

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AzitroLEK, 100 mg/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
AzitroLEK, 200 mg/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

AzitroLEK, 100 mg/5 ml

Każde 5 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 104,80mg azytromycyny dwuwodnej, co odpowiada 100 mg azytromycyny (*Azithromycinum*).

Każdy 1 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 20,96 mg azytromycyny dwuwodnej, co odpowiada 20 mg azytromycyny (*Azithromycinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każde 5 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 3,82 g sacharozy, 0,030 g aspartamu (E 951), do 410 nanogramów alkoholu benzylowego i do 85 nanogramów siarczynów.

AzitroLEK, 200 mg/5 ml

Każde 5 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 209,6 mg azytromycyny dwuwodnej, co odpowiada 200 mg azytromycyny (*Azithromycinum*).

Każdy 1 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 41,92 mg azytromycyny dwuwodnej, co odpowiada 40 mg azytromycyny (*Azithromycinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każde 5 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 3,71 g sacharozy, 0,030 g aspartamu (E 951), do 410 nanogramów alkoholu benzylowego i do 85 nanogramów siarczynów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.
Biały do białawego 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 punkt 4.4 i 5.1):

- ostre bakteryjne zapalenie zatok obocznych nosa (właściwie rozpoznane);
- ostre bakteryjne zapalenie ucha środkowego (właściwie rozpoznane);
- zapalenie gardła, zapalenie migdałków;
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane);
- łagodne do umiarkowanie 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 podawanych w pojedynczej dawce doustnej.

We wszystkich pozostałych wskazaniach dawka wynosi 1500 mg podawanych po 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.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku stosuje się te same dawki, co u dorosłych. Ponieważ u osób w podeszłym wieku mogą występować stany sprzyjające proarytmii, zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności ze względu na ryzyko rozwoju zaburzeń rytmu serca, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4).

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.

AzitroLEK, 100 mg/5 ml

Masa ciała (kg)	Leczenie 3-dniowe	Leczenie 5-dniowe		Zawartość butelki
	Dzień 1.-3. 10 mg/kg mc./dobę	Dzień 1. 10 mg/kg mc./dobę	Dzień 2.-5. 5 mg/kg mc./dobę	
10 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	20 ml
12 kg	6 ml	6 ml	3 ml	20 ml

AzitroLEK, 200 mg/5 ml

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 w pojedynczej dawce 10 mg/kg mc. lub 20 mg/kg mc. podawana przez 3 dni. Maksymalna dawka dobową wynosiła 500 mg. Obie dawki dawały porównywalny efekt kliniczny, mimo że dawka 20 mg/kg mc powodowała bardziej znaczącą 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

Nadwrażliwość na substancję czynną, erytromycynę, którykolwiek antybiotyk makrolidowy lub ketolidowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Podobnie jak podczas stosowania erytromycyny i innych antybiotyków makrolidowych, rzadko notowano ciężkie reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksję (rzadko zakończoną zgonem), reakcje skórne, w tym ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. *acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP), zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, SJS), toksyczną nekrolizę naskórka [zespół Lyella] (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) (rzadko prowadzące do zgonu) i wysypkę polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). W przebiegu niektórych z tych reakcji na azytromycynę występowały nawroty objawów i konieczny był dłuższy okres obserwacji i leczenia.

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

Zaburzenia czynności wątroby

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 lub badania czynności wątroby. Jeśli wystąpią zaburzenia czynności wątroby, stosowanie azytromycyny należy przerwać.

Zgłaszano zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczkę cholestatyczną, martwicę wątroby i niewydolność wątroby, niektóre z nich zakończone zgonem. Należy natychmiast przerwać stosowanie azytromycyny, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia wątroby.

Przerostowe zwężenie odźwiernika u niemowląt (ang. *infantile hypertrophic pyloric stenosis*, IHPS)

W wyniku stosowania azytromycyny u noworodków (leczenie do 42. dnia życia) zgłaszano wystąpienie przerostowego zwężenia odźwiernika u niemowląt (ang. *infantile hypertrophic pyloric*

stenosis, IHPS). Należy poinformować rodziców oraz opiekunów, aby skontaktowali się z lekarzem, jeśli u dziecka podczas karmienia wystąpią wymioty lub nerwowość.

Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego

Zgłaszano wystąpienie rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego w związku ze stosowaniem antybiotyków makrolidowych. Takie rozpoznanie należy brać pod uwagę u pacjentów, u których po rozpoczęciu leczenia azytromycyną wystąpi biegunka.

Pochodne alkaloidów sporyszu

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

Nadkażenia

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

Oporność krzyżowa

Pomiędzy azytromycyną i innymi antybiotykami makrolidowymi (erytromycyną, klarytromycyną, roksytromycyną), likozamidami i streptograminą B występuje oporność krzyżowa (fenotyp MLSB). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania kilku produktów leczniczych z tej samej lub pokrewnej grupy leków przeciwbakteryjnych.

Biegunka związana z zakażeniem *Clostridioides difficile*

Podczas stosowania prawie każdego antybiotyku, w tym azytromycyny, notowano występowanie biegunki wywołanej przez *Clostridioides difficile* (ang. *Clostridioides difficile associated diarrhoea*, CDAD) 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 mogą powodować zakażenia oporne na leczenie przeciwbakteryjne i zwiększać chorobowość i umieralność. 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.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Podczas leczenia antybiotykami makrolidowymi, w tym azytromycyną, obserwowano wydłużenie czasu repolaryzacji serca i odstępu QT, wiążące się z ryzykiem rozwoju zaburzeń rytmu serca i zaburzeń typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8). Ponieważ następujące sytuacje mogą prowadzić do zwiększonego ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca (włącznie z zaburzeniami typu *torsade de pointes*), co może prowadzić do zatrzymania akcji serca, azytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stanami sprzyjającymi wystąpieniu arytmii (zwłaszcza u kobiet i pacjentów w podeszłym wieku), tzn. u pacjentów:

- z wrodzonym lub udokumentowanym wydłużeniem odstępu QT;
- otrzymujących jednocześnie inne leki, które wydłużają odstęp QT, takie jak leki przeciwarytmiczne klasy IA (chinidyna i prokainamid) i klasy III (dofetylid, amiodaron i sotalol), cyzapryd i terfenadyna (patrz punkt 4.5), leki przeciwpsychotyczne (tj. pimozyd), leki przeciwdepresyjne (tj. cytalopram) i fluorochinolony (tj. moksyflokscyna i lewoflokscyna);

- z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza hipokaliemią i hipomagnezemią;
- z istotną klinicznie bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością serca.

Wyniki badań oceniających ryzyko działania niepożądanego makrolidów na układ sercowo-naczyniowy są zmienne. W niektórych badaniach obserwacyjnych stwierdzono rzadkie, krótkoterminowe ryzyko zaburzeń rytmu serca, zawału mięśnia sercowego lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, związane ze stosowaniem makrolidów, w tym azytromycyny. Przepisując azytromycynę należy brać pod uwagę zarówno te obserwacje, jak i korzyści terapeutyczne z zastosowania leku.

Miastenia

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności azytromycyny w zapobieganiu lub leczeniu zakażenia prątkami *Mycobacterium avium* complex u dzieci.

Przed przepisaniem azytromycyny należy wziąć pod uwagę poniższe informacje.

Ciężkie zakażenia

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 jednoczesne zakażenie *T. pallidum*.

Choroby neurologiczne i psychiczne

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

AzitrOLEK, 100 mg/5 ml i AzitrOLEK, 200 mg/5 ml zawierają sacharozę, sól, aspartam, alkohol benzylowy i siarczyni.

Ostrzeżenie dla pacjentów z cukrzycą:

AzitrOLEK, 100 mg/5 ml: 5 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 3,82 g sacharozy.

AzitrOLEK, 200 mg/5 ml: 5 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 3,71 g sacharozy.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

AzitrOLEK, 100 mg/5 ml i AzitrOLEK, 200 mg/5 ml zawiera 0,030 g aspartamu na 5 ml zawiesiny. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Brak klinicznych i nieklinicznych danych dotyczących oceny stosowania aspartamu u niemowląt poniżej 12. tygodnia życia.

AzitrOLEK 100 mg/5 ml i AzitrOLEK 200 mg/5 ml zawierają mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy uznaje się je za „wolne od sodu”.

