

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azibiot, 20 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Azibiot, 40 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Azibiot, 20 mg/ml

1 ml zawiesiny zawiera 20 mg azytromycyny (*Azithromycinum*), w postaci azytromycyny dwuwodnej.

Azibiot, 40 mg/ml

1 ml zawiesiny zawiera 40 mg azytromycyny (*Azithromycinum*), w postaci azytromycyny dwuwodnej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 ml zawiesiny zawiera 773,24 mg sacharozy i 1,47 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Azibiot jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń bakteryjnych, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane)
- ostre bakteryjne zapalenie ucha środkowego (właściwie rozpoznane)
- zapalenie gardła, zapalenie migdałków
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane)
- lekkie do umiarkowanie ciężkiego pozaszpitalne zapalenie płuc
- lekkie do umiarkowanie ciężkich zakażenia skóry i tkanek miękkich, np. zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej, róża
- niepowikłane zakażenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez *Chlamydia trachomatis*.

Należy uwzględnić oficjalne miejscowe wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt Azibiot należy podawać w pojedynczej dawce dobowej. Czas trwania leczenia poszczególnych zakażeń podano poniżej.

Dzieci i młodzież o masie ciała co najmniej 45 kg, pacjenci dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku
Całkowita dawka wynosi 1500 mg, podawana w dawkach podzielonych 500 mg na dobę przez 3 kolejne dni. Alternatywnie, tę samą dawkę całkowitą (1500 mg) można podawać przez okres 5 dni: 500 mg pierwszego dnia i 250 mg od 2. do 5. dnia.

W leczeniu niepowikłanego zakażenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołanego przez *Chlamydia trachomatis* podaje się 1000 mg w pojedynczej dawce doustnej.

Dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 45 kg

Całkowita dawka u dzieci w wynosi 30 mg/kg mc. Można ją podawać w dawce 10 mg/kg mc. jeden raz na dobę przez 3 dni lub przez 5 dni według schematu: pojedyncza dawka 10 mg/kg mc. w pierwszym dniu, a następnie po 5 mg/kg mc. przez następne 4 dni, zgodnie z poniższą tabelą.

Azibiot 20 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Masa ciała (kg)	Leczenie 3-dniowe	Leczenie 5-dniowe		Zawartość butelki
	Dzień 1-3 10 mg/kg/ dobę	Dzień 1 10 mg/kg/ dobę	Dzień 2-5 5 mg/kg/ dobę	
5 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	20 ml
6 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	20 ml
7 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	20 ml
8 kg	4 ml	4 ml	2 ml	20 ml
9 kg	4,5 ml	4,5 ml	2,25 ml	20 ml
10 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	20 ml
12 kg	6 ml	6 ml	3 ml	20 ml

Azibiot 40 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Masa ciała (kg)	Leczenie 3-dniowe	Leczenie 5-dniowe		Zawartość butelki
	Dzień 1-3 10 mg/kg/ dobę	Dzień 1 10 mg/kg/ dobę	Dzień 2-5 5 mg/kg/dobę	
10 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml
12 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	15 ml
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17 – 25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml
26 – 35 kg	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	22,5 ml
36 – 45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	37,5 ml

Dawkowanie w leczeniu zapalenia gardła wywołanego przez *Streptococcus pyogenes* stanowi wyjątek. Wykazano, że w zapaleniu gardła wywołanym przez *Streptococcus pyogenes* azytromycyna była skuteczna u dzieci w pojedynczych dawkach po 10 mg/kg mc. lub 20 mg/kg mc. podawanych przez 3 dni. Maksymalna dawka dobową wynosiła 500 mg. Obie dawki dawały porównywalny efekt kliniczny, mimo że dawka 20 mg/kg mc. powodowała bardziej znaczącą eradykację bakterii. Jednak penicylina jest lekiem pierwszego wyboru w zapaleniu gardła wywołanym przez *Streptococcus pyogenes* i w zapobieganiu późniejszej gorączce reumatycznej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjentom w podeszłym wieku można podawać takie same dawki, jak innym pacjentom dorosłym. U osób w podeszłym wieku mogą występować stany sprzyjające arytmii, dlatego zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności ze względu na ryzyko rozwoju zaburzeń rytmu serca, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Modyfikacja dawkowania nie jest konieczna u pacjentów z lekkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (GFR 10-80 ml/min) (patrz punkt 4.4).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 10 ml/min) (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Modyfikacja dawkowania nie jest konieczna u pacjentów z lekkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby (klasa A i B w skali Child-Pugh). Ponieważ azytromycyna jest metabolizowana w wątrobie i wydalana z żółcią, nie należy stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z ciężką chorobą wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania azytromycyny u tych pacjentów.

