

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

AzitraLEK, 100 mg/5 ml

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

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

AzitraLEK, 200 mg/5 ml

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.
Biały do białawego proszek krystaliczny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy AzitraLEK jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń (patrz punkty 4.4 i 5.1):

Dzieci i młodzież w wieku 6 miesięcy i starsze oraz o masie ciała poniżej 45 kg:

- ostre paciorkowcowe zapalenie migdałków i zapalenie gardła
- ostre bakteryjne zapalenie zatok
- ostre bakteryjne zapalenie ucha środkowego
- pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP)
- ostre bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich (ang. *acute bacterial skin and skin structure infections*, ABSSI)

Dorośli i młodzież o masie ciała co najmniej 45 kg oraz niezdolni do połykania stałych postaci farmaceutycznych:

Oprócz wskazań wymienionych powyżej produkt leczniczy jest również wskazany do stosowania

w leczeniu następujących chorób:

- zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez *Chlamydia trachomatis*
- dorośli pacjenci z ostrym zaostrzeniem przewlekłego zapalenia oskrzeli

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci i młodzież w wieku 6 miesięcy i starsze, o masie ciała poniżej 45 kg

Azytromycynę należy podawać jako pojedynczą dawkę dobową (patrz Tabela 1).

Tabela 1 Zalecenia dotyczące dawkowania dla dzieci i młodzieży w wieku 6 miesięcy i starszych, o masie ciała poniżej 45 kg

Wskazanie	Schemat dawkowania azytromycyny
Ostre bakteryjne zapalenie Zatok	10 mg/kg/dobę przez 3 dni lub
Pozaszpitalne zapalenie płuc	10 mg/kg w dniu 1, następnie 5 mg/kg/dobę w dniach 2-5
Ostre bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich	
Ostre bakteryjne zapalenie ucha środkowego	dawka pojedyncza 30 mg/kg lub 10 mg/kg/dobę przez 3 dni lub 10 mg/kg w dniu 1, następnie 5 mg/kg/dobę w dniach 2-5
Ostre paciorkowcowe zapalenie migdałków i zapalenie gardła	20 mg/kg/dobę przez 3 dni lub 12 mg/kg/dobę przez 5 dni
Należy rozważyć schematy leczenia, dawki i czas trwania leczenia zgodnie z zaleceniami zawartymi w zaktualizowanych wytycznych dotyczących leczenia dla każdego wskazania.	

Dawka dobową azytromycyny nie powinna przekraczać dawki dobowej dla dorosłych wynoszącej 500 mg, z wyjątkiem 1-dniowego cyklu leczenia (pojedyncza dawka) w ostrym bakteryjnym zapaleniu ucha środkowego, w przypadku którego nie należy przekraczać maksymalnej dawki całkowitej wynoszącej 1500 mg. Maksymalna zalecana dawka całkowita dla każdego leczenia dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 45 kg wynosi 1500 mg, z wyjątkiem schematu 5-dniowego w przypadku ostrego paciorkowcowego zapalenia migdałków i zapalenia gardła. Patrz Tabela 2.

Tabela 2 Maksymalne zalecane dawki dobowe azytromycyny na schemat dawkowania

Masa ciała (kg)	Maksymalna dawka azytromycyny na dobę				
	5 mg/kg (schemat 5-dniowy, dni 2-5)	10 mg/kg (schemat 3-dniowy lub schemat 5-dniowy, dzień 1)	12 mg/kg (schemat 5-dniowy w paciorkowcowym zapaleniu migdałków i gardła)	20 mg/kg (schemat 3-dniowy w paciorkowcowym zapaleniu migdałków i gardła)	30 mg/kg (schemat z dawką pojedynczą w ostrym zapaleniu ucha środkowego)
7	35 mg	70 mg	84 mg	140 mg	210 mg
8	40 mg	80 mg	96 mg	160 mg	240 mg

9	45 mg	90 mg	108 mg	180 mg	270 mg
10	50 mg	100 mg	120 mg	200 mg	300 mg
11	55 mg	110 mg	132 mg	220 mg	330 mg
12	60 mg	120 mg	144 mg	240 mg	360 mg
13	65 mg	130 mg	156 mg	260 mg	390 mg
14	70 mg	140 mg	168 mg	280 mg	420 mg
15	75 mg	150 mg	180 mg	300 mg	450 mg
16-25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26-35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg [#]	900 mg
36-<45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg [#]	1200 mg

[#] nie przekraczać dawki dobowej dla dorosłych wynoszącej 500 mg

Objętość, którą należy podać w celu uzyskania powyższych dawek, przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3 Zalecenia dotyczące maksymalnych dawek dobowych i związane z tym objętości zawiesiny doustnej (20 mg/mL) do podawania dzieciom i młodzieży w wieku 6 miesięcy i starszym, o masie ciała poniżej 45 kg

Masa ciała (kg)	Maksymalna dawka azytromycyny na dobę				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 mL (40 mg) ⁺	3,50 mL (70 mg)	4,50 mL (90 mg) ⁺⁺	7,00 mL (140 mg)*	10,50 mL (210 mg)*
8	2,00 mL (40 mg)	4,00 mL (80 mg)	5,00 mL (100 mg) ⁺⁺	8,00 mL (160 mg)*	12,00 mL (240 mg)*
9	2,50 mL (50 mg) ⁺	4,50 mL (90 mg)	5,50 mL (110 mg) ^{++*}	9,00 mL (180 mg)*	13,50 mL (270 mg)*
10	2,50 mL (50 mg)	5,00 mL (100 mg)	6,00 mL (120 mg)*	10,00 mL (200 mg)*	15,0 mL (300 mg)*
11	3,00 mL (60 mg) ⁺	5,50 mL (110 mg)*	6,50 mL (130 mg) ^{++*}	11,00 mL (220 mg)*	16,50 mL (330 mg)*
12	3,00 mL (60 mg)	6,00 mL (120 mg)*	7,50 mL (150 mg) ^{++*}	12,00 mL (240 mg)*	18,00 mL (360 mg)*
13	3,50 mL (70 mg) ⁺	6,50 mL (130 mg)*	8,00 mL (160 mg) ^{++*}	13,00 mL (260 mg)*	19,50 mL (390 mg)*
14	3,50 mL (70 mg)	7,00 mL (140 mg)*	8,50 mL (170 mg) ^{++*}	14,00 mL (280 mg)*	21,00 mL (420 mg)*
15	4,00 mL (80 mg) ⁺	7,50 mL (150 mg)*	9,00 mL (180 mg)*	15,00 mL (300 mg)*	22,50 mL (450 mg)*
16-25	5,00 mL (100 mg)	10,00 mL (200 mg)*	12,50 mL (250 mg)*	20,00 mL (400 mg)*	30,00 mL (600 mg)*
26-35	7,50 mL (150 mg)*	15,00 mL (300 mg)*	17,50 mL (350 mg)*	25,00 mL (500 mg)* [#]	45,00 mL (900 mg)*
36-<45	10,00 mL (200 mg)*	20,00 mL (400 mg)*	22,50 mL (450 mg)*	25,00 mL (500 mg)* [#]	60,00 mL (1200 mg)*