AzitrOLEK 100mg/5 ml i AzitrOLEK 200mg/5 ml zawiera do 410 nanogramów alkoholu benzylowego na 5 ml zawiesiny

Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Alkohol benzylowy został powiązany z ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, w tym problemów z oddychaniem (zwanych "zespołem duszności") u noworodków, dlatego nie należy go stosować u noworodków (w wieku do 4 tygodni).

Ze względu na zwiększone ryzyko kumulacji, nie należy go stosować dłużej niż tydzień u małych dzieci (poniżej 3 lat).

Duże objętości należy stosować ostrożnie i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u osób z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, u kobiet w ciąży lub karmiących piersią ze względu na ryzyko kumulacji i toksyczności (kwasica metaboliczna).

AzitrOLEK 100 mg/5 ml i AzitrOLEK 200 mg/5 ml zawierają siarczyni do 85 nanogramów w 5 ml zawiesiny . Produkty lecznicze rzadko mogą powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki zobojętniające

W badaniu farmakokinetycznym, w którym oceniano działanie stosowanego jednocześnie leku zobojętniającego i azytromycyny, nie stwierdzono wpływu na ogólną biodostępność, chociaż największe stężenia w surowicy były zmniejszone o około 25%. Pacjenci leczeni azytromycyną i lekami zobojętniającymi nie powinni przyjmować ich jednocześnie, ale w odstępie około 2 godzin.

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 HIV.

Digoksyna i kolchicina (substraty dla P-gp)

Istnieją doniesienia, że jednoczesne stosowanie antybiotyków makrolidowych (w tym azytromycyny) z substratami dla glikoproteiny P, takimi jak digoksyna i kolchicina, powoduje zwiększenie stężenia w surowicy substratu dla glikoproteiny P. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania azytromycyny i substratów dla P-gp, tj. digoksyna, należy wziąć pod uwagę możliwość zwiększenia stężenia substratu w surowicy.

Pochodne alkaloidów sporyszu

Ze względu na teoretyczną możliwość zatrucia sporyszem nie zaleca się stosowania azytromycyny jednocześnie z pochodnymi sporyszu (patrz punkt 4.4).

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.

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). Jednak w okresie po wprowadzeniu statyn do obrotu opisywano przypadki rabdomiolizy u pacjentów otrzymujących statyny z azytromycyną.

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 ryfabutyny nie wpływało na stężenie obu leków w surowicy.

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

Syldenafil

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.

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 wydalanie nerkowe zarówno trimetoprymu, jak i sulfametoksazolu. Stężenie azytromycyny w surowicy było podobne do obserwowanego w innych badaniach.

Hydroksychlorochina

Azytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących leki, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QT i mogą wywoływać zaburzenia rytmu serca, np. hydroksychlorochinę.

Produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QT

Azytromycyny nie należy stosować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QT (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania azytromycyny u kobiet w ciąży. W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazano, że azytromycyna przenika przez łożysko, ale nie obserwowano jej działania teratogennego. Nie potwierdzono bezpieczeństwa stosowania azytromycyny w okresie ciąży, dlatego azytromycynę należy stosować w tym czasie wyłącznie wtedy, gdy korzyść przeważa nad ryzykiem.

Karmienie piersią

Azytromycyna przenika do mleka kobiecego. Z uwagi na długi okres półtrwania może gromadzić się w mleku. Informacje dostępne w opublikowanej literaturze wskazują, że w przypadku krótkotrwałego stosowania nie prowadzi to do obecności klinicznie istotnych ilości substancji w mleku. Nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią w związku ze stosowaniem azytromycyny. Decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub czy przerwać albo rozpocząć leczenie azytromycyną, należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W przeprowadzonych na szczurach badaniach płodności notowano zmniejszony wskaźnik ciążowy po podaniu azytromycyny. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma danych, które wskazywałyby, że azytromycyna może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Zaburzenia widzenia i niewyraźne widzenie mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

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. 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:

