

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zetamax, 2 g, granulat o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Granulat o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, 2 g: azytromycyna dwuwodna w ilości odpowiadającej 2 g azytromycyny zasady (*Azithromycinum*).

Każda butelka granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 19,36 g sacharozy i 148 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Mieszanina proszku (granulatu) o barwie od białej do białawej, o smaku wiśniowo-bananowym.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Azytromycyna w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej jest wskazana do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu następujących lekkich lub umiarkowanie ciężkich zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę.

- Ostre bakteryjne zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli [właściwie rozpoznane zgodnie z krajowymi i (lub) lokalnymi zaleceniami dotyczącymi leczenia zakażeń dróg oddechowych i gdy uważa się za niewłaściwe zastosowanie leków przeciwbakteryjnych zwykle zalecanych w początkowym leczeniu tego zakażenia lub gdy leki te nie doprowadziły do wyleczenia zakażenia].
- Ostre bakteryjne zapalenie zatok [właściwie rozpoznane zgodnie z krajowymi i (lub) lokalnymi zaleceniami dotyczącymi leczenia zakażeń dróg oddechowych i gdy uważa się za niewłaściwe zastosowanie leków przeciwbakteryjnych zwykle zalecanych w początkowym leczeniu tego zakażenia lub gdy leki te nie doprowadziły do wyleczenia zakażenia].
- Pozaszpitalne zapalenie płuc [właściwie rozpoznane zgodnie z krajowymi i (lub) lokalnymi zaleceniami dotyczącymi leczenia zakażeń dróg oddechowych i gdy uważa się za niewłaściwe zastosowanie leków przeciwbakteryjnych zwykle zalecanych w początkowym leczeniu tego zakażenia].
- Zapalenie gardła, zapalenie migdałków wywołane przez *Streptococcus pyogenes* [właściwie rozpoznane zgodnie z krajowymi i (lub) lokalnymi zaleceniami dotyczącymi leczenia zakażeń dróg oddechowych] u osób nietolerujących leków przeciwbakteryjnych z grupy beta-laktamów.

Azytromycyna może nie być odpowiednia jako lek pierwszego rzutu w empirycznym leczeniu zakażeń w obszarach, w których częstość występowania szczepów opornych na makrolidy wynosi 10% lub więcej.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych i lokalne dane dotyczące antybiotykooporności określonych bakterii.

#### **4.2. Dawkowanie i sposób podawania**

Pacjentom zaleca się przyjmowanie produktu Zetamax, granulat o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, na czczo (co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku), patrz punkt 5.2.

U dorosłych zaleca się stosowanie pojedynczej dawki 2,0 g azytromycyny w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Jeśli w ciągu 5 minut po podaniu wystąpią wymioty, należy podać drugą dawkę lub zastosować alternatywne leczenie innym antybiotykiem. Ze względu na brak dostatecznych danych dotyczących wchłaniania azytromycyny, w przypadku wystąpienia wymiotów w ciągu 5 do 60 minut po podaniu produktu, należy rozważyć zastosowanie innej metody leczenia. Nie jest uzasadnione podanie drugiej dawki azytromycyny w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, jeśli wymioty wystąpią po czasie  $\geq 60$  minut od podania produktu, u pacjentów z prawidłowym opróżnianiem żołądka.

##### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania azytromycyny w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności takiego leczenia.

##### Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Istnieją jedynie ograniczone doświadczenia ze stosowaniem produktu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat (patrz punkt 5.2).

##### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest zalecane modyfikowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od lekkiego do umiarkowanego, u których GFR wynosi 10-80 ml/min (GFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego, ang. Glomerular Filtration Rate). Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Zetamax, granulat o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR  $< 10$  ml/min).

##### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ustalono parametrów farmakokinetycznych azytromycyny w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Opierając się na badaniach dotyczących produktów o natychmiastowym uwalnianiu, nie zaleca się modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu lekkim lub umiarkowanym. Należy zachować ostrożność podczas podawania azytromycyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### **4.3. Przeciwwskazania**

Stosowanie produktu jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje nadwrażliwość na azytromycynę, erytromycynę lub na którykolwiek antybiotyk z grupy makrolidów lub ketolidów, lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1 (wykaz substancji pomocniczych).