⁺ dawka 5 mg/kg: zalecane dawki to 1,75 mL (35 mg), 2,25 mL (45 mg), 2,75 mL (55 mg), 3,25 mL (65 mg) i 3,75 mL (75 mg), które można podawać wyłącznie za pomocą strzykawki do podawania doustnego z podziałką co 0,25 mL. Wartości te zaokrąglono w celu uzyskania odpowiedniej dawki do podania w przypadku strzykawki do podawania doustnego z podziałką co 0,50 mL.

⁺⁺ dawka 12 mg/kg: zalecane dawki to 4,20 mL (84 mg), 4,8 mL (96 mg), 5,4 mL (108 mg), 6,6 mL (132 mg), 7,2 mL (144 mg), 7,8 mL (156 mg) i 8,4 mL (168 mg), które można podawać wyłącznie za pomocą strzykawki doustnej z podziałką co 0,20 mL. Wartości te zaokrąglono w celu uzyskania odpowiedniej dawki do podania w przypadku strzykawki do podawania doustnego z podziałką co 0,50 mL.

*azytromycyna 40 mg/ml (200 mg/5 ml) w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej jest najbardziej odpowiednia do leczenia tych pacjentów.

nie przekraczać dawki dobowej dla dorosłych wynoszącej 500 mg

Tabela 4 Zalecenia dotyczące maksymalnych dawek dobowych i związane z tym objętości zawiesiny doustnej (40 mg/mL) do podawania dzieciom i młodzieży w wieku 6 miesięcy i starszym, o masie ciała poniżej 45 kg

Masa ciała (kg)	Maksymalna dawka azytromycyny na dobę				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 mL (40 mg) ⁺ *	1,75 mL (70 mg)*	2,25 mL (90 mg) ⁺⁺	3,50 mL (140 mg)	5,25 mL (210 mg)
8	1,00 mL (40 mg)*	2,00 mL (80 mg)*	2,50 mL (100 mg) ⁺⁺	4,00 mL (160 mg)	6,00 mL (240 mg)
9	1,25 mL (50 mg) ⁺ *	2,25 mL (90 mg)	2,75 mL (110 mg) ⁺⁺	4,50 mL (180 mg)	6,75 mL (270 mg)
10	1,25 mL (50 mg)*	2,50 mL (100 mg)	3,00 mL (120 mg)	5,00 mL (200 mg)	7,50 mL (300 mg)
11	1,50 mL (60 mg) ⁺ *	2,75 mL (110 mg)	3,25 mL (130 mg) ⁺⁺	5,50 mL (220 mg)	8,25 mL (330 mg)
12	1,50 mL (60 mg)*	3,00 mL (120 mg)	3,75 mL (150 mg) ⁺⁺	6,00 mL (240 mg)	9,00 mL (360 mg)
13	1,75 mL (70 mg) ⁺ *	3,25 mL (130 mg)	4,00 mL (160 mg) ⁺⁺	6,50 mL (260 mg)	9,75 mL (390 mg)
14	1,75 mL (70 mg)*	3,50 mL (140 mg)	4,25 mL (170 mg) ⁺⁺	7,00 mL (280 mg)	10,50 mL (420 mg)
15	2,00 mL (80 mg) ⁺ *	3,75 mL (150 mg)	4,50 mL (180 mg)	7,50 mL (300 mg)	11,25 mL (450 mg)
16-25	2,50 mL (100 mg)	5,00 mL (200 mg)	6,25 mL (250 mg)	10,00 mL (400 mg)	15,00 mL (600 mg)
26-35	3,75 mL (150 mg)	7,50 mL (300 mg)	8,75 mL (350 mg)	12,50 mL (500 mg) [#]	22,50 mL (900 mg)
36-<45	5,00 mL (200 mg)	10,00 mL (400 mg)	11,25 mL (450 mg)	12,50 mL (500 mg) [#]	30,00 mL (1200 mg)

⁺ dawka 5 mg/kg: zalecane dawki to 0,875 mL (35 mg), 1,125 mL (45 mg), 1,375 mL (55 mg), 1,625 mL (65 mg) i 1,875 mL (75 mg). Wartości te zaokrąglono w celu uzyskania odpowiedniej dawki do podania.

⁺⁺ dawka 12 mg/kg: zalecane dawki to 2,10 mL (84 mg), 2,40 mL (96 mg), 2,70 mL (108 mg), 3,30 mL (132 mg), 3,60 mL (144 mg), 3,9 mL (156 mg) i 4,2 mL (168 mg). Wartości te zaokrąglono w celu uzyskania odpowiedniej dawki do podania.

* azytromycyna 20 mg/mL (100 mg/5 mL) w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej jest najbardziej odpowiednia do leczenia tych pacjentów.

[#] nie przekraczać dawki dobowej dla dorosłych wynoszącej 500 mg

Dorośli i młodzież o masie ciała co najmniej 45 kg i niezdolni do połykania stałych postaci farmaceutycznych

Azytromycynę należy podawać jako pojedynczą dawkę dobową (patrz Tabela 5).

