

Aneks III

Zmiany w odpowiednich punktach druków informacyjnych

Uwaga:

Niniejsze zmiany w odpowiednich punktach druków informacyjnych są wynikiem procedury arbitrażowej.

Druki informacyjne mogą być następnie aktualizowane przez właściwe organy państwa członkowskiego w porozumieniu z referencyjnym państwem członkowskim, w stosownych przypadkach, zgodnie z procedurami określonymi w tytule III rozdział 4 dyrektywy 2001/83/WE.

Zmiany w odpowiednich punktach druków informacyjnych

Istniejące druki informacyjne należy zmienić (odpowiednio wstawiając, zastępując lub usuwając tekst) w celu uwzględnienia poniżej podanego uzgodnionego tekstu.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Stale doustne postaci farmaceutyczne (tabletki powlekane i kapsułki twarde)
(zatwierdzone moce: 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg) oraz
tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej (zatwierdzone moce: 250 mg, 500 mg, 600 mg,
1000 mg)]**

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

[Punkt ten powinien mieć brzmienie jak wskazano poniżej. Wskazania należy wprowadzać tylko, jeśli produkt został już zatwierdzony dla danej choroby.]

Należy usunąć w całości sformułowania odnoszące się do następujących wskazań:

- *Zakażenia żołądkowo-dwunastnicze wywołane przez *Helicobacter pylori**
- *Leczenie (umiarkowanego) trądziku pospolitego*
- *Zapobieganie zaostrzeniom astmy eozynofilowej i nieeozynofilowej*

Produkt leczniczy <Nazwa własna> jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- 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, ABSSSI)
- Rumień wędrujący (wczesna miejscowa borelioza)
- Ropnie przyzębia i zapalenie przyzębia
- Zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez *Chlamydia trachomatis*
- Zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez *Neisseria gonorrhoeae*, w skojarzeniu z innym odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym (np. ceftriaksonem)
- Przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego wywołane przez *Chlamydia trachomatis*
- Wrzód miękki (weneryczny)
- Rozsiane zakażenie *Mycobacterium avium complex* (DMAC) u osób żyjących z zaawansowanym zakażeniem HIV, w skojarzeniu z etambutolem

Produkt leczniczy <Nazwa własna> jest również wskazany do stosowania w profilaktyce zakażenia *Mycobacterium avium complex* (MAC) u osób żyjących z HIV z niewystarczającą odbudową odporności.

Produkt leczniczy <Nazwa własna> jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym zaostrzeniem przewlekłego zapalenia oskrzeli lub z zapaleniem narządów miednicy mniejszej, w tym ostatnim przypadku zawsze w skojarzeniu z innym odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym (lekami przeciwbakteryjnymi) (np. metronidazolem).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

Dawkowanie

Dorośli i młodzież o masie ciała co najmniej 45 kg

Azytromycynę należy podawać jako pojedynczą dawkę dobową.

[Zalecenia dotyczące dawkowania podane w tabeli 1 powinny być zgodne z punktem 3 i punktem 4.1: tabela powinna zawierać wyłącznie informacje dotyczące dawkowania w zatwierdzonych wskazaniach; schemat 5-dniowy powinien być uwzględniony w poniższej tabeli dawkowania tylko wtedy, jeśli może być podawany z produktem, np. tabletki 250 mg lub tabletki 500 mg z linią podziału w celu przełamania tabletki na równe dawki]

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania dla dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg

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 zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli*	
Pozaszpitalne zapalenie płuc [#]	
Ostre bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich	
Ropnie przyzębia i zapalenie przyzębia	1000 mg w dniu 1, następnie 500 mg/dobę w dniach 2-10
Rumień wędrujący (wczesna miejscowa borelioza)	
Zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez <i>Chlamydia trachomatis</i>	
Zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , w skojarzeniu z innym odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym (np. ceftriaksonem)	1000 mg lub 2000 mg* jako dawka pojedyncza
Zapalenie narządów miednicy mniejszej, w skojarzeniu z innym odpowiednim lekiem (lekami) (np. metronidazolem)* ⁺	Tylko jako przejście na leczenie doustne po podaniu dożylnym, jeśli jest to wskazane klinicznie: 250 mg raz na dobę, aby zakończyć 7-dniowy cykl leczenia
Przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego wywołane przez <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dobę przez 3 kolejne dni w tygodniu przez 3 tygodnie (dawka całkowita: 4500 mg)
Wrzód miękki (weneryczny)	1000 mg jako dawka pojedyncza
Leczenie rozsianego zakażenia	<500 mg> lub <600 mg> raz na dobę