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

Podobnie jak w przypadku erytromycyny i innych antybiotyków makrolidowych, zgłaszano rzadkie przypadki ciężkich reakcji alergicznych, takich jak obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne (rzadko śmiertelne). Niektóre z reakcji, które wystąpiły po zastosowaniu azytromycyny, wiązały się z nawrotem objawów i konieczny był dłuższy okres obserwacji i leczenia.

Wątroba jest główną drogą eliminacji azytromycyny, dlatego lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężką chorobą wątroby (patrz punkt 5.2). W trakcie stosowania azytromycyny notowano przypadki piorunującego zapalenia wątroby, prowadzącego do zagrażającej życiu niewydolności wątroby (patrz punkt 4.8). U niektórych pacjentów mogła uprzednio występować inna choroba wątroby lub mogli oni przyjmować inne leki hepatotoksyczne. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności wątroby, takich jak szybko postępująca astenia z jednoczesną żółtaczką, ciemnym zabarwieniem moczu, skłonnością do krwawień lub encefalopatią wątrobową należy niezwłocznie przeprowadzić badania (test) czynności wątroby. W przypadku pojawienia się objawów zaburzenia czynności wątroby należy przerwać stosowanie azytromycyny.

U pacjentów przyjmujących pochodne alkaloidów sporyszu obserwowano przypadki zatrucia sporyszem podczas jednoczesnego stosowania niektórych antybiotyków makrolidowych. Nie ma danych dotyczących możliwości interakcji pomiędzy pochodnymi alkaloidów sporyszu a azytromycyną. Jednak ze względu na teoretyczną możliwość zatrucia sporyszem, nie należy jednocześnie podawać azytromycyny i pochodnych alkaloidów sporyszu.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, zaleca się obserwację czy u pacjenta nie występują objawy nadkażenia opornymi drobnoustrojami, w tym grzybami.

Notowano występowanie biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile* associated diarrhea) podczas stosowania prawie wszystkich produktów przeciwbakteryjnych, w tym azytromycyny. Powikłanie to może przebiegać od lekkiej biegunki do zapalenia okrężnicy zakończonych zgonem. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych powoduje zmiany prawidłowej flory okrężnicy, co prowadzi do nadmiernego wzrostu *C. difficile*.

Bakterie te wytwarzają toksyny A i B, które przyczyniają się do rozwoju CDAD. Szczepy *C. difficile* wytwarzające hipertoksynę powodują zwiększenie chorobowości i umieralności, ponieważ zakażenia te mogą być odporne na leczenie przeciwbakteryjne i może być konieczne wycięcie okrężnicy. Możliwość CDAD należy rozważyć u każdego pacjenta, u którego po zastosowaniu antybiotyku wystąpiła biegunka. Konieczne jest dokładne zebranie wywiadu chorobowego, ponieważ notowano występowanie CDAD po upływie ponad dwóch miesięcy od podania produktów przeciwbakteryjnych.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <10 ml/min) obserwowano zwiększenie o 33% ogólnoustrojowego narażenia na azytromycynę (patrz punkt 5.2 **Właściwości farmakokinetyczne**).

W trakcie leczenia innymi antybiotykami makrolidowymi obserwowano wydłużenie czasu repolaryzacji serca i odstępu QT, zwiększające ryzyko zaburzeń rytmu serca i częstoskurczu typu *torsades de pointes*. Nie można wykluczyć podobnego działania azytromycyny u pacjentów z podwyższonym ryzykiem wydłużenia czasu repolaryzacji serca (patrz punkt 4.8 **Działania niepożądane**), w związku z czym należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów:

- z wrodzonym lub udokumentowanym wydłużeniem odstępu QT;
- przyjmujących aktualnie leki zawierające inne substancje czynne wydłużające odstęp QT, takie jak leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, cyzapryd lub terfenadynę;
- z zaburzeniami elektrolitowymi, szczególnie z hipokaliemią lub hipomagnezemią;
- z istotną klinicznie bradykardią, arytmia lub ciężką niewydolnością serca.