Tabela 5 Zalecenia dotyczące dawkowania dla dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg i niezdolnych do polykania stałych postaci farmaceutycznych

Wskazanie	Schemat dawkowania azytromycyny
Ostre paciorkowcowe zapalenie migdałków i zapalenie gardła	500 mg/dobę przez 3 dni lub 500 mg w dniu 1, następnie 250 mg/dobę w dniach 2-5
Ostre bakteryjne zapalenie zatok	
Ostre bakteryjne zapalenie ucha środkowego	
Ostre zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli*	
Pozaszpitalne zapalenie płuc#	
Ostre bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich	1000 mg jako dawka pojedyncza
Zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez <i>Chlamydia trachomatis</i>	
* tylko do leczenia dorosłych # U dorosłych leczenie doustne może również następować po leczeniu dożylnym, jeśli jest to klinicznie wskazane w celu ukończenia 7- do 10-dniowego całkowitego cyklu leczenia (szczegółowe informacje można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego azytromycyny do podawania dożylnego). Należy rozważyć schematy leczenia, dawki i czas trwania leczenia zgodnie z zaleceniami zawartymi w zaktualizowanych wytycznych dotyczących leczenia dla każdego wskazania.	

Pominięta dawka

Jeśli od pominiętej dawki minęło 12 godzin lub mniej, pacjentowi należy zalecić jak najszybsze przyjęcie dawki, a następnie przyjęcie kolejnej dawki o zwykłej porze. Jeśli minęło więcej niż 12 godzin od czasu, w którym dawka jest zwykle przyjmowana, pacjentowi należy zalecić odczekanie do następnej zaplanowanej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z GFR ≥ 10 mL/min. U pacjentów z GFR < 10 mL/min azytromycynę należy podawać z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi (stopień A w klasyfikacji Child-Pugh) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w klasyfikacji Child-Pugh) (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w klasyfikacji Child-Pugh). Z tego powodu u tych pacjentów azytromycynę należy podawać z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Ponieważ u osób w podeszłym wieku częściej występują stany proarytmiczne, zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca i zaburzeń typu torsade de pointes (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności azytromycyny u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy w żadnym ze wskazań wymienionych w punkcie 4.1.

Stosowanie produktu leczniczego AzitroLEK u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu ostrych zaostrzeń przewlekłego zapalenia oskrzeli.

Sposób podawania

Podanie doustne po rekonstytucji.

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej należy przyjmować jako pojedynczą dawkę dobową, z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Podanie bezpośrednio przed posiłkiem może zwiększyć tolerancję żołądkowo-jelitową.

Pacjentom należy zalecić wstrząśnięcie butelką z przygotowaną zawiesiną doustną przed przyjęciem każdej nowej dawki.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Możliwość wywołania oporności

Azytromycyna może sprzyjać rozwojowi oporności ze względu na związane z nią długotrwałe i zmniejszające się stężenie w osoczu i tkankach po zakończeniu leczenia (patrz punkt 5.2). Leczenie azytromycyną należy rozpoczynać wyłącznie po dokładnej ocenie korzyści i ryzyka, biorąc pod uwagę lokalną częstość występowania oporności, i w przypadku, gdy preferowane schematy leczenia nie są wskazane.

Ciężkie reakcje skórne i nadwrażliwości

W związku z leczeniem azytromycyną zgłaszano rzadkie poważne reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy i anafilaksję (rzadko zakończone zgonem), ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczną nekrolizę naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN), reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). W momencie przepisywania leku należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle monitorować pod kątem występowania reakcji skórnych. Niektóre z tych reakcji na azytromycynę powodowały nawrót objawów i wymagały dłuższego okresu obserwacji i leczenia. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy przerwać stosowanie azytromycyny i rozpocząć odpowiednie leczenie. Lekarze powinni mieć świadomość, że objawy alergii mogą wystąpić ponownie po przerwaniu leczenia objawowego.

Wydłużenie odstępu QT

Podczas leczenia innymi makrolidami, w tym azytromycyną, obserwowano wydłużenie repolaryzacji serca i odstępu QT, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia arytmii serca i zaburzeń rytmu serca typu torsades de pointes (patrz punkt 4.8). Ponieważ poniższe sytuacje mogą prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca (w tym zaburzeń typu torsade de pointes), które mogą prowadzić do zatrzymania akcji serca, azytromycynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z trwającymi stanami proarytmicznymi (zwłaszcza u kobiet i pacjentów w podeszłym wieku), takich jak pacjenci:

- z wrodzonym lub udokumentowanym wydłużeniem odstępu QT
- aktualnie otrzymujący leczenie innymi substancjami czynnymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT (patrz punkt 4.5)
- z zaburzeniami równowagi elektrolitowej, szczególnie w przypadku hipokaliemii i hipomagnezdemii
- z klinicznie istotną bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością serca
- pacjenci w podeszłym wieku: pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na związane z lekiem działania na odstęp QT.

Hepatotoksyczność

Ponieważ wątroba jest główną drogą eliminacji azytromycyny, azytromycynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z istotną chorobą wątroby. Podczas stosowania azytromycyny zgłaszano przypadki piorunującego zapalenia wątroby, potencjalnie prowadzącego do zagrażającej życiu niewydolności wątroby. Podczas stosowania azytromycyny zgłaszano również występowanie zapalenia wątroby, żółtaczki cholestatycznej, martwicy wątroby i niewydolności wątroby, z których niektóre zakończyły się zgonem (patrz punkt 4.8). U niektórych pacjentów mogła występować wcześniejsza choroba wątroby lub mogli oni przyjmować inne hepatotoksyczne produkty lecznicze. Pacjentom należy zalecić przerwanie stosowania azytromycyny i skontaktowanie się z lekarzem, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe dysfunkcji wątroby, takie jak szybko rozwijająca się astenia powiązana z żółtaczką, ciemne zabarwienie moczu, skłonność do krwawień lub encefalopatia wątrobowa. W takich przypadkach należy niezwłocznie przeprowadzić testy/badania czynności wątroby.

Biegunka związana z zakażeniem *Clostridium difficile* (ang. *Clostridioides difficile* associated diarrhoea, CDAD), rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego

Podczas stosowania azytromycyny zgłaszano występowanie CDAD i rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, których nasilenie może być różne, od łagodnej biegunki do śmiertelnego zapalenia jelita grubego (patrz punkt 4.8). U pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po podawaniu azytromycyny, należy wziąć pod uwagę CDAD i rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego. Należy rozważyć przerwanie leczenia azytromycyną i zastosowanie środków wspomagających wraz z podaniem specyficznego leczenia *C. difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

Zakażenia przenoszone drogą płciową

Istnieje duże prawdopodobieństwo, że *Neisseria gonorrhoeae* jest oporna na makrolidy, w tym azytromycynę (patrz punkt 5.1). Z tego powodu nie zaleca się stosowania azytromycyny w leczeniu niepowikłanej rzeżączki i zapalenia narządów miednicy mniejszej, chyba że wyniki badań laboratoryjnych potwierdziły wrażliwość drobnoustroju na azytromycynę. W przypadku braku leczenia lub leczenia nieoptymalnego choroba ta może prowadzić do późnych powikłań, takich jak niepłodność i ciąża pozamaciczna.