<i>Mycobacterium avium</i> complex (DMAC) u osób żyjących z zaawansowanym zakażeniem HIV (w skojarzeniu z etambutolem)	
Profilaktyka zakażeń <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) u osób żyjących z HIV z niewystarczającą odbudową odporności	<1200 mg> <i>lub</i> <1250 mg> raz na tydzień
* 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). + Azytromycyny podawanej doustnie nie należy stosować w początkowym leczeniu zapalenia narządów miednicy mniejszej (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

[jeśli produkt jest wskazany do stosowania w leczeniu zapalenia narządów miednicy mniejszej u dorosłych pacjentów]

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego <Nazwa własna> w leczeniu dorastających dziewcząt z zapaleniem narządów miednicy mniejszej.

[Jeśli produkt jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrego zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli u dorosłych pacjentów]

Stosowanie produktu leczniczego <Nazwa własna> u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu ostrych zaostrzeń przewlekłego zapalenia oskrzeli.

[Jeśli produkt jest wskazany do stosowania w leczeniu i (lub) profilaktyce zakażeń Mycobacterium avium complex]

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego <Nazwa własna> w profilaktyce lub leczeniu zakażeń Mycobacterium avium complex u dzieci i młodzieży w wieku <12 lat.

[Tabletki/kapsułki: wszystkie produkty lecznicze o którejkolwiek z tych postaci farmaceutycznych powinny zawierać następujące informacje]

Dostępne są inne postaci farmaceutyczne, które mogą być bardziej odpowiednie do leczenia pacjentów niezdolnych do połykania <tabletek/kapsulek>, a także dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 45 kg.

[Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej: wszystkie produkty lecznicze o tej postaci farmaceutycznej powinny zawierać następujące informacje]

Dostępne są inne produkty lecznicze o mocach bardziej odpowiednich do leczenia dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 45 kg.

Sposób podawania

[Odpowiednie informacje dotyczące danego produktu należy wybrać zgodnie z informacjami podanymi w punkcie 3; jeśli w tej samej ChPL uwzględniono więcej niż jedną moc i (lub) postać farmaceutyczną, w informacji należy podać zamiast postaci farmaceutycznej nazwę własną]

[Tabletki (bez linii podziału)]

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości jako pojedynczą dawkę dobową i można je przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego. Podanie bezpośrednio przed posiłkiem może zwiększyć tolerancję żołądkowo-jelitową.

[Tabletki (z linią podziału tylko w celu łatwiejszego połknięcia)]

Podanie doustne.

Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego. Podanie bezpośrednio przed posiłkiem może zwiększyć tolerancję żołądkowo-jelitową.

Tabletki należy połykać w całości lub można je podzielić w celu łatwiejszego połknięcia i przyjmować jako pojedynczą dawkę dobową.

[Tabletki (z linią podziału do dostosowania dawki)]

Podanie doustne.

Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego. Podanie bezpośrednio przed posiłkiem może zwiększyć tolerancję żołądkowo-jelitową.

Tabletki można podzielić na dwie równe połowy, co pozwala na dostosowanie dawki. Całą tabletkę lub połowę tabletki należy przyjmować jako pojedynczą dawkę dobową zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania.

[Kapsułki twarde]

Podanie doustne.

Kapsułki należy połykać w całości, jako pojedynczą dawkę dobową, co najmniej godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku.

[Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej (z danymi dotyczącymi kompatybilności i objętości)]

Podanie doustne.

Tabletkę należy rozpuścić, mieszając w wystarczającej ilości płynu (co najmniej 30 ml), takiego jak woda, sok jabłkowy lub pomarańczowy, aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny, którą należy natychmiast przyjąć. Wszelkie pozostałości zawiesiny należy ponownie rozpuścić w niewielkiej ilości wody i połknąć. Zawiesinę można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Podanie bezpośrednio przed posiłkiem może zwiększyć tolerancję żołądkowo-jelitową.

[Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej (bez danych dotyczących kompatybilności i objętości)]

Podanie doustne.

Nienaruszoną tabletkę należy rozpuścić, mieszając w szklance wody, aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny, którą należy natychmiast przyjąć. Wszelkie pozostałości zawiesiny należy ponownie rozpuścić w niewielkiej ilości wody i połknąć. Zawiesinę można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Podanie bezpośrednio przed posiłkiem może zwiększyć tolerancję żołądkowo-jelitową.

