



CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SUMAMED 100 mg/5 ml, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze wykazujące działanie biologiczne: sacharoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

Granulat w kolorze białym do żółtawo-białego

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Sumamed, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę (patrz punkt 5.1):

- **Zakażenia górnych dróg oddechowych:** bakteryjne zapalenie gardła, zapalenie migdałków, zapalenie zatok (patrz także punkt 4.4).
- **Ostre zapalenie ucha środkowego.**
- **Zakażenia dolnych dróg oddechowych:** ostre zapalenie oskrzeli, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, lekkie do umiarkowanie ciężkiego zapalenie płuc, w tym śródmiąższowe.

- **Zakażenia skóry i tkanek miękkich:** róża, liszajec oraz wtórne ropne zapalenie skóry; rumień wędrujący - *Erythema migrans* (pierwszy objaw boreliozy z Lyme).

Należy uwzględnić oficjalne miejscowe wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania środków przeciwbakteryjnych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie u dzieci zależy od masy ciała, jak poniżej:

Masa ciała	Dawka azytromycyny (objętość zawiesiny)
5 kg	50 mg (2,5 ml)
6 kg	60 mg (3 ml)
7 kg	70 mg (3,5 ml)
8 kg	80 mg (4 ml)
9 kg	90 mg (4,5 ml)
10-14 kg	100 mg (5 ml)

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby w stopniu lekkim do umiarkowanego, nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. Jednak z uwagi na fakt, iż azytromycyna jest metabolizowana w wątrobie i wydalana z żółcią, produktu leczniczego nie należy stosować

u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania azytromycyny u tych pacjentów.

Sposób podawania

Azytromycynę należy podawać doustnie, raz na dobę.

Sumamed w postaci granulatu do sporządzenia zawiesiny doustnej należy przyjmować co najmniej 1 godzinę przed jedzeniem lub 2 godziny po posiłku.

Przygotowaną zawiesinę należy podawać za pomocą dołączonej do opakowania strzykawki lub dwustronnej łyżeczki-miarki. Wstrząsnąć przed użyciem!

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

Postępowanie w przypadku pominięcia dawki

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

4.3. Przeciwwskazania

Stosowanie azytromycyny jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje nadwrażliwość na azytromycynę, inne antybiotyki makrolidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

- u pacjentów z wrodzonym lub potwierdzonym nabytym wydłużeniem odstępu QT,

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

W leczeniu zapalenia gardła i migdałków podniebiennych, spowodowanego przez *Streptococcus pyogenes*, oraz w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej lekiem z wyboru jest zwykle penicylina.

Azytromycyna jest skuteczna w leczeniu zakażeń gardła wywołanych przez paciorkowce, nie przeprowadzono badań potwierdzających jej skuteczność w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej.

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

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

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

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

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

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

Nie należy stosować azytromycyny w leczeniu zakażonych ran oparzeniowych.

Ze względu na zawartość sacharozy w produkcie Sumamed w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej, 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

Zaleca się ostrożność podczas stosowania azytromycyny u pacjentów leczonych innymi lekami, które mogą wydłużać odstępn QT. (Patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Leki zobojętniające kwas solny

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

Nelfinawir

Jednoczesne podawanie 1,2 g azytromycyny oraz nelfinawiru (750 mg 3 razy na dobę) powodowało zmniejszenie wartości AUC nelfinawiru średnio o 16% i zwiększenie AUC azytromycyny o 113% oraz zwiększenie C_{max} azytromycyny do 136%. Modyfikacja dawki nie jest konieczna, natomiast należy zwrócić uwagę na działania niepożądane azytromycyny.

Karbamazepina

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

Cymetydyna

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

Cyklosporyna

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

leczenie uznano za uzasadnione, należy monitorować stężenia cyklosporyny i odpowiednio dostosować dawkę.

Doustne leki przeciwzakrzepowe typu kumaryny

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

Digoksyna

Wiadomo, że niektóre antybiotyki makrolidowe ograniczają metabolizm digoksyny (w przewodzie pokarmowym). U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę i digoksynę należy monitorować stężenie digoksyny, gdyż może ono zwiększać się.

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

Pochodne ergotaminy

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

Metyloprednizolon

Badania farmakokinetyczne u zdrowych ochotników nie wykazały interakcji podczas jednoczesnego stosowania azytromycyny i metyloprednizolonu.