	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyst często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Drożdżycza Zakażenie pochwy Zapalenie płuc Zakażenia grzybicze Zakażenia bakteryjne Zapalenie gardła Zapalenie żołądka i jelit Zaburzenia oddechowe Zapalenie błony śluzowej nosa		Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia Neutropenia Eozynofilia		Małopłytkowość Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego			Obrzęk naczynioruchowy Nadwrażliwość		Ciężka (niekiedy zakończona zgonem) reakcja anafilaktyczna, np. wstrząs anafilaktyczny (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia metabolizmu			Jadłowstręt		
Zaburzenia psychiczne			Nerwowość Bezsensowność	Pobudzenie	Agresja Niepokój Majaczenie Omamy
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	Zawroty głowy Senność Zaburzenia smaku Parestezje		Omdlenie Drgawki Niedoczulica Nadmierna aktywność psychoruchowa Brak węchu Brak smaku Zaburzenia węchu Miastenia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka					Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika			Zaburzenia słuchu		Osłabienie słuchu, w tym głuchota i

			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego		(lub) szумы uszne
Zaburzenia serca			Kołatanie serca		Zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4) Arytmia (patrz punkt 4.4), w tym częstoskurcz komorowy Wydłużenie odstępu QT w EKG
Zaburzenia naczyniowe			Uderzenia gorąca		Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność Krwawienie z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Wymioty Ból brzucha Nudności	Zaparcie Wzdęcie Niestrawność Zapalenie błony śluzowej żołądka Zaburzenia połykania Napięcie brzucha Suchość w jamie ustnej Odbijanie się Owrzodzenie jamy ustnej Nadmierne wydzielanie śliny		Zapalenie trzustki Przebarwienia języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Nieprawidłowa czynność wątroby Żółtaczkacholestatyczna	Niewydolność wątroby (rzadko zakończona zgonem), patrz punkt 4.4 Piorunujące zapalenie wątroby Martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka Świąd Pokrzywka Zapalenie skóry Suchość skóry Nadmierne pocenie się	Reakcja nadwrażliwości na światło Ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP) Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS)	Zespół Stevensa-Johnsona Toksyczna nekroliza naskórki [zespół Lyella] Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Zapalenie kości i stawów Ból mięśni Ból pleców		Bóle stawów

			Ból szyi		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Dyzuria Ból nerki		Ostra niewydolność nerek Śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Krwawienie z dróg rodnych Zaburzenia jąder		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Obrzęk Astenia Złe samopoczucie Zmęczenie Obrzęk twarzy Ból w klatce piersiowej Gorączka Ból Obrzęki obwodowe		
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie liczby limfocytów Zwiększenie liczby eozynofików Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi Zwiększenie liczby bazofilów Zwiększenie liczby monocytów Zwiększenie liczby neutrofilów	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie stężenia bilirubiny Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Nieprawidłowe stężenie potasu we krwi Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej Zwiększenie stężenia chlorków Zwiększenie stężenia glukozy Zwiększenie liczby płytek krwi Zmniejszenie wartości hematokrytu		
Urazy i zatrucia			Powikłania po podaniu		

Działania niepożądane, których związek ze stosowaniem azytromycyny w zapobieganiu i leczeniu zakażenia *Mycobacterium avium complex* wykazano na podstawie doświadczenia z badań klinicznych i z obserwacji po wprowadzeniu azytromycyny do obrotu. Działania te różnią się od notowanych podczas stosowania azytromycyny w postaci o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu albo w odniesieniu do rodzaju, albo do częstości.

	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1000)
Zaburzenia metabolizmu		Jadłowstręt	
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy Ból głowy Parestezje Zaburzenia smaku	Niedoczulica
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika		Głuchota	Zaburzenia słuchu Szumy uszne
Zaburzenia serca			Kołatanie serca
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Ból brzucha Nudności Wzdęcia Odczucie dyskomfortu w jamie brzusznej Luźne stolce		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd	Zespół Stevensa-Johnsona Reakcja nadwrażliwości na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Odczucie zmęczenia	Osłabienie 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

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Działania niepożądane po zastosowaniu dawek większych niż zalecane były podobne do obserwowanych po podaniu zwykłych dawek.

Objawy

Charakterystyczne objawy przedawkowania antybiotyków makrolidowych obejmują odwracalną utratę słuchu, silne nudności, wymioty i biegunkę.

Leczenie

W razie przedawkowania konieczne jest podanie węgla leczniczego oraz 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.

Na podstawie oceny wyników badań przeprowadzonych u dzieci nie zaleca się stosowania azytromycyny w leczeniu malarii (ani w monoterapii, ani w połączeniu z produktami leczniczymi zawierającymi chlorochinę lub pochodne artemizyny), gdyż nie wykazano *non-inferiority* z lekami przeciwmalarycznymi zalecanymi w leczeniu niepowikłanej malarii.

