

hjk  
2007-10-05

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każde 5 ml przygotowanej zawiesiny zawiera 102,4 mg azytromycyny jednowodnej, co odpowiada 100 mg azytromycyny (*Azithromycinum*).

Każdy 1 ml przygotowanej zawiesiny zawiera 20,48 mg azytromycyny jednowodnej, co odpowiada 20 mg azytromycyny (*Azithromycinum*).

Substancje pomocnicze:  
sacharoza 3,80723 g/5 ml  
aspartam (E951) 0,030 g/5 ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Biały lub białawy proszek krystaliczny.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

- zakażenia górnych dróg oddechowych: zapalenie zatok obocznych nosa, zapalenie gardła, zapalenie migdałków
- ostre zapalenie ucha środkowego
- zakażenia dolnych dróg oddechowych: ostre zapalenie oskrzeli oraz 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 i przepisywania leków przeciwbakteryjnych.

Azytromycyna nie jest lekiem pierwszego wyboru w empirycznym leczeniu zakażeń na obszarze, na którym częstość występowania szczepów opornych wynosi co najmniej 10% (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dorośli

W niepowikłanym zapaleniu cewki moczowej i szyjki macicy wywołanych przez *Chlamydia trachomatis* podaje się 1000 mg w pojedynczej dawce doustnej.

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

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

#### **Pacjenci w podeszłym wieku**

U pacjentów w podeszłym wieku stosuje się to samo dawkowanie, jak u osób dorosłych.

#### **Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)**

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

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

Dawkowanie w leczeniu zapalenia gardła wywołanego przez *Streptococcus pyogenes* stanowi wyjątek. Wykazano, że w tym wskazaniu azytromycyna była skuteczna u dzieci podawana w dawce pojedynczej 10 mg/kg mc. lub 20 mg/kg mc. przez 3 dni. Maksymalna dawka dobową wynosiła 500 mg. Obydwie dawki dawały porównywalny efekt kliniczny, mimo że dawka 20 mg/kg mc powodowała bardziej znamienne eradykację bakterii. Jednak penicylina jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia gardła wywołanego przez *Streptococcus pyogenes* i w zapobieganiu późniejszej ostrej gorączce reumatycznej.

#### **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:**

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego GFR 10-80 ml/min) dostosowanie dawkowania nie jest konieczne (patrz punkt. 4.4).

#### **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:**

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawkowania nie jest konieczne (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). Po przygotowaniu zawiesiny lek 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 azytromycynę, inne antybiotyki makrolidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Podobnie, jak w przypadku erytromycyny i innych antybiotyków makrolidowych, opisano rzadko występujące ciężkie reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksję (rzadko).

WIA  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

zakończoną zgonem). Niektóre z tych reakcji wywoływały nawracające objawy oraz wymagały dłuższego okresu obserwacji i leczenia.

Podobnie, jak w przypadku wszystkich antybiotyków, zaleca się zachowanie czujności na wystąpienie objawów nadkażenia opornymi drobnoustrojami, w tym grzybami.

Podczas stosowania antybiotyków makrolidowych opisywano rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy. Takie rozpoznanie należy rozważyć u pacjentów, u których wystąpi biegunka po rozpoczęciu leczenia azytromycyną.

Brak doświadczenia dotyczącego bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego stosowania azytromycyny w wymienionych wyżej wskazaniach. Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, w przypadku szybko nawracających zakażeń należy rozważyć leczenie innym lekiem przeciwbakteryjnym.

Ze względu na teoretyczną możliwość zatrucia sporyszem, nie należy jednocześnie stosować azytromycyny i pochodnych sporyszu (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia innymi antybiotykami makrolidowymi obserwowano wydłużenie sercowej repolaryzacji i odstępu QT, powodujących ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca i zaburzeń typu *torsade de pointes*. Nie można całkowicie wykluczyć podobnego działania azytromycyny u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem przedłużenia sercowej repolaryzacji.

