

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Substancje pomocnicze:

sacharoza 3,70483 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 AzitroLEK 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 (patrz punkt 4.4)

- 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
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17 – 25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml
26 – 35 kg	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	22,5 ml
36 – 45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	22,5 ml + 15 ml

Dawkowanie w leczeniu zapalenia gardła wywołanego przez *Streptococcus pyogenes* stanowi wyjątek. Wykazano, że w tym wskazaniu azytromycyna była skuteczna u dzieci podawana w dawce pojedynczej 10 mg/kg mc. lub 20 mg/kg mc. przez 3 dni. Maksymalna dawka dobową wynosiła 500 mg. 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 *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, opisywano rzadko występujące ciężkie reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksję (rzadko 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 przeciwaritmiczne 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 metycylinyopornego *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.

Tabela wrażliwości

Gatunki zwykle wrażliwe
Gram-ujemne bakterie tlenowe: <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Inne drobnoustroje <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Gatunki, których nabyta oporność może stanowić problem
Gram-dodatnie bakterie tlenowe: <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> *
Inne drobnoustroje <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Bakterie, u których oporność jest uwarunkowana genetycznie <i>Staphylococcus aureus</i> – szczepy odporne na metycylinę i erytromycynę <i>Streptococcus pneumoniae</i> – szczepy odporne na penicylinę <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp.

* Skuteczność kliniczną w zatwierdzonych wskazaniach wykazano na izolatach wrażliwych organizmów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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 razy większe w porównaniu z maksymalnym stężeniem w osoczu), co wskazuje na znaczące jej wiązanie z tkankami.

Stężenia w zakażonych tkankach, takich jak płuca, migdałki i gruczoł krokowy 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% przy stężeniu 0,05 mg/l do 12% przy stężeniu 0,5 mg/l. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 31,1 l/kg.

Wydalenie

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 wydala się z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 3 dni. Duże stężenia azytromycyny w postaci niezmienionej stwierdzono u człowieka w żółci. Wykryto w niej również 10 metabolitów (powstających w procesie N- i O-demetylacji, poprzez hydroksylację pierścienia dezozaminy i aglikonu oraz rozszczepienie koniugatu kladynozy). Porównanie wyników badań metodą chromatografii cieczowej i testów mikrobiologicznych wykazało, że metabolity nie wykazują aktywności mikrobiologicznej.

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 teratogennego. U szczurów podawanie azytromycyny w dawkach od 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: 15 ml (600 mg), 20 ml (800 mg), 22,5 ml (900 mg), 30 ml (1200 mg) lub 37,5 ml (1500 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 następującą ilość chłodnej, przegotowanej wody:

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

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

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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Pozwolenie nr: 14375

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.