Ponadto, w przypadku rozważania zastosowania azytromycyny w pojedynczej dawce w leczeniu zapalenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołanego przez *N. gonorrhoeae* lub *C. trachomatis* (patrz punkt 4.2) należy wykluczyć współistniejące zakażenie układu moczowo-płciowego przez *Mycoplasma genitalium* ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia oporności tego drobnoustroju.

Ponadto, należy wykluczyć współistniejące zakażenie wywołane przez *Treponema pallidum*, ponieważ objawy rozwijającej się kiły mogą być maskowane, co opóźnia diagnozę.

W przypadku wszystkich pacjentów z zakażeniami układu moczowo-płciowego przenoszonymi drogą płciową należy rozpocząć odpowiednią terapię przeciwbakteryjną i mikrobiologiczne badania kontrolne.

Miastenia

U pacjentów leczonych azytromycyną zgłaszano zaostrzenie objawów miastonii i wystąpienie nowego zespołu miastenicznego (patrz punkt 4.8).

Niewrażliwe drobnoustroje

Stosowanie azytromycyny może prowadzić do przerostu drobnoustrojów niewrażliwych. W przypadku wystąpienia nadkażenia konieczne może być przerwanie leczenia lub podjęcie innych odpowiednich środków.

Pochodne sporyszu

U pacjentów przyjmujących pochodne sporyszu ergotyzm był przyspieszony przez jednoczesne podawanie niektórych antybiotyków makrolidowych. Brak danych dotyczących możliwości wystąpienia interakcji między sporyszem a azytromycyną. Jednak ze względu na teoretyczną możliwość wystąpienia ergotyzmu nie można podawać jednocześnie azytromycyny i pochodnych sporyszu.

Dzieci i młodzież

Przerostowe zwężenie odźwiernika u niemowląt (ang. Infantile hypertrophic pyloric stenosis, IHPS)
Zgłaszano przypadki przerostowego zwężenia odźwiernika u niemowląt po podawaniu azytromycyny przez pierwsze 42 dni po urodzeniu. Należy poprosić rodziców i opiekunów o kontakt z lekarzem, jeśli wystąpią wymioty chłustające lub drażliwość podczas karmienia.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

AzitroLEK, 100 mg/5 ml i AzitroLEK, 200 mg/5 ml zawierają sacharozę, sól, aspartam, alkohol benzyłowy i siarczyny.

Ostrzeżenie dla pacjentów z cukrzycą:

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

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

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

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

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

AzitroLEK 100mg/5 ml i AzitroLEK 200mg/5 ml zawiera do 410 nanogramów alkoholu benzyłowego na 5 ml zawiesiny

Alkohol benzyłowy może powodować reakcje alergiczne.

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

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

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chociaż azytromycyna jest słabym inhibitorem CYP450 i nie wchodzi w znaczące interakcje z substratami CYP450, nie można całkowicie wykluczyć hamowania CYP3A4. Z tego powodu zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania z substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym.

Azytromycyna jest inhibitorem transportera glikoproteiny P (P-gp). Jednoczesne podawanie azytromycyny z substratami P-gp, takimi jak digoksyna i kolchicina, może zwiększać ich ekspozycję. W przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym zaleca się ostrożność i monitorowanie kliniczne i (lub) terapeutyczne oraz dostosowanie dawki w zależności od potrzeb. W tym kontekście należy uwzględnić stosunkowo długi okres półtrwania azytromycyny (patrz punkt 5.2).

Produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT

Azytromycynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT (patrz punkt 4.4), takie jak leki przeciwaritmiczne klasy IA (np. chinidyna i prokainamid) i III (np. dofetylid, amiodaron i sotalol), leki przeciwpsychotyczne (np. pimozyd), leki przeciwdepresyjne (np. citalopram), fluorochinolony (np. moksyflokscyna i lewoflokscyna), cyzapryd, chlorochina i hydroksychlorochina.

Informacje dotyczące interakcji azytromycyny z potencjalnie jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi przedstawiono w poniższej tabeli i tekście. Opisane interakcje lekowe są oparte na badaniach klinicznych interakcji leku z lekiem przeprowadzonych z azytromycyną lub we wskazanych przypadkach są potencjalnymi interakcjami lekowymi, które mogą wystąpić z azytromycyną.

Tabela 6 Klinicznie istotne interakcje między azytromycyną a innymi produktami leczniczymi

Produkt leczniczy (obszar terapeutyczny)	Interakcje Wpływ na ekspozycję	Mechanizm	Zalecenie dotyczące jednoczesnego podawania
Atorwastatyna (inhibitor reduktazy HMG-CoA) Azytromycyna 500 mg doustnie raz na dobę przez 3 dni. Atorwastatyna 10 mg doustnie raz na dobę.	Azytromycyna: ND Atorwastatyna: ↔ AUC ↔ C _{max}	Atorwastatyna jest substratem CYP3A4 i P- gp.	Należy zachować ostrożność, ponieważ po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki rhabdomyolizy u pacjentów przyjmujących azytromycynę jednocześnie ze statynami.
Cyklosporyna (lek immunosupresyjny) Azytromycyna 500 mg doustnie raz na dobę przez 3 dni. Cyklosporyna 10 mg/kg doustnie jako dawka pojedyncza.	Azytromycyna: ND Cyklosporyna: ↔ AUC ↑C _{max} 24%	Cyklosporyna jest substratem CYP3A4 i P- gp o wąskim indeksie terapeutycznym i (lub) współzawodnictwie w wydalaniu z żółcią.	Podczas leczenia azytromycyną i po jego zakończeniu należy prowadzić odpowiednie monitorowanie kliniczne i terapeutyczne. W razie potrzeby należy dostosować dawkę cyklosporyny.
Kolchicina (dna moczanowa)	Azytromycyna: ND Kolchicina: ↑ 57% AUC _{0-t} ↑ 22% C _{max}	Kolchicina jest substratem P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym.	Konieczne jest monitorowanie kliniczne podczas leczenia azytromycyną i po jego zakończeniu.

