męskiej nie stwierdzono wpływu azytromycyny (stosowanej w dawce 500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC i C_{max} sildenafilu lub jego głównego krążącego metabolitu.

Terfenadyna

W badaniach farmakokinetycznych nie uzyskano dowodów na występowanie interakcji pomiędzy azytromycyną a terfenadyną. Rzadko opisywano przypadki, w których nie można było całkowicie wykluczyć możliwości interakcji obu produktów. Jednakże nie ma jednoznacznych dowodów na występowanie takich interakcji.

Teofilina

Nie ma dowodów na występowanie klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego podawania azytromycyny i teofiliny zdrowym ochotnikom.

Triazolam

W badaniu z udziałem 14 zdrowych ochotników jednoczesne podawanie azytromycyny w dawce 500 mg w 1. dniu i 250 mg w 2. dniu oraz triazolamu w dawce 0,125 mg w 2. dniu nie wywarło istotnego wpływu na którykolwiek z parametrów farmakokinetycznych triazolamu, w porównaniu do triazolamu podawanego z placebo.

Trimetoprim i sulfametoksazol

Jednoczesne stosowanie trimetoprimu i sulfametoksazolu (w dawce 160 mg i 800 mg) przez 7 dni wraz z azytromycyną w dawce 1200 mg w 7. dniu nie miało wpływu na jej maksymalne stężenia, całkowite narażenie na działanie leku i wydalanie nerkowe trimetoprimu ani sulfametoksazolu. Stężenia azytromycyny w osoczu były porównywalne z obserwowanymi w innych badaniach.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania azytromycyny u kobiet w ciąży. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazano, że azytromycyna przenika przez barierę łożyska, nie powodując jednak działania teratogennego. Bezpieczeństwo stosowania azytromycyny w okresie ciąży nie zostało potwierdzone. Dlatego też azytromycynę należy stosować w okresie ciąży jedynie wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko.

Karmienie piersią

Zaobserwowano, że azytromycyna przenika do mleka kobiecego. Nie przeprowadzono jednak u kobiet karmiących odpowiednich, prawidłowo kontrolowanych badań klinicznych, które opisywałyby farmakokinetykę przenikania azytromycyny do mleka kobiecego.

Płodność

W badaniach płodności przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano zmniejszony wskaźnik poczęć po podaniu azytromycyny. Znaczenie wyników tych badań dla ludzi nie jest znane.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8. Działania niepożądane

Poniżej przedstawiono działania niepożądane odnotowane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Działania niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu podano kursywą.

Częstość występowania działań niepożądanych została ustalona w następujący sposób: 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.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: drożdżyca, zakażenie pochwy, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze, zakażenie bakteryjne, zapalenie gardła, niezbyt żołądka i jelit, zaburzenia oddechowe, niezbyt nosa, drożdżakowe zakażenie jamy ustnej

Częstość nieznana: *rzekomoblioniaste zapalenie jelita grubego* (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: leukopenia, neutropenia, eozynofilia

Częstość nieznana: *małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna*

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość

Częstość nieznana: *reakcja anafilaktyczna* (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: jadłowstręt

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: nerwowość, bezsenność

Rzadko: pobudzenie

Częstość nieznana: *agresja, lęk, majaczenie, omamy*

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy

Niezbyt często: zawroty głowy, senność, zaburzenia smaku, parestezje

Częstość nieznana: *omdlenie, drgawki, zaburzenia czucia (niedoczulica), nadmierna aktywność psychoruchowa, brak węchu, brak smaku, zaburzenia węchu, miastenia* (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędniaka

Niezbyt często: zaburzenia ucha, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Częstość nieznana: zaburzenia słuchu w tym głuchota i (lub) szумы uszne

Zaburzenia serca

Niezbyt często: kołatanie serca

Częstość nieznana: *torsade de pointes i zaburzenia rytmu serca* (patrz punkt 4.4), w tym *częstoskurcz komorowy, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG* (patrz punkt 4.4.)