Sposób podawania

Przed podaniem proszek należy wymieszać z wodą w celu otrzymania jednorodnej zawiesiny, patrz punkt 6.6. Sporządzoną zawiesinę należy podawać doustnie za pomocą dołączonej do opakowania wyskalowanej strzykawki, raz na dobę. Zawiesinę można przyjmować niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na azytromycynę, erytromycynę, którykolwiek z antybiotyków makrolidowych lub ketolidowych oraz na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Podobnie, jak podczas stosowania erytromycyny i innych makrolidów, rzadko opisywano ciężkie reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne (rzadko zakończone zgonem), reakcje skórne, w tym ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP, acute generalised exanthematous pustulosis), zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson Syndrom), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. Toxic Epidermal Necrolysis, rzadko śmiertelne), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami uogólnionymi (DRESS, ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Niektóre z tych reakcji na azytromycynę powodowały nawracające objawy i konieczność dłuższego okresu obserwacji i leczenia.

Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy przerwać stosowanie produktu i rozpocząć odpowiednie leczenie. Lekarze powinni być świadomi, że objawy alergiczne mogą wystąpić ponownie po zakończeniu leczenia objawowego.

Hepatotoksyczność

Ponieważ wątroba jest głównym narządem uczestniczącym w eliminacji azytromycyny, lek należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby. Podczas stosowania azytromycyny opisywano przypadki piorunującego zapalenia wątroby, mogącego prowadzić do zagrażającej życiu niewydolności wątroby (patrz punkt 4.8). U niektórych pacjentów mogły wcześniej występować choroby wątroby lub mogli oni przyjmować inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym.

Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń czynności wątroby, takie jak szybki rozwój astenii z występującą żółtaczką, ciemnym zabarwieniem moczu, skłonnością do krwawień lub encefalopatią wątrobową, należy niezwłocznie wykonać badania (testy) czynności wątroby. W razie wystąpienia zaburzeń czynności wątroby, należy przerwać podawanie azytromycyny.

Przerostowe zwężenie odźwiernika noworodków

W wyniku stosowania azytromycyny u noworodków (leczenie do 42. dnia życia) notowano wystąpienie przerostowego zwężenia odźwiernika noworodków (IHPS, ang. infantile hypertrophic pyloric stenosis). Należy poinformować rodziców lub opiekunów, aby skontaktowali się z lekarzem, jeśli u dziecka podczas karmienia wystąpią wymioty lub nerwowość.

Alkaloidy sporyszu

U pacjentów otrzymujących pochodne alkaloidów sporyszu, jednoczesne stosowanie niektórych antybiotyków makrolidowych może powodować przyspieszenie rozwoju zatrucia sporyszem. Brak danych dotyczących możliwych interakcji pomiędzy pochodnymi ergotaminy i azytromycyny. Niemniej jednak nie należy jednocześnie stosować azytromycyny i pochodnych alkaloidów sporyszu, ze względu na teoretyczną możliwość wystąpienia zatrucia sporyszem.

Nadkażenia

Podobnie jak w przypadku każdego produktu zawierającego antybiotyk, zaleca się obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy nadkażenia opornymi drobnoustrojami, w tym grzybami.

Zakażenia *Clostridium difficile*

W związku ze stosowaniem prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych, w tym azytromycyny, notowano występowanie biegunki wywołanej przez *Clostridium difficile* (CDAD, ang. *Clostridium difficile* associated diarrhoea), o nasileniu od lekkiej biegunki do zapalenia okrężnicy zakończonego zgonem. Stosowanie produktów przeciwbakteryjnych zaburza prawidłową florę jelita i prowadzi do nadmiernego wzrostu *Clostridium difficile*.

Bakterie *Clostridium difficile* wytwarzają toksyny A i B, które przyczyniają się do rozwoju CDAD. Hipertoksyny wytwarzane przez szczepy *C. difficile* powodują zwiększenie chorobowości i umieralności, ponieważ zakażenia te mogą być oporne 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 leku przeciwbakteryjnego.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR od 10 do 80 ml/min). Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR <10 ml/min), ponieważ zaobserwowano u nich 33% wzrost narażenia organizmu na azytromycynę (patrz punkt 5.2).