Dabigatran (doustny lek przeciwzakrzepowy)	ND <i>Oczekiwane:</i> ↑ dabigatran	Dabigatran jest substratem P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym.	Należy zachować ostrożność, ponieważ dane po wprowadzeniu do obrotu sugerują zwiększone ryzyko krwotoków u pacjentów otrzymujących azytromycynę jednocześnie z dabigatranem.
Digoksyna (glikozydy nasercowe)	ND <i>Oczekiwane:</i> ↑ digoksyna	Digoksyna jest substratem P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym.	Konieczne jest monitorowanie kliniczne i ewentualnie monitorowanie stężenia digoksyny podczas leczenia azytromycyną i po jego zakończeniu.
Warfaryna (doustny lek przeciwzakrzepowy) Azytromycyna 500 mg doustnie raz na dobę przez 1 dzień, a następnie 250 mg doustnie raz na dobę przez 4 dni. Warfaryna 15 mg doustnie jako dawka pojedyncza.	Azytromycyna: ND Warfaryna: ND Brak zmian czasu protrombinowego w badaniu klinicznym interakcji leków, ale zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu dotyczące nasilonego działania przeciwzakrzepowego doustnych leków przeciwzakrzepowych typu kumaryny po jednoczesnym podaniu z azytromycyną.	Nieznany.	Podczas leczenia azytromycyną i po jego zakończeniu należy rozważyć częstsze monitorowanie czasu protrombinowego.
Uwaga: statystycznie istotne zmiany o więcej niż 10% są oznaczone jako „↑” lub „↓”, brak zmian jako „↔”, nieokreślone jako „ND”.			

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian w ekspozycji na azytromycynę lub podawane jednocześnie produkty lecznicze w badaniach klinicznych oceniających potencjalne interakcje azytromycyny z doustnymi lekami zobojętniającymi (wodorotlenek glinu/wodorotlenek magnezu), karbamazepiną, cetyryzyną, cymetydyną, efawirenzem, flukonazolem, metyloprednizolonem, midazolamem, ryfabutyną, sildenafilem, teofiliną, triazolamem, trimetoprymem/sulfametoksazolem i zydowudyną.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Przeprowadzono badania na zwierzętach dotyczące wpływu na reprodukcję w dawkach do umiarkowanie toksycznych dla matki. W tych badaniach nie znaleziono dowodów na działanie teratogenne. Nie ma jednak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży.

Istnieje duża ilość danych z badań obserwacyjnych dotyczących ekspozycji na azytromycynę w czasie

ciąży (ponad 7000 ciąż z ekspozycją na azytromycynę). Większość z tych badań nie sugeruje zwiększonego ryzyka wystąpienia niekorzystnych skutków dla płodu, takich jak poważne wady wrodzone lub wady rozwojowe układu sercowo-naczyniowego.

Dowody epidemiologiczne dotyczące ryzyka poronienia po ekspozycji na azytromycynę we wczesnej ciąży nie są jednoznaczne. Badania na zwierzętach nie wskazują na szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Azytromycynę należy stosować w czasie ciąży tylko, jeśli wymaga tego stan kliniczny.

Karmienie piersią

Azytromycyna w znacznym stopniu przenika do mleka ludzkiego. Nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych azytromycyny u niemowląt karmionych piersią, podczas gdy działania takie jak biegunka, zakażenie grzybicze błon śluzowych, a także nadwrażliwość mogą wystąpić u noworodków/niemowląt karmionych piersią, nawet w dawkach subterapeutycznych. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać leczenie azytromycyną, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

AzitroLEK wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów przyjmujących azytromycynę zgłaszano zawroty głowy, senność i drgawki, a u niektórych pacjentów występowały zaburzenia widzenia i (lub) słuchu. Należy to uwzględnić przy ocenie zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia obejmują biegunkę, ból głowy, wymioty, ból brzucha, nudności i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Inne ważne działania niepożądane obejmują reakcje anafilaktyczne, zaburzenia rytmu serca typu torsade de pointes, w tym częstoskurcz komorowy, rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4). W związku z leczeniem azytromycyną zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczną nekrolizę naskórka (TEN), reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) i ostrą uogólnioną osutkę kropkową (AGEP) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zidentyfikowane na podstawie badań klinicznych i nadzoru po wprowadzeniu do obrotu wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości ich występowania.

Częstości występowania działań niepożądanych są zdefiniowane jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 7 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia			Zakażenie <i>Candida</i>		

pasożytnicze			Zapalenie płuc Zakażenie grzybicze Zakażenie bakteryjne Zakażenie pochwy Zapalenie gardła Zapalenie żołądka i jelit Zapalenie błony śluzowej nosa Kandydoza jamy ustnej		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Zmniejszenie liczby limfocytów Zwiększenie liczby eozynofilów Zwiększenie liczby bazofilów Zwiększenie liczby monocytów Zwiększenie liczby neutrofilii	Leukopenia Neutropenia Eozynofilia Zwiększenie liczby płytek Zmniejszenie hematokrytu		Małopłytkowość Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego			Obrzęk naczynioruchowy Nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)		Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu			Zmniejszenie apetytu		
Zaburzenia psychiczne			Nerwowość Bezsenna	Pobudzenie	Niepokój Majaczenie Omamy Agresja
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	Zawroty głowy Zaburzenia smaku Paraestezje Senność		Miastenia (patrz punkt 4.4) Drgawki Utrata węchu Utrata smaku Niedoczulica Nadmierna aktywność psychoruchowa
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego		Głuchota Niedosłuch Szumy uszne

Zaburzenia serca			Kołatanie serca		Zaburzenia typu torsades de pointes (patrz punkt 4.4) Zaburzenia rytmu serca, w tym częstoskurcz komorowy (patrz punkt 4.4) Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe			Uderzenia gorąca		Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność Zaburzenia oddechowe Krwawienie z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Wymioty Ból brzucha Nudności	Zapalenie błony śluzowej żołądka Zaparcia Niestrawność Dysfagia Rozdęcie brzucha Suchość błony śluzowej jamy ustnej Owrzodzenie jamy ustnej Nadmierne wydzielanie śliny Odbijanie się Wzdęcia		Zapalenie trzustki Rzekomobłoniaste zapalenie jelit (patrz punkt 4.4); Przebarwienia języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie wątroby* Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Nieprawidłowa czynność wątroby Żółtaczka cholestazy - czna	Niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4) Piorunujące zapalenie wątroby Martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka Świąd Pokrzywka	Ostra uogólniona osutka	Toksyczna nekroliza naskórka Zespół Stevensa –