Z tego względu azytromycyny nie należy stosować:

- u pacjentów z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT
- jednocześnie z innymi substancjami czynnymi, które powodują wydłużenie odstępu QT, takimi jak leki przeciwarrytmiczne klasy IA i III, cyzapryd i terfenadyna
- u pacjentów z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza w przypadku hipokaliemii i hipomagnezdemii
- u pacjentów z istotną klinicznie bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością serca.

**Przed przepisaniem azytromycyny należy wziąć pod uwagę następujące informacje:**

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

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

Istnieją doniesienia o dużej oporności na azytromycynę (podobnie, jak na inne antybiotyki makrolidowe) szczepów *Streptococcus pneumoniae* (> 30%) w niektórych krajach europejskich (patrz punkt 5.1). Lekarz powinien wziąć to pod uwagę przy leczeniu infekcji wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*.

Zapalenie gardła i migdałków

Azytromycyna nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia gardła i migdałków podniebiennych wywołanego przez *Streptococcus pyogenes*. W tych wskazaniach oraz w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej lekiem pierwszego wyboru jest penicylina.

Zapalenie zatok

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

Ostre zapalenie ucha środkowego

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

### Zakażone rany oparzeniowe

Stosowanie azytromycyny nie jest wskazane w leczeniu zakażonych ran oparzeniowych.

### Choroby przenoszone drogą płciową

W przypadku chorób przenoszonych drogą płciową należy wykluczyć jednoczesne zakażenie *T. pallidum*.

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

*Stosowanie w zaburzeniach czynności nerek:* U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego 10-80 ml/min) dostosowanie dawkowania nie jest konieczne. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <10 ml/min) należy zachować ostrożność ze względu na możliwość zwiększonej ekspozycji ogólnoustrojowej na lek (patrz punkt 5.2).

*Stosowanie w zaburzeniach czynności wątroby:* Ponieważ azytromycyna jest metabolizowana w wątrobie i wydalana z żółcią, preparatu nie należy stosować u pacjentów z ciężką chorobą wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania azytromycyny u tych pacjentów. W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń czynności wątroby leczenie azytromycyną należy przerwać.

Ze względu na zawartość 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.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

### *Teofilina*

Badania farmakokinetyczne u zdrowych ochotników nie wykazały interakcji podczas jednoczesnego stosowania azytromycyny i teofiliny. Ponieważ opisywano interakcje innych antybiotyków makrolidowych z teofiliną, należy zwrócić szczególną uwagę na objawy wskazujące na zwiększenie stężenia teofiliny.

### *Doustne leki przeciwzakrzepowe typu kumaryny*

W badaniu farmakokinetycznym u zdrowych ochotników azytromycyna nie zmieniała działania przeciwzakrzepowego warfaryny w pojedynczej dawce 15 mg. Istnieją doniesienia o zwiększonym efekcie działania doustnych leków przeciwzakrzepowych typu kumaryny w przypadku jednoczesnego stosowania z azytromycyną. Chociaż nie ustalono związku przyczynowego, należy zwrócić uwagę na częste kontrolowanie czasu protrombinowego.

### *Karbamazepina*

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

### *Pochodne ergotaminy*

U pacjentów leczonych pochodnymi ergotaminy jednoczesne stosowanie niektórych antybiotyków makrolidowych może spowodować zatrucie sporyszem. Nie ma danych dotyczących możliwej interakcji między pochodnymi ergotaminy i azytromycyną.

Ze względu na teoretyczną możliwość zatrucia sporyszem, nie należy jednocześnie stosować azytromycyny i pochodnych ergotaminy.

### *Cyklosporyna*

Ze względu na ograniczoną ilość danych farmakokinetycznych dotyczących interakcji pomiędzy azytromycyną a cyklosporyną u zdrowych ochotników, należy zachować ostrożność w przypadku

jednoczesnego stosowania tych leków. Jeśli skojarzone leczenie jest konieczne, trzeba kontrolować stężenie cyklosporyny i w razie potrzeby odpowiednio dostosować jej dawkę.

#### *Digoksyna*

Wiadomo, że niektóre antybiotyki makrolidowe ograniczają metabolizm digoksyny w jelicie. U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę i digoksynę należy wziąć pod uwagę możliwość zwiększenia stężenia digoksyny i kontrolować jego wartość.