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: uderzenia gorąca

Częstość nieznana: *niedociśnienie tętnicze*

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność, krwawienie z nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: biegunka

Często: wymioty, ból brzucha, nudności

Niezbyt często: zaparcia, wzdęcia, niestrawność, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania (dysfagia), wzdęty brzuch, suchość błony śluzowej jamy ustnej, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, owrzodzenie jamy ustnej, nadmierne wydzielanie śliny

Częstość nieznana: *zapalenie trzustki, przebarwienie języka*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zaburzenia czynności wątroby, żółtaczką cholestatyczną

Częstość nieznana: *niewydolność wątroby* (rzadko prowadząca do zgonu) (patrz punkt 4.4), *piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka, świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, suchość skóry, nadmierne pocenie się

Rzadko: nadwrażliwość na światło, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. *Acute Generalized Exanthematosus Pustulosus* - AGEP)

Częstość nieznana: *pęcherzowy rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona), toksyczna nekroliza naskórka, rumień wielopostaciowy, polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi* (ang. *DRESS* od. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: choroba zwyrodnieniowa stawów, ból mięśni, ból pleców, ból karku

Częstość nieznana: ból stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zaburzenia oddawania moczu (dyzuria), ból nerek

Częstość nieznana: ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: krwotok maciczny, zaburzenia jąder

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: obrzęk, osłabienie (astenia), złe samopoczucie (apatia), uczucie zmęczenia, obrzęk twarzy, ból w klatce piersiowej, gorączka, ból, obrzęk obwodowy

Badania diagnostyczne

Często: zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych, zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi, zwiększenie liczby bazofilów, zwiększenie liczby monocytów, zwiększenie liczby neutrofilów

Niezbyt często: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, nieprawidłowe stężenie potasu we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia chlorków, zwiększenie stężenia glukozy, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie stężenia wodorowęglanów we krwi, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Niezbyt często: powikłania po zabiegach

Działania niepożądane prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane ze stosowaniem azytromycyny w leczeniu zakażeń wywołanych przez prątki z gatunków należących do kompleksu *Mycobacterium avium* lub zapobieganiu im, zaobserwowane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

Te działania niepożądane różnią się rodzajem lub częstością występowania od zgłaszanych podczas stosowania azytromycyny w postaciach o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: jadłowstręt

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenia smaku

Niezbyt często: zaburzenia czucia (niedoczulica)

Zaburzenia oka

Często: zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: głuchota

Niezbyt często: zaburzenia słuchu, szumy uszne

Zaburzenia serca

Niezbyt często: kołatanie serca

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: biegunka, ból brzucha, nudności, wzdęcia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, luźne stolce

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, świąd

Niezbyt często: pęcherzowy rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona), nadwrażliwość na światło

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból stawów

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: uczucie zmęczenia

Niezbyt często: osłabienie (astenia), złe samopoczucie

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

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Działania niepożądane, które występowały po przyjęciu produktu w dawkach większych niż zalecane, były podobne do tych, które opisywano po podaniu prawidłowych dawek. Charakterystyczne objawy po przedawkowaniu antybiotyków makrolidowych to: przemijająca utrata słuchu, silne nudności, wymioty i biegunka. W razie przedawkowania zaleca się podanie węgla aktywnego oraz zastosowanie leczenia objawowego, a jeżeli konieczne, leczenia podtrzymującego 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 oporny na metycylinę *S. aureus* (MRSA).

Wartości graniczne

Poniżej przedstawiono graniczne wartości wrażliwości typowych patogenów na azytromycynę.

Według NCCLS (ang. *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 (ang. *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.

Poniżej podano zakres działania przeciwbakteryjnego azytromycyny.

Gatunki zwykle wrażliwe
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 spp.</i> <i>Prevotella spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i>
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 o oporności naturalnej
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus spp.</i> MRSA, MRSE*
Bakterie Gram-ujemne
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella spp.</i> <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

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność azytromycyny po podaniu doustnym wynosi około 37%. Największe stężenie w osoczu osiągnięte jest po 2-3 godzinach od chwili przyjęcia leku (C_{max} po podaniu doustnym jednorazowej dawki 500 mg wynosiło około 0,4 µg/ml).

Dystrybucja

Doustnie przyjmowana azytromycyna przenika do tkanek organizmu. Wyniki badań kinetycznych wskazują, że stężenia azytromycyny w tkankach są znacznie większe niż w osoczu (do 50 razy większe niż maksymalne stężenie w osoczu).

Wiązanie azytromycyny z białkami jest zmienne, zależy od stężenia w surowicy i wynosi od 12% przy stężeniu 0,5 µg/ml do 52% przy stężeniu 0,05 µg/ml. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (VV_{ss}) wynosi 31,1 l/kg.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza jest ściśle związany z okresem półtrwania w tkankach, wynoszącym od 2 do 4 dni. Około 12% podanej dożylnie dawki azytromycyny wydalana jest z moczem w postaci niezmięnionej w ciągu 3 dni. Azytromycyna jest głównie wydalana z żółcią w postaci niezmięnionej oraz w postaci metabolitów. W żółci zidentyfikowano dziesięć metabolitów azytromycyny, powstałych w procesie N- i O-demetylacji, hydroksylacji pierścieni deoksyaminowych i aglikonowych oraz połączenia z koniugatem kładynozy. Porównanie wyników metodą chromatografii cieczowej oraz testów mikrobiologicznych wskazuje, że metabolity nie odgrywają roli w aktywności mikrobiologicznej azytromycyny.