			Zapalenie skóry Suchość skóry Nadpotliwość	krostkowa (AGEP) Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustroj o wymi (DRESS) Reakcja nadwrażliwo ści na światło	Johnsona Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej			Zapalenie kości i stawów Ból mięśni Ból pleców Ból szyi		Artralgia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Dyzuria Ból nerki Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi		Ostre uszkodzenie nerek Cewkowo - śródmiażdżowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi			Krwawienie międzymiesiączk owe Zaburzenia jąder		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Obrzęk Astenia Złe samopoczucie Zmęczenie Obrzęk twarzy Ból w klatce piersiowej Gorączka Ból Obrzęki obwodowe		
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie stężenia wodorowęgla nów we krwi	Nieprawidłowo stężenie potasu we krwi Zwiększenie stężenia chlorków we krwi Zwiększenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie stężenia wodorowęgla nów we krwi		

			Nieprawidłowe stężenie sodu we krwi		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Powikłania po podaniu		

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Działania niepożądane występujące przy dawkach większych niż zalecane były podobne do tych obserwowanych przy normalnych dawkach (patrz punkt 4.8). Typowe objawy przedawkowania azytromycyny obejmują objawy żołądkowo-jelitowe, tzn. wymioty, biegunkę, ból brzucha i nudności.

Leczenie

W przypadku przedawkowania wskazane jest ogólne leczenie objawowe i wspomaganie funkcji życiowych, a w razie potrzeby podanie węgla leczniczego lub płukanie żołądka. Brak danych dotyczących wpływu dializy na eliminację azytromycyny. Jednak ze względu na mechanizm eliminacji azytromycyny jest mało prawdopodobne, aby dializa spowodowała znaczące usunięcie substancji czynnej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Ogólne właściwości

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy, azytromycyna.

Kod ATC: J01FA10

Mechanizm działania

Mechanizm działania azytromycyny polega na zahamowaniu syntezy białka bakteryjnego poprzez wiązanie z podjednostką 50 S rybosomu i w ten sposób zahamowanie translokacji peptydów

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Skuteczność zależy głównie od stosunku między AUC (pole pod krzywą) i MIC (minimalne stężenie hamujące) organizmu wywołującego.

Mechanizm oporności

Oporność na azytromycynę może opierać się na następujących mechanizmach:

- Wpływ: oporność może być spowodowana wzrostem liczby pomp efluksowych w błonie cytoplazmatycznej. Dotyczy to tylko makrolidów 14- i 15-pierścieniowych (tzw. fenotyp M).
- Zmiana struktury docelowej: powinowactwo do rybosomalnych miejsc wiązania jest obniżone

przez metylację 23S rRNA, powodując oporność na makrolidy (M), linkozamidy (L) i streptograminy z grupy B (SB) (tzw. fenotyp MLSB). Metylaży warunkujące oporność są kodowane przez geny *erm*. Powinowactwo do rybosomalnych miejsc wiązania jest również obniżone przez mutacje w docelowej strukturze 23S rRNA lub przez mutacje w białkach dużej podjednostki rybosomalnej.

- Enzymatyczna inaktywacja makrolidów ma jedynie niewielkie znaczenie kliniczne.

W przypadku fenotypu M obserwuje się całkowitą oporność krzyżową między azytromycyną, klarytromycyną, erytromycyną i roksytromycyną. Fenotyp MLSB wykazuje dodatkową oporność krzyżową z klindamycyną i streptograminą B. W przypadku 16-pierścieniowego makrolidu spiramycyny występuje częściowa oporność krzyżowa.

Ze względu na niską przepuszczalność błony zewnętrznej większość gatunków Gram-ujemnych jest z natury oporna na makrolidy.

Kryteria interpretacyjne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dla azytromycyny. Są one wymienione tutaj:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Częstość występowania oporności nabytej

Rozpowszechnienie oporności nabytej wybranego gatunku drobnoustroju może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty. Szczególnie w przypadku ciężkich zakażeń lub niepowodzenia terapeutycznego należy przeprowadzić diagnostykę mikrobiologiczną z identyfikacją patogenu i określeniem jego wrażliwości na azytromycynę.

Tabela 8 Częstość występowania oporności nabytej

Gatunki zwykle wrażliwe
Gram-dodatnie mikroorganizmy tlenowe <i>Streptococcus pyogenes</i>
Gram-ujemne bakterie tlenowe <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i> ^o <i>Moraxella catarrhalis</i>
Inne drobnoustroje <i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o <i>Chlamydia trachomatis</i> ^o <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Gatunki, wśród których występuje problem oporności nabytej
Gram-dodatnie bakterie tlenowe <i>Staphylococcus aureus</i> ⁺ <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus hominis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
Gram-ujemne mikroorganizmy tlenowe <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Organizmy o oporności wrodzonej
Gram-ujemne bakterie tlenowe <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

°W momencie publikacji tabel nie były dostępne żadne zaktualizowane dane. Piśmiennictwo podstawowe, standardowe piśmiennictwo naukowe i zalecenia terapeutyczne zakładają wrażliwość.

⁺Co najmniej jeden region wykazuje oporność powyżej 50% na metycylinooporne *Staphylococcus aureus*.

⁺⁺Szczepy *Streptococcus pneumoniae* wrażliwe na penicylinę są bardziej podatne na azytromycynę niż szczepy *Streptococcus pneumoniae* odporne na penicylinę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Szczytowe stężenie azytromycyny w surowicy ($C_{\max}$) po podaniu 500 mg zawiesiny doustnej (40 mg/mL), 1000 mg proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg (2 x 250 mg) tabletek i 1000 mg (4 x 250 mg) kapsułek u zdrowych ochotników na czczo wynosiło odpowiednio 0,29, 0,75, 0,34 i 1,07 mg/l. Czas do osiągnięcia szczytowego stężenia azytromycyny w osoczu ($T_{\max}$) po podaniu doustnym wynosi od 2 do 3 godzin. Średnia bezwzględna biodostępność u zdrowych ochotników po podaniu 500 mg zawiesiny doustnej i 1000 mg proszku do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetkach wynosiła odpowiednio 37% i 44% na czczo.