#### *Leki zobojętniające kwas solny w żołądku*

W badaniu farmakokinetycznym, w którym oceniano działanie stosowanych jednocześnie leków zobojętniających i azytromycyny, nie stwierdzono wpływu na całkowitą dostępność biologiczną, chociaż największe stężenia w surowicy były zmniejszone o 30%. Azytromycynę należy przyjmować co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po przyjęciu leków zobojętniających.

#### *Cymetydyna*

Pojedyncza dawka cymetydyny podana 2 godziny przed zażyciem azytromycyny nie wpływała na farmakokinetykę azytromycyny.

#### *Metylprednisolon*

W badaniu interakcji farmakokinetycznej u zdrowych ochotników nie obserwowano istotnego wpływu na farmakokinetykę metyloprednisolonu.

#### *Zydowudyna*

Jednorazowe podanie azytromycyny w dawce 1000 mg i wielokrotne podanie dawek 600 mg lub 1200 mg nie miało wpływu na farmakokinetykę w osoczu i 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.

#### *Terfenadyna*

Azytromycyna nie wpływa na farmakokinetykę terfenadyny podawanej co 12 godzin w zalecanej dawce 60 mg. Dodanie azytromycyny nie powodowało istotnej zmiany repolaryzacji serca (odstęp QT), mierzonej przy dawkowaniu terfenadyny w stanie stacjonarnym.

#### *Cyzapryd*

Cyzapryd ulega metabolizmowi w wątrobie przy udziale enzymu CYP 3A4. Ponieważ antybiotyki makrolidowe hamują aktywność tego enzymu, jednoczesne stosowanie cyzaprydu może spowodować wydłużenie odstępu QT, zaburzenia komorowe serca i zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*.

#### *Dydanozyna*

W porównaniu z placebo, azytromycyna stosowana w dawce dobowej 1200 mg jednocześnie z dydanozyną prawdopodobnie nie miała wpływu na farmakokinetykę dydanozyny u 6 badanych osób.

#### *Ryfabutyna*

Jednoczesne stosowanie azytromycyny i ryfabutyny nie wpływało na stężenia obydwu 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.

#### *Astemizol, triazolam, midazolam, alfentanyl*

Brak danych dotyczących interakcji z astemizolem, triazolamem, midazolamem lub alfentanylem. Podczas jednoczesnego stosowania wymienionych leków z azytromycyną należy zachować ostrożność, gdyż opisywano nasilenie działania w przypadku skojarzonego leczenia z erytromycyną, należąca do grupy antybiotyków makrolidowych.

### *Indynawir*

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

### *Nelfinawir*

Jednoczesne stosowanie azytromycyny w dawce 1200 mg i nelfinawiru w stanie stacjonarnym (750 mg 3 razy na dobę) powodowało zmniejszenie wartości AUC nelfinawiru średnio o 16% i zwiększenie wartości AUC oraz  $C_{max}$  azytromycyny o, odpowiednio, 113% i 136%. Dostosowanie dawki nie jest konieczne, ale pacjentów należy obserwować pod kątem wystąpienia znanych działań niepożądanych azytromycyny.

## **4.6 Ciąża i laktacja**

### *Ciąża*

Brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Badania dotyczące reprodukcji u zwierząt wykazały, że azytromycyna przenika przez łożysko. W badaniach reprodukcji u szczurów nie obserwowano działania teratogennego (dalsze informacje: patrz punkt 5.3). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania azytromycyny w okresie ciąży. Z tego względu azytromycyny nie należy stosować w okresie ciąży z wyjątkiem przypadków zagrożenia życia, gdy niemożliwe jest inne, odpowiednie leczenie.

### *Karmienie piersią*

Azytromycyna przenika do mleka kobiecego. Ponieważ nie wiadomo, czy azytromycyna może mieć niepożądane działanie na karmione piersią niemowlę, podczas leczenia azytromycyną nie należy karmić piersią. U niemowlęcia mogą wystąpić, między innymi, biegunka, zakażenie grzybicze błony śluzowej, a także uczulenie. Mleko matki odciągane podczas leczenia i w okresie do 2 dni po zakończeniu terapii należy wylać. Po tym czasie można wznowić karmienie piersią.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Brak danych dotyczących wpływu azytromycyny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych, jak zawroty głowy i drgawki.