4.3 Przeciwwskazania

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

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 odstęg QT (patrz punkt 4.5)
- z zaburzeniami równowagi elektrolitowej, szczególnie w przypadku hipokaliemii i hipomagnezarii
- 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 odstęg 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.

Zakażenie 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.

<Substancje pomocnicze o znanym działaniu>

[W tym punkcie należy dodać ostrzeżenie o każdej substancji pomocniczej, która może powodować działania niepożądane, np. u pacjentów z określonymi zaburzeniami metabolizmu (np. fenyloketonurią, nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, niedoborem sacharazy/izomaltazy) lub alergiami, zgodnie z szablonem QRD. Każdy podmiot odpowiedzialny będzie musiał wymienić wszelkie istotne substancje pomocnicze i związane z nimi ostrzeżenia dla swoich postaci farmaceutycznych.]

<Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.>

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

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 2: 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 rabdomiolizy 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.
Kolchicyna (dna moczanowa)	Azytromycyna: ND Kolchicyna: ↑ 57% AUC_{0-t} ↑ 22% C_{max}	Kolchicyna jest substratem P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym.	Konieczne jest monitorowanie kliniczne podczas leczenia azytromycyną i po jego zakończeniu.
Dabigatran (doustny lek przeciwzakrzepowy)	ND Oczekiwane: ↑ 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 Oczekiwane: ↑ 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	Azytromycyna: ND Warfaryna: ND Brak zmian czasu protrombinowego w badaniu klinicznym interakcji leków, ale zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu dotyczące	Nieznany.	Podczas leczenia azytromycyną i po jego zakończeniu należy rozważyć częstsze monitorowanie czasu protrombinowego.

pojedyncza.	nasilonego działania przeciwzakrzepowego doustnych leków przeciwzakrzepowych typu kumaryny po jednoczesnym podaniu z azytromycyną.		
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

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

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 badaniach płodności przeprowadzonych na szczurach odnotowano obniżony wskaźnik ciąż po podaniu azytromycyny. Znaczenie tego odkrycia dla ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

<Nazwa własna> 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

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

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.

[informacje na temat działań niepożądanych związanych z leczeniem i (lub) profilaktyką zakażeń MAC należy zamieszczać tylko, jeśli produkt jest wskazany do takiego leczenia]

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 3: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zakażenie <i>Candida</i> 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 eozynofili Zwiększenie liczby bazofili Zwiększenie liczby monocytów Zwiększenie liczby neutrofilów	Leukopenia Neutropenia Eozynofilia Zwiększenie liczby płytek Zmniejszenie hematokrytu		Małopłytkowość Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego			Obrzęk naczyń naczynioruchowy Nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)		Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zmniejszenie apetytu ^{#2}		
Zaburzenia psychiczne			Nerwowość Bezsenna	Pobudzenie	Lęk Majaczenie Omamy Agresja
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	Zawroty głowy ^{#2} Zaburzenia smaku ^{#2} Paraestezje ^{#2} Senność		Miastenia (patrz punkt 4.4) Drgawki Utrata węchu Utrata smaku Niedoczulica ^{#3} Nadmierna aktywność psychoruchowa Zaburzenia węchu Omdlenie
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia ^{#2}		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zaburzenia ucha		Głuchota ^{#2} Niedosłuch ^{#3}

			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego		Szumy uszne ^{#3}
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 tętnnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność Zaburzenia oddechowe Krwawienie z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Dyskomfort w jamie brzuszej*	Wymioty Ból brzucha ^{#1} Nudności ^{#1}	Zapalenie błony śluzowej żołądka Zaparcia Niestrawność Dysfagia Rozdęcie brzucha Suchość błony śluzowej jamy ustnej Owrzodzenie jamy ustnej Nadmierne wydzielanie śliny Odbijanie się Wzdęcia ^{#1}		Zapalenie trzustki Rzekomobło- niaste zapalenie jelit (patrz punkt 4.4); Przebarwienie języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie wątroby* Zwiększenie aktywności aminotransfe- razy	Nieprawidłowa czynność wątroby Żółtaczka cholestatyczna	Niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4)