Wpływ posiłku na względną biodostępność azytromycyny po podaniu doustnym jest zależny od postaci leku. Po podaniu 500 mg zawiesiny doustnej (40 mg/mL), 1000 mg w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej i 500 mg azytromycyny w postaci tabletek doustnych (2 x 250 mg) uzyskano podobną ekspozycję po spożyciu posiłku wysokotłuszczowego i na czczo. Po podaniu pojedynczej dawki 500 mg (2 x 250 mg) w postaci kapsułek z posiłkiem wysokotłuszczowym w porównaniu z podaniem na czczo średni stosunek $C_{\max}$ i AUC_{0-24} był niższy o 52% i 43%.

Tabela 9 przedstawia średnie (SD) parametry farmakokinetyczne u dorosłych zdrowych ochotników po zastosowaniu standardowych schematów dawkowania tabletek i kapsułek.

Tabela 9 AUC_{0-24} i $C_{\max}$ azytromycyny dla schematu 3-dniowego i 5-dniowego w ostatnim dniu dawkowania

Schemat dawkowania, postać	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)
Schemat 3-dniowy (500 mg na dobę), tabletki	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
Schemat 5-dniowy (500 mg dnia 1, 250 mg w dniach 2-5), tabletki	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
Schemat 5-dniowy (500 mg dnia 1, 250 mg w dniach 2-5), kapsułki	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Dystrybucja

Azytromycyna jest szeroko i szybko dystrybuowana z osocza do przedziału pozanaczyniowego, w tym do takich tkanek jak migdałki, płuca i tkanki ginekologiczne, a także do przedziału wewnątrzkomórkowego, w szczególności do leukocytów wielojądrzastych, makrofagów i monocytów. Badania farmakokinetyczne wykazały znacznie większe stężenia azytromycyny w niektórych tkankach (do 50 razy maksymalnego stężenia obserwowanego w osoczu). Wskazuje to na rozległe wiązanie z tymi tkankami przy objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym wynoszącej od 23 do 31 l/kg. Faza redystrybucji z przedziału wewnątrzkomórkowego do zewnątrzkomórkowego i do osocza

może skutkować przedłużonym utrzymywaniem się niskich stężeń po zaprzestaniu leczenia. Azytromycyna wykazuje niski stopień wiązania z białkami osocza, głównie z alfa1-kwaśną glikoproteiną, który zmniejsza się wraz ze wzrostem stężenia antybiotyku: 50%, 23% i 7% wiązania białka odpowiednio przy stężeniach 0,05, 0,1 i 1 mg/L Metabolizm Azytromycyna jest w minimalnym stopniu metabolizowana w wątrobie. Główną drogą biotransformacji jest N-demetylacja cukru desozaminy. Inne szlaki obejmują O-demetylację, hydrolizę kładynozy (dekoniugację cukru kładynozy) oraz hydroksylację cukru desozaminy i pierścienia makrolidowego.

Nie ma dowodów na klinicznie istotną indukcję lub hamowanie wątrobowego cytochromu CYP 3A4 poprzez tworzenie kompleksu cytochrom-metabolit. Nie wykryto również autoindukowanego metabolizmu azytromycyny przez ten szlak.

Eliminacja

Azytromycyna jest eliminowana głównie przez (aktywne) wydalanie z żółcią, głównie w postaci niezmienionego leku, ale także w postaci metabolitów, które są pozbawione aktywności przeciwbakteryjnej. Wydalanie z moczem stanowi niewielką drogę eliminacji z mniej niż 6% dawki doustnej i około 20% leku, który dociera do krążenia ogólnoustrojowego, wydalanego z moczem. Ponad 50% wydalania z kałem i 12% wydalania z moczem ma postać niezmienionego związku.

Po podaniu pojedynczej dawki 500 mg azytromycyny klirens osoczowy oszacowano na 630 mL/min, a końcowy okres półtrwania na około 68 godzin. Klirens nerkowy mieści się na ogół w zakresie 100-189 mL/min, czyli jest znacznie mniejszy niż klirens osoczowy, zgodnie z oczekiwaniami ze względu na stosunkowo niewielki udział drogi nerkowej w eliminacji.

Linijowość lub nieliniowość

Po doustnym podaniu produktu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu wykazano proporcjonalność dawki w odniesieniu do AUC₀₋₂₄ i C_{max} w zakresie od 250 mg do 1000 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę azytromycyny badano u 43 osób dorosłych (w wieku od 21 do 85 lat) po doustnym podaniu pojedynczej dawki 1,0 g azytromycyny (4 x 250 mg w kapsułkach) osobom z GFR >80 mL/min (n = 12), osobom z GFR między 10 a 80 mL/min (n = 12) i osobom z GFR <10 mL/min (n = 19).

Farmakokinetyka azytromycyny u osób z GFR między 10 a 80 mL/min nie uległa zmianie (średnie C_{max} i AUC₀₋₁₂₀ zwiększyły się odpowiednio o 5,1% i 4,2% w porównaniu z osobami z GFR >80 mL/min). Średnie C_{max} i AUC₀₋₁₂₀ zwiększyły się odpowiednio o 61% i 35% u osób z GFR <10 mL/min w porównaniu z osobami z GFR >80 mL/min.

Brak jest dostępnych danych dotyczących osób poddawanych dializie, ale ze względu na mechanizm eliminacji azytromycyny jest mało prawdopodobne, aby dializa spowodowała znaczące usunięcie substancji czynnej.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę azytromycyny badano u 22 osób dorosłych po doustnym podaniu pojedynczej dawki 500 mg azytromycyny (2 x 250 mg w kapsułkach) osobom z prawidłową czynnością wątroby (n = 6), stopniem A w klasyfikacji Child-Pugh (n = 10) i stopniem B w klasyfikacji Child-Pugh (n = 6).

Farmakokinetyka azytromycyny u osób ze stopniem A i B w klasyfikacji Child-Pugh była odpowiednio o 3% i 19% niższa w przypadku AUC_{0-inf} oraz o 34% i 72% wyższa w przypadku C_{max} w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby.