Wydłużenie repolaryzacji serca i odstępu QT

Podczas leczenia innymi antybiotykami makrolidowymi, w tym azytromycyną, obserwowano wydłużenie czasu repolaryzacji serca i odstępu QT, z ryzykiem rozwoju zaburzeń rytmu serca, w tym również *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8). Ponieważ poniższe sytuacje mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka komorowych zaburzeń rytmu (w tym *torsade de pointes*), które mogą prowadzić do zatrzymania akcji serca, azytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stanami sprzyjającymi arytmii (zwłaszcza u kobiet i osób w podeszłym wieku), tzn. u pacjentów:

- z wrodzonym lub potwierdzonym nabytym wydłużeniem odstępu QT;
- równocześnie otrzymujących inne substancje czynne, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, jak:
 - leki przeciwartymiczne klasy IA (chinidyna i prokainamid) i klasy III (dofetylid, amiodaron, sotalol), cyzapryd, terfenadyna, leki przeciwpsychotyczne, np. pimozyd, leki przeciwdepresyjne, np. cytalopram, fluorchinolony, np. moksyflokscyna i lewoflokscyna;
- z zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza z hipokaliemią i hipomagnezemią;
- z istotną klinicznie bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością serca.

Miastenia

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

Zakażenia wywołane przez paciorkowce

W leczeniu zapalenia gardła i migdałków podniebiennych wywołanych przez *Streptococcus pyogenes* oraz w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej lekiem z wyboru jest zwykle penicylina. Azytromycyna jest zwykle skuteczna w leczeniu zakażeń gardła wywołanych przez paciorkowce, nie

przeprowadzono badań potwierdzających jej skuteczność w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność w zapobieganiu lub leczeniu zakażenia prątkami z gatunku należącego do kompleksu *Mycobacterium avium* (MAC) u dzieci nie zostały ustalone.

Azytromycyna nie jest przeznaczona do leczenia ciężkich zakażeń, kiedy konieczne jest szybkie uzyskanie dużych stężeń we krwi.

Zagadnienia, które należy wziąć pod uwagę przed przepisaniem azytromycyny

Przy wyborze azytromycyny w leczeniu danego pacjenta należy wziąć pod uwagę zasadność stosowania antybiotyku makrolidowego w danym zatwierdzonym wskazaniu, po właściwym rozpoznaniu bakteryjnego źródła zakażenia i ustaleniu rozpowszechnienia oporności na azytromycynę lub inne makrolidy.

Na obszarach, na których oporność na erytromycynę A występuje bardzo często, szczególnie istotne jest uwzględnienie stopniowych zmian wrażliwości na azytromycynę i inne antybiotyki. W niektórych krajach europejskich notowano duży odsetek szczepów *Streptococcus pneumoniae* opornych na azytromycynę (patrz punkt 5.1). Należy wziąć to pod uwagę podczas leczenia zakażeń wywołanych przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*.

Stosowanie azytromycyny w leczeniu bakteryjnego zapalenia gardła jest zalecane tylko wtedy, gdy niemożliwe jest zastosowanie antybiotyków beta-laktamowych, jako leków pierwszego rzutu.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich

Zakażenia tkanek miękkich są najczęściej wywołane przez *Staphylococcus aureus*, które są często odporne na azytromycynę. Dlatego ważne jest przeprowadzenie badania wrażliwości, jako warunek leczenia zakażeń tkanek miękkich azytromycyną.

Zakażone rany oparzeniowe

Azytromycyna nie jest wskazana w leczeniu zakażonych ran oparzeniowych.

Choroby przenoszone drogą płciową

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

Zaburzenia neurologiczne lub choroby psychiczne

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

Sacharoza

6,5 ml zawiesiny zawiera 5 g sacharozy. Należy zachować ostrożność u pacjentów chorych na cukrzycę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 12,5 ml zawiesiny (co jest dawką maksymalną), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki zobojętniające sok żołądkowy. W badaniu farmakokinetycznym, w którym oceniano działanie stosowanych jednocześnie leków zobojętniających i azytromycyny, nie stwierdzono 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. Jednoczesne podanie azytromycyny w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu i wodorotlenku glinu z wodorotlenkiem magnezu (ko-magaldroks) w pojedynczej dawce 20 ml nie wpływało na szybkość i zakres wchłaniania azytromycyny. Azytromycynę należy podawać co najmniej godzinę przed podaniem lub 2 godziny po podaniu leków zobojętniających.

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.

Dydanozyna (dideoksyinozyna). Jednoczesne podawanie azytromycyny w dawce 1200 mg na dobę i dydanozyny w dawce 400 mg na dobę u 6 osób z rozpoznaniem zakażeniem HIV nie wpłynęło na farmakokinetykę dydanozyny w stanie równowagi w porównaniu do placebo.