Terfenadyna

W związku z występowaniem poważnych wtórnych zaburzeń rytmu serca w wyniku wydłużenia odstępu QTc u pacjentów przyjmujących inne leki przeciwzakrzepowe razem z terfenadyną, przeprowadzono badania farmakokinetyczne w celu zbadania interakcji. Badania te potwierdziły brak interakcji pomiędzy azytromycyną i terfenadyną. Notowano rzadkie przypadki, w których możliwość takich interakcji nie mogła być całkowicie wykluczona. Jednakże nie były one dowodem na wystąpienie interakcji. Jak wszystkie pozostałe makrolidy, również azytromycynę należy stosować z terfenadyną z zachowaniem ostrożności.

Teofilina

Azytromycyna nie wykazała wpływu na farmakokinetykę teofiliny podczas przeprowadzonych badań u zdrowych ochotników, otrzymujących jednocześnie azytromycynę i teofilinę.

Skojarzone stosowanie teofiliny z innymi antybiotykami makrolidowymi prowadziło niekiedy do zwiększenia stężenia teofiliny we krwi.

Zydowudyna

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

Dydanozyna

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

Ryfabutyna

Jednoczesne stosowanie azytromycyny i ryfabutyny nie miało wpływu na stężenia w surowicy obu substancji czynnych. U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę i ryfabutynę stwierdzano neutropenię. Chociaż neutropenia wiązała się ze stosowaniem ryfabutyny, nie potwierdzono związku przyczynowego z podawaniem jej w skojarzeniu z azytromycyną.

Cyzapryd

Cyzapryd jest metabolizowany w wątrobie przez enzym CYP3A4. Antybiotyki makrolidowe hamują działanie tego enzymu, dlatego jednoczesne stosowanie azytromycyny z cyzaprydem może powodować wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu i *torsades de pointes*.

Astemizol, triazolam, midazolam, alfentanyl

Brak danych odnośnie interakcji z astemizolem, triazolamem, midazolamem lub alfentanylem. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów z azytromycyną, gdyż opisywano silniejsze działanie w skojarzeniu z erytromycyną z grupy antybiotyków makrolidowych.

4.6. Cięża lub laktacja

Ciąża

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

Laktacja

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

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

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

4.8. Działania niepożądane

Sumamed jest dobrze tolerowanym produktem leczniczym z notowaną niewielką częstością występowania działań niepożądanych.

Działania niepożądane zostały określone w następujący sposób:

często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: trombocytopenia. W badaniach klinicznych obserwowano lekkie i przemijające zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutropenia), ale nie potwierdzono czy jest to związane z leczeniem azytromycyną.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: zachowanie agresywne, niepokój, lęk, nerwowość.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty głowy, senność, bóle głowy, drgawki (obserwowane również podczas stosowania innych makrolidów), zaburzenia smaku i węchu, utrata przytomności.

Rzadko: parestezje i astenia, bezsenność i nadmierna ruchliwość.

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: uszkodzenia słuchu obserwowano podczas stosowania antybiotyków makrolidowych.

U niektórych pacjentów leczonych azytromycyną opisywano osłabienie słuchu, głuchotę i szumy uszne. Większość z tych przypadków odnosi się do badań doświadczalnych, w których azytromycyna była przyjmowana w dużych dawkach przez długi okres. Jednakże aktualnie dostępne dane potwierdzają, iż większość spośród tych zaburzeń jest przemijająca.

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko: obniżenie ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, biegunka, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej (ból, skurcze).

Niezbyt często: luźne stolce, wzdęcia, zaburzenia trawienia, jadłowstręt.

Rzadko: zaparcia, zapalenie języka, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby i żółtaczką cholestatyczną z nieprawidłowymi wartościami testów czynności wątroby, martwica wątroby i niewydolność wątroby, rzadko prowadzące do zgonu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: reakcje alergiczne takie, jak świąd i wysypka.

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle stawów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zapalenie pochwy.

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: kandydozy.

Zaburzenia ogólne

Rzadko: osłabienie, uczucie zmęczenia.

4.9. Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy.

Kod ATC: J 01 FA 10

Mechanizm działania

Azytromycyna należy do antybiotyków makrolidowych, do grupy azalidów. Jej cząsteczka jest skonstruowana poprzez dodanie atomu azotu do pierścienia laktonowego erytromycyny A.

Chemiczna nazwa azytromycyny to 9-deoksy-9a-aza-9a-metylo-9a-homoerytromycyna A.

Masa cząsteczkowa wynosi 749,0.