U pacjentów leczonych azytromycyną notowano zaostrzenia objawów miastonii oraz wystąpienie nowego zespołu miastenicznego (patrz punkt 4.8).

Produkt Zetamax, granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, zawiera 19,36 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.

Produkt Zetamax, granulaty o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, zawiera 148 mg sodu.

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

*Leki zobojętniające kwas żołądkowy.* W badaniu farmakokinetycznym, w którym oceniano działanie stosowanych jednocześnie leków zobojętniających i azytromycyny, nie zaobserwowano wpływu na całkowitą biodostępność, mimo zmniejszenia się maksymalnych stężeń w surowicy o około 25%. Pacjenci otrzymujący azytromycynę nie powinni jednocześnie przyjmować leków zobojętniających kwas żołądkowy.

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

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

*Digoksyna.* Notowano, że niektóre antybiotyki makrolidowe osłabiają metabolizm digoksyny przez florę jelitową u niektórych pacjentów. Dlatego w przypadku pacjentów stosujących jednocześnie azytromycynę (lub podobny antybiotyk azalidowy) i digoksynę należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia się stężenia digoksyny.

*Zydowudyna.* Pojedyncze dawki 1000 mg oraz wielokrotne dawki 1200 mg lub 600 mg azytromycyny wywierają niewielki wpływ na farmakokinetykę zydowudyny lub jej glukuronidowego metabolitu bądź też na ich wydalanie z moczem. Jednakże podawanie azytromycyny zwiększyło stężenia fosforylowanej zydowudyny – czynnego klinicznie metabolitu, w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest niejasne, jednak może ona być korzystna dla pacjentów.

Azytromycyna nie wchodzi w istotne interakcje poprzez układ wątrobowego cytochromu P450. Uważa się, że nie wchodzi ona w interakcje farmakokinetyczne, obserwowane dla erytromycyny i innych antybiotyków makrolidowych. Indukcja lub inaktywacja wątrobowego cytochromu P450 poprzez kompleks metabolitów cytochromu nie zachodzi w przypadku azytromycyny.

*Pochodne alkaloidów sporyszu.* Ze względu na teoretyczną możliwość zatrucia sporyszem nie zaleca się jednoczesnego stosowania azytromycyny i pochodnych alkaloidów sporyszu (patrz punkt 4.4 **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**).

Przeprowadzono badania farmakokinetyczne pomiędzy azytromycyną a wymienionymi poniżej lekami, które są w istotnym stopniu metabolizowane za pośrednictwem cytochromu P450.

*Atorwastatyna.* Jednoczesne podawanie atorwastatyny (w dawce 10 mg na dobę) i azytromycyny (w dawce 500 mg na dobę) nie prowadziło do zmiany stężenia atorwastatyny w osoczu (na podstawie próby zahamowania reduktazy HMG-CoA).

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

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

*Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny.* W badaniu interakcji farmakokinetycznych podawanie azytromycyny nie powodowało zmiany działania

przeciwzakrzepowego warfaryny zastosowanej w pojedynczej dawce 15 mg u zdrowych ochotników. Po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano przypadki nasilenia działania przeciwzakrzepowego po jednoczesnym podaniu azytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny. Chociaż nie ustalono związku przyczynowego tego zjawiska, należy zwrócić uwagę na właściwą częstość kontrolnych oznaczeń czasu protrombinowego podczas stosowania azytromycyny u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny.

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

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

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

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

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

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

*Nelfinawir.* Podawanie azytromycyny (1200 mg) jednocześnie z nelfinawirem w stanie stacjonarnym (750 mg trzy razy na dobę) prowadziło do zwiększenia stężenia azytromycyny. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych działań niepożądanych i nie była konieczna modyfikacja dawkowania.

*Ryfabutyna.* Jednoczesne stosowanie azytromycyny i ryfabutyny nie miało wpływu na stężenia w osoczu żadnej z tych substancji czynnych.