Digoksyna i kolchicina: Donoszono, że jednoczesne stosowanie antybiotyków makrolidowych (w tym azytromycyny) z substratami dla glikoproteiny P, takimi jak digoksyna i kolchicina, powoduje zwiększenie stężenia w surowicy substratu glikoproteiny P. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania azytromycyny i substratów dla glikoproteiny P, tj. digoksyna, należy wziąć pod uwagę możliwość zwiększenia stężenia digoksyny w surowicy. W czasie leczenia azytromycyną i po jego zakończeniu niezbędna jest kliniczna obserwacja pacjenta, a w stosownych przypadkach, oznaczanie stężenia digoksyny w surowicy.

Zydowudyna. Pojedyncze dawki 1000 mg oraz wielokrotne dawki 600 mg lub 1200 mg azytromycyny wywierają niewielki wpływ na farmakokinetykę w osoczu lub wydalanie z moczem zydowudyny lub jej glukuronidowego metabolitu. Jednakże podawanie azytromycyny zwiększało stężenia fosforylowanej zydowudyny, klinicznie czynnego metabolitu, w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej. Znaczenie kliniczne tego działania jest niejasne, jednak może ono być korzystne dla pacjenta.

Azytromycyna nie wchodzi w istotne interakcje poprzez układ wątrobowego cytochromu P-450. Uważa się, że nie wchodzi ona w interakcje farmakokinetyczne, obserwowane dla erytromycyny i innych antybiotyków makrolidowych. W przypadku azytromycyny nie zachodzi indukcja ani inaktywacja wątrobowego cytochromu P450 poprzez kompleks metabolitów cytochromu.

Pochodne ergotaminy. Ze względu na teoretyczną możliwość zatrucia alkaloidami sporyszu (ergotyzm) nie zaleca się jednoczesnego stosowania azytromycyny i pochodnych ergotaminy (patrz punkt 4.4).

Przeprowadzono badania farmakokinetyczne pomiędzy azytromycyną a wymienionymi poniżej lekami, które są w istotnym stopniu metabolizowane z udziałem enzymów układu cytochromu P450.

Astemizol, alfentanyl. Brak danych dotyczących interakcji z astemizolem lub alfentanylem. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów z azytromycyną, ponieważ wiadomo, że nasila się ich działanie, gdy są stosowane razem z antybiotykiem makrolidowym – erytromycyną.

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). Jednak po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki rabdomiolizy u pacjentów otrzymujących azytromycynę razem ze statynami.

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

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 *torsade de pointes*.

Cymetydyna. W badaniu farmakokinetycznym oceniano wpływ na farmakokinetykę azytromycyny pojedynczej dawki cymetydyny podawanej 2 godziny przed podaniem azytromycyny i 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, w którym zdrowym ochotnikom podawano doustnie azytromycynę w dawce 500 mg na 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 dawkę.

Efawirenz. Jednoczesne podawanie azytromycyny w pojedynczej dawce 600 mg i efawirenu w dawce 400 mg na dobę przez 7 dni nie spowodowało żadnych 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 podanie 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 na 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 dawki

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

U pacjentów, u których zastosowano jednoczesne leczenie azytromycyną i ryfabutyną obserwowano neutropenię. Chociaż występowanie neutropenii było związane ze stosowaniem ryfabutyny, nie potwierdzono związku przyczynowego z jednoczesnym stosowaniem z azytromycyną (patrz punkt 4.8).

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

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

Teofilina. Nie ma dowodów na występowanie klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego podawania azytromycyny i teofiliny zdrowym ochotnikom. Ponieważ obserwowano interakcje podczas jednoczesnego stosowania teofiliny z innymi antybiotykami makrolidowymi, zaleca się obserwację objawów świadczących o zwiększaniu się stężenia teofiliny we krwi.

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.

Trimetoprim z sulfametoksazolem. Stosowanie trimetoprimu z sulfametoksazolem (w dawce 160 mg i 800 mg) przez 7 dni jednocześnie z azytromycyną w dawce 1200 mg w 7. dniu nie miało wpływu na jej maksymalne stężenia, całkowite narażenie na działanie leku i wydalanie nerkowe trimetoprimu ani sulfametoksazolu. Stężenia azytromycyny w osoczu były porównywalne z obserwowanymi w innych badaniach.