Osoby w podeszłym wieku

U ochotników w podeszłym wieku (>65 lat), którym podawano azytromycynę w dawce 500 mg (2 x 250 mg w kapsułkach) w dniu 1, a następnie 250 mg w dniach 2-5 na czczo, AUC₀₋₂₄ w dniach 1 i 5 wynosiło odpowiednio 3,0 i 2,7 µg•h/mL. W dniu 5 zaobserwowano o 29% większe AUC₀₋₂₄, o 8% większe C_{max} i o 37,5% większe T_{max} niż u młodszych ochotników (<40 lat). Ponieważ różnice te nie są uważane za istotne klinicznie, nie jest wymagane dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek i wątroby.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę azytromycyny w postaci zawiesiny doustnej scharakteryzowano u 14 dzieci w wieku od 6 do 15 lat z zapaleniem gardła i u 7 dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat z zapaleniem ucha środkowego. W tych dwóch badaniach azytromycynę w postaci zawiesiny doustnej podawano w dawce 10 mg/kg w dniu 1, a następnie 5 mg/kg w dniach od 2 do 5. Po 5 dniach leczenia średnie wartości AUC₀₋₂₄ wynosiły odpowiednio 3,1 µg•h/mL i 1,8 µg•h/mL. Średnia wartość C_{max} wynosiła 0,38 µg/mL, a odpowiadająca jej średnia wartość T_{max} wynosiła 2,4 godziny u dzieci w wieku od 6 do 15 lat oraz 0,22 µg/mL i 1,9 godziny u dzieci w wieku od 1 do 5 lat. Średnie wartości C_{max} i AUC₀₋₂₄ są 1,7 raza większe u dzieci w wieku od 6 do 15 lat niż u dzieci w wieku od 1 do 4 lat.

Farmakokinetykę 3-dniowego cyklu podawania azytromycyny w postaci zawiesiny doustnej w dawce 10 mg/kg/dobę oceniano również u 16 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 10 lat z zakażeniami bakteryjnymi. Średnia wartość AUC₀₋₂₄ dla 7 dzieci w wieku od 2 do 4 lat wynosiła 2,90 µg•h/mL, podczas gdy dla 8 dzieci w wieku od 5 do 10 lat wartość ta wynosiła 2,08 µg•h/mL. Niska wartość AUC₀₋₂₄ wynosząca 0,74 µg•h/mL została zarejestrowana dla jednego dziecka w grupie wiekowej od 6 miesięcy do 2 lat.

Nie badano farmakokinetyki pojedynczej dawki azytromycyny u dzieci i młodzieży przy podawaniu dawek 30 mg/kg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają działań niepożądanych mających wyraźne znaczenie dla ludzi, które nie zostały już uwzględnione w innych punktach ChPL.

Jednakże zaobserwowano fosfolipidozę (wewnątrzkomórkowe nagromadzenie fosfolipidów) w niektórych tkankach myszy, szczurów i psów, którym podawano wielokrotnie dawki azytromycyny. Fosfolipidozę obserwowano w podobnym stopniu w tkankach noworodków szczurów i psów. Wykazano, że efekt ten jest odwracalny po zaprzestaniu leczenia azytromycyną. Znaczenie tego odkrycia dla ludzi jest ogólnie nieznane. W badaniach na zwierzętach dotyczących działania embriotoksycznego przeprowadzonych w dawkach do umiarkowanie toksycznych dla matki (2 do 3 razy maksymalna zalecana dawka dobową dla dorosłych wynosząca 500 mg w przeliczeniu na powierzchnię ciała) nie zaobserwowano działania teratogennego u myszy i szczurów. Wykazano, że azytromycyna przenika przez łożysko. U szczurów azytromycyna w dawkach 100 i 200 mg/kg/dobę (2 do 3 razy maksymalna zalecana dawka dobową dla dorosłych wynosząca 500 mg w przeliczeniu na powierzchnię ciała) powodowała łagodne opóźnienie kostnienia płodu i przyrostu masy ciała matki. W badaniach około- i pourodzeniowych na szczurach zaobserwowano łagodne opóźnienie po leczeniu azytromycyną w dawkach 200 mg/kg/dobę (3 razy maksymalna zalecana dawka dobową dla dorosłych wynosząca 500 mg w przeliczeniu na powierzchnię ciała).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

Butelka z suchym proszkiem przed otwarciem: 3 lata.

Sporządzona zawiesina: 10 dni.

Sporządzona zawiesina: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelka przed otwarciem: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Warunki przechowywania przygotowanego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

AzitroLEK, 100 mg/5 ml

Proszek w butelce zawiera 400 mg azytromycyny.

Zawartość butelki po przygotowaniu zawiesiny: 20 ml.

AzitroLEK, 200 mg/5 ml

Proszek w butelce zawiera 600 mg azytromycyny.

Zawartość butelki po przygotowaniu zawiesiny: 15 ml.

Proszek w butelce zawiera 800 mg azytromycyny.

Zawartość butelki po przygotowaniu zawiesiny: 20 ml.

Proszek w butelce zawiera 900 mg azytromycyny.

Zawartość butelki po przygotowaniu zawiesiny: 22,5 ml.

Proszek w butelce zawiera 1200 mg azytromycyny.

Zawartość butelki po przygotowaniu zawiesiny: 30 ml.

Proszek w butelce zawiera 1500 mg azytromycyny.

Zawartość butelki po przygotowaniu zawiesiny: 37,5 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne na rynku.

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

Sporządzanie zawiesiny

AzitroLEK, 100 mg/5 ml

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

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

AzitroLEK, 200 mg/5 ml

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

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

Do przygotowania 20 ml zawiesiny (800 mg): 10,5 ml zimnej, przegotowanej wody.
Do przygotowania 22,5 ml zawiesiny (900 mg): 11,0 ml zimnej, przegotowanej wody.
Do przygotowania 30 ml zawiesiny (1200 mg): 15,0 ml zimnej, przegotowanej wody.
Do przygotowania 37,5 ml zawiesiny (1500 mg): 18,5 ml zimnej, przegotowanej wody.
Dokładnie wstrząsać aż do uzyskania białej lub białawej, jednородnej zawiesiny. W celu odmierzenia dawki leku należy umieścić łącznik strzykawki w szyjce butelki i otworzyć korek.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AzitroLEK, 100 mg/5 ml	Pozwolenie nr 14374
AzitroLEK, 200 mg/5 ml	Pozwolenie nr 14375

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.02.2008 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.12.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.02.2026 r.