U osób, u których zastosowano jednoczesne leczenie azytromycyną i ryfabutyną obserwowano neutropenię. Chociaż występowanie neutropenii związane ze stosowaniem ryfabutyny, nie potwierdzono związku przyczynowego z jednoczesnym stosowaniem obu produktów (patrz punkt 4.8 **Działania niepożądane**).

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

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

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

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

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

#### 4.6. Cięża i laktacja

Badania wpływu azytromycyny na reprodukcję u zwierząt wykazały przenikanie przez łożysko i były przeprowadzone z użyciem dawek sięgających poziomu umiarkowanie toksycznego dla matki. W tych badaniach nie stwierdzono objawów niekorzystnego wpływu azytromycyny na płód (patrz punkt 5.3). Nie przeprowadzono jednak odpowiednich, prawidłowo kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Na podstawie badań nad wpływem na reprodukcję u zwierząt nie zawsze można przewidzieć reakcje u ludzi, więc azytromycynę można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

Nie ma danych dotyczących przenikania leku do mleka matki. Ponieważ wiele leków jest wydzielanych do kobiecego mleka, nie należy stosować azytromycyny w leczeniu kobiet karmiących piersią, chyba że lekarz zdecyduje, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla dziecka.

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

Nie ma danych wskazujących na jakikolwiek wpływ azytromycyny na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### 4.8. Działania niepożądane

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane stwierdzone w trakcie badań klinicznych i obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu zaznaczono kursywą. Częstość występowania pogrupowano według następującej klasyfikacji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

#### Działania niepożądane prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane ze stosowaniem azytromycyny, na podstawie badań klinicznych i obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza, kandydoza jamy ustnej, zakażenia pochwy	Niezbyt często
	<i>Rzekomobloniaste zapalenie jelita grubego</i> (patrz punkt 4.4)	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, neutropenia	Niezbyt często
	<i>Małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna</i>	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość	Niezbyt często
	<i>Reakcja anafilaktyczna</i>	Nieznana

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Jadłowstręt	Często
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Nerwowość	Niezbyt często
	Pobudzenie	Rzadko
	<i>Zachowania agresywne, lęk</i>	Nieznana
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, parestezje, zaburzenia smaku	Często
	Niedoczulica, senność, <i>bezsenna</i>	Niezbyt często
	<i>Omdlenia, drgawki, nadaktywność psychomotoryczna, zanik węchu, zanik smaku, zaburzenia węchu</i> <i>Miastenia (patrz punkt 4.4)</i>	Nieznana
<b>Zaburzenia oka</b>	Zaburzenie widzenia	Często
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Głuchota	Często
	Zaburzenia słuchu, szumy uszne	Niezbyt często
	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego	Rzadko
<b>Zaburzenia serca</b>	Kołatanie serca	Niezbyt często
	<i>Torsades de pointes (patrz punkt 4.4), zaburzenia rytmu serca (patrz punkt 4.4) w tym tachykardia komorowa</i>	Nieznana
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	<i>Niedociśnienie</i>	Nieznana
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Biegunka, ból brzucha, nudności, wzdęcia brzucha	Bardzo często
	Wymioty, objawy dyspeptyczne	Często
	Zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia	Niezbyt często
	<i>Zapalenie trzustki, przebarwienia języka</i>	Nieznana
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Zapalenie wątroby	Niezbyt często
	Zaburzenia czynności wątroby	Rzadko
	<i>Niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4)** , piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby, żółtaczka cholestatyczna</i>	Nieznana
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Wysypka, świąd	Często
	Zespół Stevensa-Johnsona, nadwrażliwość na światło, pokrzywka	Niezbyt często
	<i>Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.4), rumień wielopostaciowy</i>	Nieznana
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Bóle stawów	Często
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	<i>Ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek</i>	Nieznana
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Ból w miejscu wstrzyknięcia*, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia*, zmęczenie	Często
	Ból w klatce piersiowej, obrzęk, złe samopoczucie, osłabienie	Niezbyt często
<b>Badania diagnostyczne</b>	Zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych, zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi	Często
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, nieprawidłowe stężenie potasu we krwi	Niezbyt często
	<i>Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (patrz punkt 4.4)</i>	Nieznana