Leki wydłużające odstęp QT

Azytromycyny nie należy stosować jednocześnie z innymi lekami, które wydłużają odstęp QT (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania azytromycyny u kobiet w ciąży. W badaniach dotyczących wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazano, że azytromycyna przenika przez łożysko, ale nie obserwowano działania teratogenne (patrz punkt 5.3). Bezpieczeństwo azytromycyny w odniesieniu do stosowania substancji czynnej u kobiet w ciąży nie zostało określone. Dlatego też azytromycynę można stosować podczas ciąży tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Azytromycyna przenika do mleka kobiecego, ale u karmiących kobiet brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych, które charakteryzowałyby farmakokinetykę wydzielania azytromycyny do mleka kobiecego. Ponieważ nie wiadomo, czy azytromycyna może wywierać działania niepożądane na dziecko karmione piersią, należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia azytromycyną. U karmionego piersią dziecka może, oprócz biegunki, wystąpić grzybicze zapalenie błony śluzowej, a także reakcje nadwrażliwości. Zaleca się, aby odciągać i wyrzucać mleko podczas leczenia oraz do dwóch dni po zakończeniu leczenia azytromycyną. Następnie karmienie piersią można kontynuować.

Płodność

W badaniach płodności prowadzonych na szczurach, po podaniu azytromycyny odnotowano zmniejszenie częstości ciąż u szczurów. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma dowodów, świadczących o tym, że azytromycyna może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn przez pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono 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 konwencji:

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: ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			drożdżycy, zakażenie pochwy, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze, zakażenie bakteryjne, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zaburzenia oddechowe, zapalenie błony śluzowej nosa, drożdżakowe zakażenie jamy ustnej			rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia, neutropenia, eozynofilia			małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego			obrzęk naczyń i ruchowy, nadwrażliwość			reakcja anafilaktyczna (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			jadłowstręt			
Zaburzenia psychiczne			nerwowość, bezsenność	pobudzenie		agresja, niepokój, majaczenie, omamy
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy	zawroty głowy, senność, zaburzenie			omdlenia, drgawki, niedoczulica,

			smaku, parestezja			nadaktywność psychomotoryczna, brak węchu, brak smaku, zaburzenia węchu, miastenia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka			zaburzenie widzenia			
Zaburzenia ucha i błędnika			zaburzenia ucha, zawroty głowy pochodzenia obwodowego			zaburzenia słuchu, w tym głuchota i (lub) szumy uszne
Zaburzenia serca			kołatanie serca			zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4), arytmia (patrz punkt 4.4), w tym tachykardia komorowa, wydłużenie odstępu QT w EKG (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe			uderzenia gorąca			niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność, krwawienie z nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	wymioty, ból brzucha, nudności	zaparcie, wzdęcia, niestrawność, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania, odczucie rozdęcia brzucha, suchość w jamie ustnej, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, owrzodzenie jamy ustnej, nadmierne wydzielanie śliny			zapalenie trzustki, przebarwienia języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				nieprawidłowa czynność wątroby, żółtaczkacholestatyczna		niewydolność wątroby (niekiedy kończąca się śmiercią patrz punkt 4.4), piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki			wysypka, świąd	reakcja nadwrażliwa	DRESS	zespół Stevensa- Johnsona,

podskórnej			pokrzywka, zapalenie skóry, suchość skóry, nadmierne pocenie się	ości na światło, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)		toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej			zapalenie kości i stawów, ból mięśni, ból pleców, ból szyi			bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			bolesne oddawanie moczu, ból nerkowy			ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi			krwotok maciczny, zaburzenia jąder			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			obrzęk, osłabienie, złe samopoczucie, uczucie zmęczenia, obrzęk twarzy, ból w klatce piersiowej, gorączka, ból, obrzęk obwodowy			
Badania diagnostyczne		zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby eozynofików, zmniejszenie stężenia wodorowęgla nów we krwi, zwiększenie liczby bazofików, zwiększenie liczby monocytów, zwiększenie liczby neutrofilów	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie stężenie bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, nieprawidłowe stężenie potasu we krwi zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej,			

			zwiększenie stężenia chlorków, zwiększenie stężenia glukozy, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie hematokrytu, zwiększenie stężenia wodorowęglanów w we krwi, nieprawidłowe stężenie sodu			
Urazy i zatrucia			Powikłania po podaniu			

Działania niepożądane, których związek ze stosowaniem azytromycyny w zapobieganiu i leczeniu zakażenia prątkami z gatunku należącego do kompleksu *Mycobacterium avium* jest możliwy lub prawdopodobny, na podstawie doświadczenia z badań klinicznych i z obserwacji po wprowadzeniu azytromycyny do obrotu. Działania te od notowanych podczas stosowania azytromycyny w postaci o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu różnią się rodzajem albo częstością występowania.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt	
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, ból głowy, parestezje, zaburzenie smaku	niedoczulica
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika		głuchota	zaburzenia słuchu, szumy uszne
Zaburzenia serca			kołatanie serca
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, ból brzucha, nudności, wzdęcia, odczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, luźne stolce		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, świąd	zespół Stevensa-Johnsona, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból stawów	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu		uczucie zmęczenia	osłabienie, złe samopoczucie

podania			
----------------	--	--	--

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, fax: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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.