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

Mechanizm powstawania oporności

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

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

Wartości graniczne

Graniczne wartości wrażliwości azytromycyny na typowe patogeny są następujące:

według NCCLS (National Committee on Clinical Laboratory Standards):

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

według EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

- *Haemophilus influenzae* i *H. parainfluenzae*: wrażliwe $\leq 0,125$ mg/l; odporne > 4 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* i *S. pyogenes*: wrażliwe $\leq 0,25$ mg/l; odporne $> 0,5$ mg/l
- *Staphylococcus aureus*: wrażliwe ≤ 1 mg/l; odporne > 2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: wrażliwe $\leq 0,25$ mg/l; odporne $> 0,5$ mg/l.

Wrażliwość

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

Zakres działania przeciwbakteryjnego azytromycyny poniżej:

Zwykle wrażliwe gatunki
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Staphylococcus aureus</i> wrażliwe na metycylinę
<i>Streptococcus pneumoniae</i> wrażliwe na penicylinę
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupa A)
Gram-ujemne bakterie tlenowe
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Escherichia coli</i> ETEC
<i>Escherichia coli</i> EAEC
Bakterie beztlenowe
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
Inne drobnoustroje
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Gatunki, u których może wystąpić oporność nabyta
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Streptococcus pneumoniae</i> średnio wrażliwe i odporne na penicylinę
Drobnoustroje, u których oporność jest wrodzona
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Enterococcus faecalis</i>

<i>Staphylococcus spp.</i> MRSA, MRSE*
Bakterie Gram-ujemne
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Escherichia coli</i>
Bakterie beztlenowe
Grupa <i>Bacteroides fragilis</i>

* gronkowce odporne na metycylinę powszechnie wykazują oporność nabytą na makrolidy i zostały tu umieszczone, gdyż rzadko wykazują wrażliwość na azytromycynę

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

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

Wydalenie

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

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Niewydolność nerek

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

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

Niewydolność wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Niemowlęta, dzieci młodsze i starsze oraz młodzież

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

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach, w których azytromycyna stosowana w dawkach 40-krotnie przekraczających kliniczne dawki terapeutyczne, stwierdzono, iż powodowała ona przemijającą fosfolipidozę, generalnie bez zauważalnych w następstwie objawów toksyczności. Nie stwierdzono objawów toksyczności u pacjentów, u których azytromycyna jest stosowana zgodnie z zaleceniami.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono długoterminowych badań u zwierząt w celu oceny działania rakotwórczego, szczególnie że produkt leczniczy jest wskazany do stosowania jedynie w terapii krótkoterminowej i nie wykazywał takiej aktywności.

Działanie mutagenne

Nie wykazano mutagennego działania azytromycyny w standardowych badaniach mutacji genowych i chromosomowych w warunkach *in vivo* oraz *in vitro*.

Działanie teratogenne

W badaniach embriotoksyczności u myszy i szczurów nie stwierdzono działania teratogenne. U szczurów, którym podano azytromycynę w dawce 100 do 200 mg/kg mc. na dobę, stwierdzano niewielkie opóźnienie kostnienia u płodu oraz przybieranie masy ciała u matek. W badaniach na szczurach, dotyczących okresu okołoporodowego i pourodzeniowego, obserwowano opóźnienie kostnienia po podaniu azytromycyny w dawce 50 mg/kg mc. na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza, trisodu fosforan bezwodny, hydroksypropyloceluloza, guma ksantan, krzemionka koloidalna bezwodna, aromat wiśniowy, aromat bananowy, aromat waniliowy.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata

Gotowa zawiesina po odtworzeniu w wodzie: 5 dni w temperaturze poniżej 25°C.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Gotową zawiesinę przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać lek w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka HDPE o pojemności 50 ml, wystarczająca do przygotowania 20 ml zawiesiny, pakowana w tekturowe pudełko.

Butelka ma zamknięcie zabezpieczające przed otwarciem przez dzieci.

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

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Do butelki z granulatem należy dodać 11 ml wody w celu otrzymania 25 ml homogennej zawiesiny.

Butelka zawiera 5 ml nadmiar zawiesiny w celu zapewnienia kompletnego dawkowania.

5 ml zawiesiny zawiera 100 mg azytromycyny.

Wstrząsnąć zawiesinę przed każdym użyciem!

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PLIVA Kraków Zakłady Farmaceutyczne S.A.

ul. Mogilska 80

31-546 Kraków

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

7421

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

04.12.1997 / 26.02.2003 / 27.12.2007

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

2008 -12- 0 8