\* dotyczy wyłącznie proszku do sporządzania roztworu do infuzji

\*\* rzadko prowadząca do śmierci

## 4.9. Przedawkowanie

Doświadczenia ze stosowaniem azytromycyny wskazują na to, że zdarzenia niepożądane występujące przy dawkach większych niż zalecane są podobne do tych, które występowały po podaniu prawidłowych dawek. W przypadku przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie objawowe i wspomagające czynności życiowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, antybiotyki makrolidowe

Kod ATC: J01F A10

#### Mechanizm działania

Azytromycyna jest pierwszym lekiem z podgrupy antybiotyków makrolidowych zwanej azalidami i różni się budową chemiczną od erytromycyny. Jej cząsteczka powstała poprzez wstawienie atomu azotu do pierścienia laktonowego erytromycyny A. Nazwa chemiczna azytromycyny brzmi 9-deoksy-9a-aza-9ametylo-9a-homoerytromycyna A. Masa cząsteczkowa wynosi 749,0.

Mechanizm działania azytromycyny polega na hamowaniu bakteryjnej syntezy białek w wyniku łączenia się z podjednostką rybosomu 50s i blokowaniu translokacji peptydów, bez jednoczesnego hamowania syntezy polinukleotydów.

#### Mechanizm oporności

W izolowanych klinicznie szczepach *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus pyogenes* istnieją dwie główne determinanty oporności: *mef* i *erm*. *Mef* koduje pompę usuwającą leki z komórki, która pośredniczy w oporności wyłącznie na 14- i 15-członowe antybiotyki makrolidowe. Występowanie *mef* opisano także u różnych innych gatunków. Gen *erm* koduje metylotransferazę 23S-rRNA, która dodaje grupy metylowe do adeniny 2058 podjednostki 23S rRNA (system numeracji rRNA *E. coli*). Metylowany nukleotyd znajduje się w domenie V. Stwierdzono, że poza antybiotykami makrolidowymi wchodzi on w interakcje z linkozamidami i streptograminą B, co prowadzi do powstania fenotypu określanego jako oporność MLSB. *Erm*(B) i *erm*(A) wykrywa się w izolowanych klinicznie szczepach *S. pneumoniae* i *S. pyogenes*.

Wartości minimalnego stężenia antybiotyków makrolidowych, hamującego wzrost *Haemophilus influenzae* (MIC), są podwyższone, co jest wrodzoną cechą tych drobnoustrojów, warunkowaną przez pompę AcrAB-TolC znajdującą się w ich komórkach.

W szczepach izolowanych klinicznie rzadko występują mutacje w 23S rRNA, zwłaszcza w obrębie nukleotydów 2057-2059 lub 2611 w domenie V, lub mutacje białek rybosomalnych L4 lub L22.

#### Wartości graniczne

Wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) należy oznaczać z użyciem standaryzowanych metod laboratoryjnych, takich jak metody zdefiniowane przez CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), DIN (Deutsches Institut für Normung) lub BSAC (British Society for Antimicrobial Chemotherapy). Wartości graniczne MIC ustanowione przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST) wynoszą:

*Haemophilus spp.*: wrażliwe  $\leq 0,12$  mg/l i odporne  $> 4$  mg/l;

*M. catarrhalis*: wrażliwe  $\leq 0,5$  mg/l i odporne  $> 0,5$  mg/l;

paciorkowce (w tym *S. pneumoniae* i *S. pyogenes*): wrażliwe  $\leq 0,25$  mg/l i odporne  $> 0,5$  mg/l.

## Spektrum działania przeciwbakteryjnego

Wrażliwość szczepów bakteryjnych na azytromycynę przedstawiono w poniższej tabeli.

Rozpowszechnienie występowania oporności nabytej poszczególnych gatunków może różnić się w zależności od obszaru geograficznego oraz zmieniać wraz z upływem czasu, w związku z tym zaleca się korzystanie z lokalnych informacji na temat oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć porady ekspertów, gdy rozpowszechnienie oporności w danym regionie jest na tyle duże, że przydatność produktu w leczeniu co najmniej niektórych rodzajów zakażeń jest wątpliwa.