Leczenie

W razie przedawkowania zaleca się zastosowanie leczenia objawowego i podtrzymującego czynności życiowe, jeśli to konieczne.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy.
Kod ATC: J 01 FA 10

Mechanizm działania

Azytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym, należącym do grupy azalidów. Jej cząsteczka powstała w wyniku dodania atomu azotu do pierścienia laktonowego erytromycyny A. Mechanizm działania azytromycyny polega na zahamowaniu syntezy białka bakteryjnego na skutek wiązania z podjednostką 50 S rybosomu i zahamowaniu przemieszczania się peptydów.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Dla azytromycyny głównym parametrem zależności PK/PD, najlepiej korelującym ze skutecznością azytromycyny, jest wartość AUC/MIC.

Mechanizm powstawania oporności

Oporność bakterii Gram-dodatnich na makrolidy zazwyczaj polega na zmianie miejsca wiązania leku przeciwbakteryjnego. Oporność typu MLS (patrz poniżej), która może być konstytutywna u gronkowców lub indukowana działaniem niektórych makrolidów u gronkowców i paciorkowców, jest wywołana działaniem szeregu nabytych genów (rodziny *erm*) kodujących metylazę skierowaną na miejsca wiązania 23S rybosomalnego RNA.

Metylacja utrudnia wiązanie leku przeciwbakteryjnego do rybosomu i prowadzi do oporności krzyżowej na makrolidy (wszystkie makrolidy, gdy występuje oporność konstytutywna), linkozamidy i streptograminy typu B, ale nie streptograminy typu A. Do rzadszych mechanizmów oporności należą degradacja leku przeciwbakteryjnego poprzez dezaktywację enzymów, takich jak esteraza, oraz aktywne usuwanie antybiotyku z wnętrza bakterii.

Bakterie Gram-ujemne mogą mieć oporność naturalną na makrolidy z powodu braku zdolności makrolidu do przenikania przez zewnętrzną część błony komórkowej. Makrolidy o lepszym przenikaniu mogą wykazywać działanie na niektóre bakterie Gram-ujemne.

Bakterie Gram-ujemne mogą również wytwarzać metylazę rybosomalną lub enzymy inaktywujące makrolidy.

Wartości graniczne

Poniżej przedstawiono wartości graniczne stężeń azytromycyny, określające przedziały wrażliwości typowych patogenów bakteryjnych, wg. EUCAST (Europejski Komitet ds. Oznaczania Wrażliwości Drobnoustrojów, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Drobnoustroje	Graniczne wartości wrażliwości [mg/l]	
	Wrażliwe (mg/l)	Oporne [mg/l]
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤1	>2
<i>Streptococcus</i> spp. (grupy A, B, C, G)	≤0,25	>0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,12	>4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,25	>0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,25	>0,5

Wrażliwość

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.

Tabela wrażliwości

Gatunki zwykle wrażliwe
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Mycobacterium avium</i> ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
Gram-ujemne bakterie tlenowe
<i>Haemophilus influenzae</i> ^s
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Inne drobnoustroje
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Legionella</i> spp. ^o
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę)
<i>Staphylococcus aureus</i> (oporne na metycylinę) ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>

Drobnoustroje o oporności naturalnej
Bakterie Gram-ujemne
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

° W czasie przygotowania publikacji brakowało aktualnych danych. W literaturze podstawowej, w standardowych publikacjach i wytycznych dotyczących leczenia zakłada się występowanie wrażliwości.

¹ W niektórych badaniach współczynnik wrażliwości wynosi $\geq 10\%$.

[§] Gatunki, które wykazują pośrednią naturalną wrażliwość, w przypadku braku mechanizmów oporności nabytej.