W badaniach prowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że azytromycyna gromadzi się w fagocytach i jest uwalniana w procesie aktywnej fagocytozy. W badaniach u zwierząt stężenia azytromycyny w ogniskach zapalnych były duże.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Niewydolność nerek

Po podaniu azytromycyny w jednorazowej dawce doustnej 1 g, wartości C_{max} i AUC_{0-120} zwiększały się odpowiednio o 5,1% oraz 4,2% u pacjentów z lekkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego >40 ml/min) w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością nerek (współczynnik przesączania >90 ml/min).

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, średnie wartości C_{max} i AUC_{0-120} zwiększały się odpowiednio o 61% i 35% w porównaniu z wartościami prawidłowymi.

Niewydolność wątroby

Brak danych dotyczących istotnych zmian parametrów farmakokinetycznych azytromycyny w surowicy u pacjentów z lekkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. U tych pacjentów wydalanie azytromycyny z moczem wydaje się być większe prawdopodobnie w celu kompensacji zmniejszonego klirensu wątrobowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka azytromycyny u pacjentów w podeszłym wieku jest zbliżona do opisywanej u młodych dorosłych, jednakże u kobiet w podeszłym wieku, u których maksymalne stężenia były większe o 30-50%, nie dochodziło do kumulacji leku.

Niemowlęta, dzieci młodsze i starsze oraz młodzież

Farmakokinetykę azytromycyny badano u dzieci w wieku od 4 miesięcy do 15 lat, którym podawano lek w postaci kapsułek, granulatu lub zawiesiny. Azytromycynę podawano w dawce 10 mg/kg mc. w pierwszym dniu badania, następnie w dawce 5 mg/kg mc. od 2. do 5. dnia badania. Stężenia maksymalne, 224 µg/l u dzieci w wieku od 7,5 miesiąca do 5 lat oraz 383 µg/l u dzieci w wieku od 6 do 15 lat, były nieznacznie mniejsze niż stężenia u osób dorosłych. Wartość $t_{1/2}$ (36 godzin) u starszych dzieci mieściła się w zakresie wartości występujących u dorosłych.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach, którym azytromycynę podawano w dawkach 40-krotnie przekraczających kliniczne dawki terapeutyczne, stwierdzono, że powodowała ona przemijającą fosfolipidozę, w zasadzie 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 leczeniu krótkotrwałym.

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 płodów oraz przybieranie masy ciała u matek. W przeprowadzonych na szczurach badaniach, 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

Sacharoza
Trisodu fosforan bezwodny
Hydroksypropyloceluloza
Guma ksantan
Krzemionka koloidalna bezwodna
Aromat wiśniowy
Aromat bananowy
Aromat waniliowy

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Sporządzona zawiesina, po rekonstytucji w wodzie: 5 dni w temperaturze poniżej 25°C.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Zawiesina doustna: patrz punkt 6.3.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka HDPE o pojemności 50 ml, wystarczająca do sporządzenia 20 ml zawiesiny.

Każda butelka ma zamknięcie zabezpieczające przed otwarciem przez dzieci i jest umieszczona w tekturowym pudełku.

Do opakowania dołączona jest dwustronna łyżeczka-miarka o pojemności 2,5 ml i 5 ml oraz dozownik strzykawkowy.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Oranex, proszek do sporządzania 20 ml zawiesiny doustnej, 100 mg/5 ml

Do butelki z proszkiem należy dodać 12 ml wody - otrzyma się 25 ml homogennej zawiesiny.

Każda butelka zawiera 5 ml nadmiar zawiesiny w celu zapewnienia kompletnego dawkowania.

Wstrząsnąć zawiesinę przed każdym użyciem! Dawkę leku należy odmierzać za pomocą dozownika strzykawkowego lub dołączonej łyżeczki-miarki. Po podaniu leku dziecku należy mu natychmiast podać do picia herbatę lub sok, aby zawiesina nie pozostała w ustach.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0683

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 marca 1994 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 czerwca 2009 r.

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