<b>Gatunki zazwyczaj wrażliwe</b>	<b>Zakres oporności nabytej<sup>1</sup></b>
<b>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</b>	
<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus</i> grup C, F, G i grupy zieleniących	
<b>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</b>	
<i>Bordetella pertussis</i> , <i>Haemophilus ducreyi</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> ** <i>, Haemophilus parainfluenzae</i> *, <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> * i <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<b>Inne</b>	
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> *, <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> * i <i>Ureaplasma urealyticum</i>	
<b><u>Gatunki, u których może występować problem oporności nabytej</u></b>	
<b>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</b>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	13%
<i>Streptococcus pyogenes</i> *	10% - 14%
<i>Staphylococcus aureus</i>	28%
<b>Bakterie o oporności wrodzonej</b>	
<i>Enterobacteriaceae</i>	
<i>Pseudomonas spp.</i>	

<sup>1</sup> Poziomy oporności pochodzą z niedawno publikowanych badań epidemiologicznych

Uwaga: Gram-dodatnie szczepy odporne na erytromycynę wykazują oporność krzyżową na azytromycynę.

\* Skuteczność względem tych gatunków została wykazana w badaniach klinicznych

\*\* Gatunki o wrodzonej średniej wrażliwości

## **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

Azytromycyna w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej ma zmodyfikowane uwalnianie, które zapewnia pełną kurację przeciwbakteryjną po zastosowaniu pojedynczej dawki doustnej. Dane pochodzące z różnych badań farmakokinetycznych u zdrowych, dorosłych ochotników wskazują, że po podaniu pojedynczej dawki azytromycyny w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu w dniu jej podania uzyskuje się większe maksymalne stężenie azytromycyny w osoczu ( $C_{max}$ ) i większe ogólnoustrojowe narażenie (AUC) niż po podaniu konwencjonalnych postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

### Wchłanianie

Azytromycyna uwalnia się powoli z postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, w jelicie cienkim.

Względna dostępność biologiczna azytromycyny w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej w porównaniu do azytromycyny w proszku wynosi 83%. Produkt osiąga maksymalne stężenie w osoczu po upływie w przybliżeniu 2,5 h.

#### Wpływ jednoczesnego przyjmowania pokarmów

Po podaniu dawki 2,0 g azytromycyny w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej zdrowym ochotnikom po spożyciu wysokotłuszczowego posiłku, nastąpiło zwiększenie maksymalnego stężenia produktu w osoczu oraz ogólnoustrojowego narażenia (odpowiednio o 115% i 23%). Po spożyciu standardowego posiłku u zdrowych ochotników maksymalne stężenie w osoczu zwiększyło się o 119%, lecz narażenie ogólnoustrojowe zmieniło się. Wyniki badań klinicznych wskazują, że azytromycyna w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej jest lepiej tolerowana, gdy podaje się ją na czczo.

#### Dystrybucja

Stopień wiązania azytromycyny z białkami osocza zależy od jej stężenia – zmniejsza się z 51% przy stężeniu 0,02 µg/ml do 7% przy stężeniu 2,0 µg/ml. Po podaniu doustnym azytromycyna jest rozmieszczana w całym organizmie, przy czym objętość dystrybucji w stanie równowagi ustala się na poziomie 31,1 l/kg.

Stężenia azytromycyny w tkankach są większe niż w osoczu i surowicy. Rozległa dystrybucja produktów do tkanek może mieć znaczenie dla działania klinicznego. Aktywność przeciwbakteryjna azytromycyny zależy od pH i może zmniejszać się wraz ze zmniejszaniem pH. W związku z tym, dużych wartości stężenia azytromycyny w tkankach nie należy interpretować jako ilościowego wykładnika skuteczności klinicznej.

#### Metabolizm

Większość azytromycyny dostępnej ogólnoustrojowo jest wydalana w postaci niezmienionej wraz z żółcią. Nie przeprowadzono badań *in vitro* i *in vivo* oceniających metabolizm azytromycyny.