⁺ Oporność większa niż 50% w co najmniej jednym kraju Unii Europejskiej

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność azytromycyny po podaniu doustnym wynosi około 37%. Największe stężenie w osoczu osiągane jest po 2-3 godzinach. Stężenie maksymalne ($C_{\max}$) po podaniu doustnym jednorazowej dawki 500 mg wynosiło około 0,4 $\mu\text{g/ml}$.

Dystrybucja

Po doustnym przyjęciu, azytromycyna przenika do wielu tkanek organizmu. W badaniach farmakokinetycznych wykazano, że stężenia azytromycyny w tkankach są znacząco większe (do 50-krotnie) niż w osoczu, co świadczy to o tym, że azytromycyna jest w znacznym stopniu wiązana w tkankach. Po podaniu pojedynczej dawki 500 mg stężenie w tkankach docelowych, np. w płucu, migdałku i gruczole krokowym, przekracza MIC_{90} dla prawdopodobnych patogenów.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach znaleziono duże stężenia azytromycyny w fagocytach. Zaobserwowano również, że w czasie aktywnej fagocytozy azytromycyna jest uwalniana w stężeniach wyższych niż podczas uwalniania z nieaktywnych fagocytów. W związku z tym stężenia azytromycyny zmierzone w ogniskach zapalnych podczas badań na zwierzętach, były wysokie.

Wiązanie się azytromycyny z białkami osocza jest zmienne, zależnie od stężenia w surowicy, i waha się od 12% przy stężeniu 0,5 $\mu\text{g/ml}$ do 52% przy stężeniu 0,05 $\mu\text{g/ml}$. Obliczono, że średnia objętość dystrybucji w stanie równowagi (VV_{ss}) wynosi około 31,1 l/kg.

Metabolizm i eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza jest ściśle związany z okresem półtrwania w tkankach, wynoszącym od 2 do 4 dni. Około 12% dawki po podaniu dożylnym wydalone jest w niezmienionej postaci w moczu w ciągu 3 dni. Szczególnie wysokie stężenie niezmienionej azytromycyny stwierdzono w żółci. W żółci wykryto również dziesięć metabolitów, które powstawały przez N- i O-demetylację, hydroksylację dezozaminy i pierścieni aglikonowych oraz poprzez rozszczepianie koniugatów kładynozowych. Porównanie wyników ciekłej chromatografii i analizy mikrobiologicznej wskazuje, że metabolity azytromycyny nie mają aktywności mikrobiologicznej.

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 lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego 10-80 ml/min) w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($\text{GFR} > 80$ ml/min). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek średnie wartości $C_{\max}$ i AUC_{0-120} zwiększały się odpowiednio o 61% i 35% w porównaniu do wartości prawidłowych.

Niewydolność wątroby

Nie ma dowodów na wyraźną zmianę parametrów farmakokinetycznych azytromycyny w surowicy u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. U tych pacjentów wydalanie azytromycyny z moczem wydaje się zwiększać, 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 pacjentek w podeszłym wieku maksymalne stężenia były większe (zwiększone o 30-50%), ale nie dochodziło do znaczącej kumulacji leku.

Po 5-dniowym leczeniu azytromycyną u ochotników w podeszłym wieku (>65 lat), zawsze występowały większe wartości AUC (29%), niż u młodych ochotników (<45 lat). Różnice te nie są jednak klinicznie istotne, w związku z czym nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Dzieci i 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, osiągnięte stężenia maksymalne C_{max} , wynoszące 224 µg/l u dzieci w wieku od 7,5 miesiąca do 5 lat oraz 383 µg/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 azytromycynę podawano w dawkach 40-krotnie przekraczających kliniczne dawki terapeutyczne i stwierdzono, że powodowała ona przemijającą fosfolipidozę, ale zasadniczo bez występujących w następstwie objawów toksyczności.

W badaniach elektrofizjologicznych wykazano, że azytromycyna wydłuża odstęp QT.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny działania rakotwórczego, ponieważ produkt leczniczy jest wskazany jedynie do krótkotrwałego stosowania. W innych badaniach nie obserwowano objawów wskazujących na działanie rakotwórcze.