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	≤1	>2
<i>Streptococcus spp.</i> (grupy A, B, C, G) ¹	≤0,25	>0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤0,25	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	Uwaga ²	Uwaga ²
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤0,25	>0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Uwaga ³	Uwaga ³

1) Do określenia wrażliwości na azytromycynę można zastosować erytromycynę.

2) Kliniczne dowody skuteczności makrolidów w zakażeniach układu oddechowego wywołanych przez *H. influenzae* są sprzeczne z powodu wysokiego wskaźnika wyleczeń samoistnych. Jeżeli zajdzie potrzeba zbadania skuteczności makrolidu wobec tego gatunku, do wykrycia szczepów z nabytą opornością należy zastosować epidemiologiczne wartości graniczne (ang. epidemiological cut-offs, ECOFF). ECOFF dla azytromycyny wynosi 4 mg/l.

- 3) Azytromycyna jest zawsze stosowana w połączeniu z innym skutecznym lekiem. Do badań prowadzonych w celu wykrycia nabytych mechanizmów oporności ECOFF wynosi 1 mg/l.

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 odporne na metycylinę i erytromycynę <i>Streptococcus pneumoniae</i> – szczepy odporne 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 osiągnięte 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 wydziela 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 kładynozy). 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 33% 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 μ g/l u dzieci w wieku od 0,6 roku do 5 lat oraz 383 μ g/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

Sacharoza
Guma ksantan (E 415)
Hydroksypropyloceluloza
Bezwodny fosforan trisodowy
Krzemionka koloidalna, bezwodna (E 551)
Aspartam (E 951)
Aromat bananowy (zawiera siarczyny)
Aromat śmietankowo-waniliowy (zawiera alkohol benzylowy)
Aromat wiśniowy (zawiera siarczyny)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

Butelka z suchym proszkiem przed otwarciem: 3 lata.
Sporządzona zawiesina: 10 dni.
Sporządzona zawiesina: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelka przed otwarciem: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Warunki przechowywania przygotowanego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

AzitraLEK, 100 mg/5 ml

Proszek w butelce zawiera 400 mg azytromycyny.
Zawartość butelki po przygotowaniu zawiesiny: 20 ml.

AzitraLEK, 200 mg/5 ml

Proszek w butelce zawiera 600 mg azytromycyny.
Zawartość butelki po przygotowaniu zawiesiny: 15 ml.

Proszek w butelce zawiera 800 mg azytromycyny.
Zawartość butelki po przygotowaniu zawiesiny: 20 ml.

Proszek w butelce zawiera 900 mg azytromycyny.
Zawartość butelki po przygotowaniu zawiesiny: 22,5 ml.

Proszek w butelce zawiera 1200 mg azytromycyny.
Zawartość butelki po przygotowaniu zawiesiny: 30 ml.

Proszek w butelce zawiera 1500 mg azytromycyny.
Zawartość butelki po przygotowaniu zawiesiny: 37,5 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne na rynku.

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

Sporządzanie zawiesiny

AzitraLEK, 100 mg/5 ml

Wstrząsnąć butelką w celu rozluźnienia proszku. Do przygotowania 20 ml zawiesiny (400 mg) należy wlać do butelki 10,5 ml zimnej, przegotowanej wody.

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

AzitraLEK, 200 mg/5 ml

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

Do przygotowania 15 ml zawiesiny (600 mg): 8,0 ml zimnej, przegotowanej wody.

Do przygotowania 20 ml zawiesiny (800 mg): 10,5 ml zimnej, przegotowanej wody.

Do przygotowania 22,5 ml zawiesiny (900 mg): 11,0 ml zimnej, przegotowanej wody.

Do przygotowania 30 ml zawiesiny (1200 mg): 15,0 ml zimnej, przegotowanej wody.

Do przygotowania 37,5 ml zawiesiny (1500 mg): 18,5 ml zimnej, przegotowanej 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.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AzitraLEK, 100 mg/5 ml Pozwolenie nr 14374

AzitraLEK, 200 mg/5 ml Pozwolenie nr 14375

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.02.2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.12.2012 r.

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

23.02.2023 r.