			asparaginian owej Zwiększenie aktywności aminotransfe razy alaninowej Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi		Piorunujące zapalenie wątroby Martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka ^{#2} Świąd ^{#2} Pokrzywka Zapalenie skóry Suchość skóry Nadpotliwość	Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojo wymi (DRESS) Reakcja nadwrażliwość i na światło ^{#3}	Toksyczna nekroliza naskórka Zespół Stevensa- Johnsona ^{#3} Rumień wielopostaci owy
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej			Choroba zwyrodnieni owa stawów Ból mięśni Ból pleców Ból szyi		Artralgia ^{#2}
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Dysuria Ból nerek Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi		Ostre uszkodzenie nerek Cewkowo- śródmiąższo we zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi			Krwawienie międzymiesi ączkowe Zaburzenia jąder		
Zaburzenia ogólne i stany			Obrzęk Astenia		

w miejscu podania			Złe samopoczucie Zmęczenie ^{#2} Obrzęk twarzy Ból w klatce piersiowej Gorączka Ból Obrzęk obwodowy		
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi	Nieprawidłowe stężenie potasu we krwi Zwiększenie stężenia chlorków we krwi Zwiększenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie stężenia wodorowęglanów we krwi Nieprawidłowe stężenie sodu we krwi		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Powikłania pozabiegowe		

* Te działania niepożądane obserwowano tylko podczas podawania azytromycyny w profilaktyce i (lub) leczeniu MAC

#1 W MAC częstość występowania tych działań niepożądanych to bardzo często (>1/10).

#2 W MAC częstość występowania tych działań niepożądanych to często (>1/100 do <1/10).

#3 W MAC częstość występowania tych działań niepożądanych to niezbyt często (>1/1 000 do <1/100).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

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

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy

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). Metylasy 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

Częstość występowania oporności nabytej może różnić się geograficznie i w czasie dla wybranych gatunków, a lokalne informacje na temat oporności są pożądane, szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć porady eksperta, gdy lokalna częstość występowania

oporności jest taka, że użyteczność danego leku w przynajmniej niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwa. Szczególnie w przypadku ciężkich zakażeń lub niepowodzenia terapeutycznego należy przeprowadzić diagnostykę mikrobiologiczną z identyfikacją patogenu i określeniem jego wrażliwości na azytromycynę.

[W poniższej tabeli należy wymienić tylko gatunki istotne dla zatwierdzonych wskazań, np. *Borrelia burgdorferi* powinna być uwzględniona tylko wtedy, jeśli produkt leczniczy jest wskazany w leczeniu wczesnej boreliozy]

Tabela 4: Częstość występowania oporności nabytej

Zwykłe wrażliwe gatunki
Gram-dodatnie mikroorganizmy tlenowe
<i>Mycobacterium avium complex</i> ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Gram-ujemne mikroorganizmy tlenowe
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikroorganizmy beztlenowe
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
Inne mikroorganizmy
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (poprzednio <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
<i>Prevotella intermedia</i>
Gatunki, dla których nabyta oporność może stanowić problem
Gram-dodatnie mikroorganizmy tlenowe
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
Paciorkowce zieleniejące
Gram-ujemne mikroorganizmy tlenowe
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Mikroorganizmy beztlenowe

<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Drobnoustroje odporne z natury
Gram-ujemne mikroorganizmy tlenowe
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Mikroorganizmy beztlenowe
<i>Bacteroides</i> spp.

^oW 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

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

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

Tabela 5: 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,	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

250 mg w dniach 2-5), kapsułka		
-----------------------------------	--	--

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 glikoproteina, 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.

Liniowość lub nieliniowość

Po doustnym podaniu produktu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu wykazano proporcjonalność dawki w odniesieniu do AUC_{0-24} 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 AUC_{0-120} zwiększyły się odpowiednio o 5,1% i 4,2% w porównaniu z osobami z $GFR >80$ ml/min). Średnie C_{max} i AUC_{0-120} zwiększyły się odpowiednio o 61% i 35% u osób z $GFR <10$ ml 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 $AUC_{0-\infty}$ 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, AUC_{0-24} w dniach 1 i 5 wynosiło odpowiednio 3,0 i 2,7 $\mu g \cdot h/ml$. W dniu 5 zaobserwowano o 29% większe AUC_{0-24} , 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 AUC_{0-24} wynosiły odpowiednio 3,1 $\mu g \cdot h/ml$ i 1,8 $\mu g \cdot h/ml$. Średnia wartość C_{max} wynosiła 0,38 $\mu g/ml$, a odpowiadająca jej średnia wartość T_{max} wynosiła 2,4 godziny u dzieci w wieku od 6 do 15 lat oraz 0,22 $\mu g/ml$ i 1,9 godziny u dzieci w wieku od 1 do 5 lat. Średnie wartości C_{max} i AUC_{0-24} 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 AUC_{0-24} dla 7 dzieci w wieku od 2 do 4 lat wynosiła 2,90 $\mu g \cdot h/ml$, podczas gdy dla 8 dzieci w wieku od 5 do 10 lat wartość ta wynosiła 2,08 $\mu g \cdot h/ml$. Niska wartość AUC_{0-24} wynosząca 0,74 $\mu g \cdot h/ml$ 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

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

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).