## **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane określono w tym punkcie 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 ( $<1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

### Zaburzenia serca

Rzadko: Kołatanie serca, zaburzenia rytmu (w tym tachykardia komorowa).

Istnieje potencjalne ryzyko wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* u predysponowanych pacjentów (patrz punkt 4.4).

### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: W badaniach klinicznych obserwowano małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczną i przemijające epizody łagodnej neutropenii, ale nie potwierdzono związku przyczynowego z leczeniem azytromycyną.

#### Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: Zawroty głowy, drgawki, bóle głowy, senność, zaburzenia węchu i (lub) smaku.  
Rzadko: Parestezje, omdlenie, bezsenność, nadmierna ruchliwość.

#### Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: W badaniach klinicznych, w których azytromycynę stosowano długotrwale i w dużych dawkach, opisywano osłabienie słuchu, w tym głuchotę i (lub) szumy uszne.

W większości opisanych przypadków, które można było dalej obserwować, objawy okazały się przemijające.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Nudności, wymioty, biegunka, objawy ze strony przewodu pokarmowego (ból, kurcze).  
Niezbyt często: Bardzo luźne stolce (prowadzące do odwodnienia), wzdęcie, niestrawność.

Rzadko: Zaparcie, odbarwienie języka, zapalenie trzustki. Opisywano odbarwienie zębów i rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy.

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Rzadko: Śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: Reakcje alergiczne, w tym wysypka skórna i świąd.

Rzadko: Reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, nadwrażliwość na światło.  
Ciężkie reakcje skórne, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie naskórka.

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Niezbyt często: Bóle stawów.

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: Jadłowstręt.

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: Zapalenie pochwy.

Rzadko: Kandydoza.

#### Zaburzenia naczyniowe

Rzadko: Niedociśnienie tętnicze.

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Rzadko: Astenia, uczucie zmęczenia, złe samopoczucie.

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Anafilaksja, w tym obrzęk (w rzadkich przypadkach zakończony zgonem) (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: Opisywano zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalenie wątroby i żółtaczkę cholestatyczną, a także rzadkie przypadki martwicy wątroby i niewydolności wątroby, które rzadko prowadziły do zgonu.

#### Zaburzenia psychiczne

Rzadko: Zachowanie agresywne, pobudzenie, lęk, nerwowość, depersonalizacja, u pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić majaczenie.

## 4.9 Przedawkowanie

Objawy, które występowały po przyjęciu preparatu w dawkach większych niż zalecane odpowiadały znanym działaniom niepożądanym opisywanym po podaniu zwykle stosowanych dawek.

Charakterystyczne objawy przedawkowania antybiotyków makrolidowych, to: przemijająca utrata słuchu, ciężkie nudności, wymioty i biegunka.

W przypadku przedawkowania zaleca się płukanie żołądka i ogólne leczenie podtrzymujące.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

#### Ogólne właściwości

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego, 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 poprzez przyłączenie do podjednostki 50S rybosomu.

W konsekwencji zahamowaniu ulega zależna od RNA synteza białka u wrażliwych organizmów.

#### Parametry farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Stosunek AUC do MIC jest głównym parametrem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym, korelującym ze skutecznością azytromycyny.

#### Mechanizm oporności

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

Całkowita 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 metycylinoopornego *S. aureus* (MRSA).

#### **Stężenia graniczne**

Zgodnie z wytycznymi CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), określono następujące stężenia graniczne dla azytromycyny:

- wrażliwe  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ ; odporne  $\geq 8 \mu\text{g/ml}$
- *Haemophilus spp.*: wrażliwe  $\leq 4 \mu\text{g/ml}$
- *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus pyogenes*: wrażliwe  $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ ; odporne  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ .

#### **Wrażliwość**

Rozpowszechnienie oporności nabytej dla wybranego gatunku 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 potrzeby, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) jest problematyczna, należy zasięgnąć porady specjalisty.