#### Eliminacja

Stężenia azytromycyny w osoczu po podaniu pojedynczej dawki 2,0 g azytromycyny w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu zmniejszyły się wielofazowo, z okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszącym 59 h. Uważa się, że wydłużenie końcowego okresu półtrwania wynika ze zwiększenia pozornej objętości dystrybucji. Wydzielanie azytromycyny z żółcią, przede wszystkim w postaci niezmienionej stanowi główną drogę jej eliminacji. W ciągu tygodnia około 6% podanej dawki pojawia się w moczu w postaci niezmienionej.

#### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Farmakokinetyka azytromycyny u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR 10 – 80 ml/min) nie zmienia się po podaniu pojedynczej dawki 1 g azytromycyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Obserwowano istotne statystycznie różnice AUC<sub>0-120</sub> (8,8 mg × h/ml wobec 11,7 mg × h/ml), C<sub>max</sub> (1,0 mg/ml wobec 1,6 mg/ml) i CL<sub>r</sub> (2,3 ml/min/kg wobec 0,2 ml/min/kg) pomiędzy grupą z ciężkimi zaburzeniami nerek (GFR <10 ml/min) a grupą z prawidłową czynnością nerek.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma dowodów na istotne zmiany osoczowych parametrów farmakokinetycznych azytromycyny u pacjentów z lekkimi (klasa A) lub umiarkowanymi (klasa B) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. U tych pacjentów klirens nerkowy

azytromycyny ma tendencję wzrostową, co może się wiązać z kompensacją zmniejszonego klirensu wątrobowego.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

U ochotników w podeszłym wieku (>65 lat) stwierdzano nieco większe wartości AUC niż u młodych ochotników (w wieku <40 lat) po zastosowaniu pięciodniowego schematu leczenia, jednak zmian tych nie uznano za istotne kliniczne, w związku z czym nie zaleca się modyfikacji dawkowania.

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

Obserwowano fosfolipidozę (wewnątrzkomórkową kumulację fosfolipidów) w niektórych tkankach [np. w oku, w zwojach korzeni grzbietowych, w wątrobie, w pęcherzyku żółciowym, w nerce, w śledzionie i (lub) w trzustce] szczurów i psów otrzymujących dawki wielokrotne azytromycyny. Fosfolipidozę obserwowano w podobnym zakresie w tkankach noworodków szczurów i psów. Wykazano, że zjawisko to ustępuje po zaprzestaniu stosowania azytromycyny. Nie wiadomo jakie jest znaczenie tej obserwacji dla ludzi.

Badania elektrofizjologiczne wykazały, że azytromycyna wydłuża odstęp QT.

Azytromycyna nie wykazywała działania genotoksycznego w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego działania rakotwórczego.

Nie obserwowano działań teratogennych w badaniach przeprowadzonych na szczurach, myszach i królikach. Przy podaniu dawek toksycznych dla matki obserwowano niewielkie opóźnienie procesu kostnienia szkieletu płodu i opóźnienie rozwoju pozamacicznego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Glicerolu dibehenian

Poloksamer 407

Sacharoza

Sodu fosforan bezwodny

Magnezu wodorotlenek

Hydroksypropyloceluloza

Guma ksantan

Krzemionka koloidalna bezwodna

Tytanu dwutlenek (E171)

Aromat wiśniowy (nr 11929)

Aromat bananowy (nr 15223)

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

3 lata dla suchego granulatu.

12 godzin po rekonstytucji granulatu.

### **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

#### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka zawiera 2,0 g azytromycyny (w postaci dwuwodnej), w celu przygotowania zawiesiny należy dodać 60 ml wody.

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem z polipropylenu (PP) zabezpieczającym przed dostępem dzieci.

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

W celu rozpuszczenia leku należy dodać wodę do grubej linii (gruba czarna kreska pomiędzy dwoma cieńszymi) znajdującej się na etykiecie na butelce i zakręcić zakrętkę. Przygotowaną zawiesinę należy zużyć w ciągu 12 godzin. Dokładnie wstrząsnąć przed użyciem. Wypić całą zawartość butelki.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ  
Wielka Brytania

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 15609

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

2009.05.20

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