ULOTKA DLA PACJENTA

Stale doustne postaci farmaceutyczne (tabletki powlekane i kapsułki twarde) (zatwierdzone moce: 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg) i tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej (zatwierdzone moce: 250 mg, 500 mg, 600 mg, 1000 mg)

1. Co to jest lek <nazwa własna> i w jakim celu się go stosuje

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

Lek <nazwa własna> zawiera substancję czynną azytromycyna. Azytromycyna jest antybiotykiem należącym do grupy antybiotyków znanych jako makrolidy, które blokują wzrost wrażliwych bakterii.

Lek <nazwa własna> przyjmuje się w leczeniu następujących zakażeń:

Dorośli i młodzież o masie ciała 45 kg i więcej

- zakażenia migdałków (zapalenie migdałków) lub gardła (zapalenie gardła) wywołane przez bakterie paciorkowca
- zakażenia bakteryjne zatok (zapalenie zatok)
- zakażenia bakteryjne ucha środkowego (zapalenie ucha środkowego)
- zapalenie płuc (pozaszpitalne zapalenie płuc, nienabyte w szpitalu)
- zakażenia bakteryjne skóry i tkanek podskórnych
- wczesna miejscowa borelioza (rumień wędrujący, spowodowany głównie ugryzieniem kleszcza)
- zakażenia bakteryjne dziąseł (zapalenie przyzębia) lub ropień dziąseł (ropień przyzębia)
- zakażenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez bakterie *Chlamydia trachomatis*
- zakażenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez bakterie *Neisseria gonorrhoeae*. Lek <nazwa własna> należy stosować w skojarzeniu z innym antybiotykiem, dobranym przez lekarza lub farmaceutę.
- przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego wywołane przez bakterie *Chlamydia trachomatis*
- zakażenia bakteryjne narządów płciowych z bolesnymi owrzodzeniami (wrzód miękkiej (weneryczny))
- zakażenia wywołane przez bakterie *Mycobacterium avium* complex (MAC) u osób z zaawansowanym zakażeniem HIV. Lek <nazwa własna> należy stosować w skojarzeniu z innym antybiotykiem o nazwie etambutol.

Lek <nazwa własna> przyjmuje się również w profilaktyce zakażenia wywołanego przez bakterie *Mycobacterium avium* complex (MAC) u osób żyjących z zakażeniem HIV.

Dorośli:

- zakażenia bakteryjne u pacjentów z długotrwałym zapaleniem płuc (przewlekłe zapalenie oskrzeli)
- zakażenie bakteryjne macicy, jajowodów i jajników (zapalenie narządów miednicy mniejszej), zawsze w skojarzeniu z innym antybiotykiem (antybiotykami), dobranym przez lekarza lub farmaceutę.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa własna>

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

Kiedy nie przyjmować leku <nazwa własna>

- jeśli pacjent ma uczulenie na azytromycynę, erytromycynę, jakikolwiek antybiotyk makrolidowy lub ketolidowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku <Nazwa własna> należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli u pacjenta występuje lub występował którykolwiek z poniższych stanów:

- choroby serca (np. zaburzenia rytmu serca lub niewydolność serca) lub niskie stężenie potasu lub magnezu we krwi: choroby te mogą przyczynić się do wystąpienia poważnych działań niepożądanych azytromycyny związanych z sercem

- choroby wątroby: może być konieczne monitorowanie czynności wątroby lub przerwanie leczenia przez lekarza
- ciężka biegunka po podaniu innych antybiotyków
- miejscowe osłabienie mięśni (miastenia), ponieważ objawy tej choroby mogą się nasilić podczas leczenia
- lub jeśli pacjent przyjmuje pochodne sporyszu, takie jak ergotamina (stosowana w leczeniu migreny), ponieważ tych leków nie należy przyjmować razem z lekiem <Nazwa własna>.