Patogeny, których oporność może stanowić problem: częstość występowania oporności jest równa lub większa niż 10% w co najmniej jednym kraju Unii Europejskiej.



W badaniach na modelach zwierzęcych stwierdzono, że azytromycyna gromadzi się w dużych stężeniach 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 populacjach

##### *Niewydolność nerek*

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych 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 pacjentami z prawidłową czynnością nerek (GFR > 80 ml/min). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek średnia wartość  $C_{max}$  zwiększała się o 61%, a  $AUC_{0-120}$  o 35% w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

##### *Niewydolność wątroby*

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie stwierdzono istotnych zmian farmakokinetyki azytromycyny w surowicy w porównaniu do pacjentów 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, pomimo obserwowanych większych o 30 do 50% maksymalnych stężeń, nie dochodziło do znaczącej kumulacji leku.

##### *Niemowlęta, dzieci młodsze i starsze oraz młodzież*

Farmakokinetykę azytromycyny w postaci kapsułek, granulek lub zawiesiny badano u dzieci w wieku od 4 miesięcy do 15 lat. Po podaniu azytromycyny w dawce 10 mg/kg mc. w pierwszym dniu, a następnie w dawce 5 mg/kg mc. od 2 do 5 dnia wartości  $C_{max}$  (224 µg/l u dzieci w wieku od 7,2 miesiąca do 5 lat oraz 383 µg/l u dzieci w wieku od 6 do 15 lat) były nieznacznie mniejsze niż stężenia u dorosłych. Wartość  $t_{1/2}$  (36 godzin) u starszych dzieci mieściła się w zakresie wartości spodziewanych u dorosłych.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach na zwierzętach, u których azytromycyna stosowana była w dawkach 40-krotnie większych od dawek leczniczych stosowanych w praktyce klinicznej stwierdzono, że powodowała ona przemijającą fosfolipidozę, generalnie bez zauważalnych w następstwie objawów toksyczności. Znaczenie tego faktu dla osób otrzymujących azytromycynę zgodnie z zaleceniami nie jest znane.

Badania elektrokardiograficzne wykazały, że azytromycyna powoduje wydłużenie odstępu QT.

##### *Działanie mutagenne:*

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

##### *Toksyczny wpływ na reprodukcję*

W badaniach embriotoksyczności u myszy i szczurów nie obserwowano działania teratogenne. U szczurów podawanie azytromycyny w dawkach of 100 do 200 mg/kg mc. na dobę powodowało niewielkie opóźnienie kostnienia u płodów oraz zwiększenie masy ciała u matek. W badaniach u szczurów dotyczących okresu okołoporodowego i pourodzeniowego obserwowano niewielkie opóźnienie rozwoju fizycznego i rozwoju odruchów po podaniu azytromycyny w dawce 50 mg/kg mc. na dobę i większej.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna bezwodna, sacharoza oczyszczona, sacharoza sproszkowana, guma ksantan, hydroksypropyloceluloza, sodu fosforan bezwodny, aromat śmietankowo-karmelowy, aspartam (E951), tytanu dwutlenek (E171).

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

### 6.3 Okres ważności

Butelka z suchym proszkiem przed otwarciem: 18 miesięcy  
Przygotowana zawiesina: 5 dni

### 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Butelka przed otwarciem: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przygotowana zawiesina: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE z zakrętką PP/PE zabezpieczającą przed dziećmi oraz z zabezpieczeniem gwarancyjnym.

Dozująca strzykawka PE/PP (10 ml), skalowana co 0,25 ml.

Zawartość butelki po przygotowaniu zawiesiny: 20 ml (400 mg).

Nie wszystkie wielkości opakowań będą dostępne na rynku.

### 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przygotowanie zawiesiny:

Wstrząsnąć butelką w celu uzyskania sypkiego proszku. Wlać do butelki z proszkiem 10,0 ml chłodnej, 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.

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

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1526 Ljubljana, Słowenia

## 8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: *Mu 344*

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

*11.02.2008 r.*

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

*11.02.2008 r.*