Genotoksyczność

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

W badaniach embriotoksyczności u myszy i szczurów nie stwierdzono działania teratogennego. U szczurów podawanie azytromycyny w dawce 100 do 200 mg/kg mc. na dobę prowadziło do niewielkiego opóźnienia kostnienia u płodu oraz przybierania masy ciała u matek. W badaniach na szczurach, dotyczących okresu okołoporodowego i pourodzeniowego, obserwowano lekkie opóźnienie w rozwoju fizycznym i ruchowym w wyniku podawania azytromycyny w dawce co najmniej 50 mg/kg mc. na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Hydroksypropyloceluloza
Trisodu fosforan bezwodny

Guma ksantan
Krzemionka koloidalna bezwodna
Aromat bananowy (sacharoza, maltodekstryna, guma arabska, środek aromatyzujący)
Aromat dzikiej wiśni (sacharoza, maltodekstryna, guma arabska, środek aromatyzujący)
Aromat waniliowy (maltodekstryna, środek aromatyzujący, aromat naturalny)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Butelka z suchym proszkiem przed otwarciem: 2 lata

Gotowa zawiesina:

Butelka zawierająca 15 ml, 20 ml i 22,5 ml zawiesiny:

Sporządzoną zawiesinę należy zużyć w ciągu 5 dni. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Butelka zawierająca 30 ml i 37,5 ml zawiesiny:

Sporządzoną zawiesinę należy zużyć w ciągu 10 dni. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowań

Butelka z brązowego szkła typu III, z zakrętką z PP/PE z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci i zabezpieczeniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku.

20 mg/ml:

- 16,38 g proszku w butelce do sporządzania 20 ml zawiesiny (400 mg azytromycyny).

40 mg/ml:

- 12,6 g proszku w butelce do sporządzania 15 ml zawiesiny (600 mg azytromycyny).

- 18,9 g proszku w butelce do sporządzania 22,5 ml zawiesiny (900 mg azytromycyny)

- 25,2 g proszku w butelce do sporządzania 30 ml zawiesiny (1200 mg azytromycyny),

- 31,5 g proszku w butelce do sporządzania 37,5 ml zawiesiny (1500 mg azytromycyny).

Opakowanie zawiera 10 ml strzykawkę doustną z PE/PP z 0,25 ml podziałką i adapterem z LDPE.

Przygotowana zawiesina zawiera nadmiar 5 ml w celu zapewnienia pełnej dawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się na rynku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy unieszkodliwić w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

Jednorodna zawiesina o barwie od jasnożółtej do brązowawożółtej o charakterystycznym zapachu bananowym i wiśniowym.

Azibiot 20 mg/ ml

Przygotowanie zawiesiny:

Pojemnik z proszkiem mocno wstrząsnąć.

Używając odpowiednio skalibrowanej pipety, cylindra lub dołączonej do opakowania strzykawki dodać 11 ml oczyszczonej wody do proszku. Podczas dodawania wody butelka powinna być

przechylona, aby większość proszku nie znajdowała się na dnie butelki, co mogłoby doprowadzić do jego przyklejenia. Po dodaniu odpowiedniej ilości wody, zamknąć szczelnie butelkę, natychmiast odwrócić do góry dnem (tak żeby proszek zmieszał się z wodą), a następnie energicznie nią wstrząsnąć. Pomaga to uzyskać jednorodną zawiesinę. Sprawdzić, czy proszek jest całkowicie i równomiernie zawieszony!

W celu zapewnienia prawidłowego dawkowania butelka zawiera nadmiar zawiesiny.

Azibiot 40mg/ ml

Przygotowanie zawiesiny doustnej:

Pojemnik z proszkiem mocno wstrząsnąć.

Używając odpowiednio skalibrowanej pipety cylindra lub dołączonej do opakowania strzykawki dodać do proszku odpowiednią ilość wody zgodnie z opisem poniżej.

W celu zapewnienia prawidłowego dawkowania butelka zawiera nadmiar zawiesiny.

- Dla 15 ml zawiesiny (600 mg) dodać 9,0 ml wody
- Dla 22,5 ml zawiesiny (900 mg) dodać 12,5 ml wody
- Dla 30 ml zawiesiny (1200 mg) dodać 16 ml wody
- Dla 37,5 ml zawiesiny (1500 mg) dodać 19 ml wody

Podczas dodawania wody butelka powinna być przechylona, aby większość proszku nie znajdowała się na dnie butelki, co mogłoby doprowadzić do jego przyklejenia.

Po dodaniu odpowiedniej ilości wody, zamknąć szczelnie butelkę, natychmiast odwrócić do góry dnem (tak żeby proszek zmieszał się z wodą), a następnie energicznie nią wstrząsnąć. Pomaga to uzyskać jednorodną zawiesinę. Sprawdzić, czy proszek jest całkowicie i równomiernie zawieszony!

Przed podaniem butelkę należy otworzyć i umieścić adapter strzykawki w szyjce butelki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d. Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Azibiot, 20 mg

Pozwolenie nr 23963

Azibiot, 40 mg

Pozwolenie nr 23964

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.05.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.09.2018 r.