Należy przerwać przyjmowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem (patrz także „Poważne działania niepożądane” w punkcie 4):

- jeśli pacjent odczuwa, że występuje u niego reakcja alergiczna (np. trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy lub gardła, wysypka, pęcherze).
- jeśli pacjent zauważy którykolwiek z objawów opisanych w punkcie 4 związanych z poważnymi reakcjami skórными, w tym zespołem Stevensa-Johnsona, toksyczną nekrolizą naskórka, reakcją polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) oraz ostrą uogólnioną osutką krostkową (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), które zgłaszano w związku z leczeniem azytromycyną.
- jeśli pacjent odczuwa nieprawidłowe bicie serca lub kołatanie serca, zawroty głowy lub występuje u niego omdlenie podczas przyjmowania leku <Nazwa własna>.
- jeśli u pacjenta wystąpią objawy choroby wątroby (np. ciemne zabarwienie moczu, utrata apetytu lub zażółcenie skóry lub białkówki oczu).
- jeśli u pacjenta wystąpi ciężka biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia. Nie należy przyjmować żadnych leków w celu leczenia biegunki bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. Jeśli biegunka nie ustąpi lub wystąpi ponownie w ciągu pierwszych tygodni po zakończeniu leczenia, należy również poinformować o tym lekarza.

Nadkażenie

Lekarz może obserwować pacjenta pod kątem objawów dodatkowych zakażeń bakteryjnych lub grzybiczych, których nie można leczyć lekiem <nazwa własna> (nadkażenie).

Zakażenia przenoszone drogą płciową

Lekarz może wykonać badanie w kierunku kiły i wykluczyć potencjalne zakażenie kiłą, chorobą przenoszoną drogą płciową, która w przeciwnym razie może postępować niewykryta i być rozpoznana z opóźnieniem. Ponadto w każdym przypadku zakażenia bakteryjnego przenoszonego drogą płciową lekarz rozpocznie laboratoryjne badania kontrolne w celu sprawdzania skuteczności leczenia.

Dzieci i młodzież

Ten produkt leczniczy nie jest zalecany, jeśli:

- *[jeśli produkt jest wskazany w leczeniu zapalenia narządów miednicy mniejszej u dorosłych]* pacjent jest w wieku poniżej 18 lat i zdiagnozowano u niego zapalenie narządów miednicy mniejszej
- *[jeśli wskazany do stosowania w profilaktyce lub leczeniu zakażeń MAC]* pacjent jest w wieku poniżej 12 lat i jest zakażony lub narażony na ryzyko zakażenia drobnoustrojami należącymi do *Mycobacterium avium* complex, które zazwyczaj występują u osób żyjących z HIV, które mają niski poziom odporności, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego leku nie było badane w tych przypadkach.

Jeśli masa ciała pacjenta wynosi mniej niż 45 kg, istnieją inne produkty lecznicze zawierające azytromycynę, które mogą być bardziej wygodne do przyjmowania przez pacjenta.

Lek <Nazwa własna> a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Przyjmowanie leku <Nazwa własna> jednocześnie z niektórymi innymi lekami może powodować działania niepożądane. Z tego powodu szczególnie ważne jest, aby poinformować lekarza, jeśli pacjent stosuje którykolwiek z poniższych leków:

- atorwastatyna i inne leki z grupy statyn (stosowane do obniżania stężenia cholesterolu we krwi i zapobiegania chorobom serca, w tym zawałom serca i udarom mózgu)
- cyklosporyna (stosowana do zapobiegania odrzuceniu przeszczepów narządów przez organizm)
- kolchicina (stosowana w leczeniu dny moczanowej i rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej)
- dabigatran (stosowany do zapobiegania i w leczeniu tworzenia się skrzepów krwi (lek przeciwzakrzepowy))
- digoksyna (stosowana w leczeniu chorób serca)
- warfaryna lub podobne leki rozrzedzające krew (leki przeciwzakrzepowe)
- leki, które mogą powodować wydłużenie czasu skurczu i rozkurczu mięśnia sercowego (wydłużenie odstępu QT), takie jak poniższe:
 - chinidyna, prokainamid, dofetylid, amiodaron i sotalol (stosowane w leczeniu nieregularnego bicia serca, w tym zbyt szybkiego lub zbyt wolnego bicia serca - zaburzeń rytmu serca)
 - pimozyd (stosowany w leczeniu chorób psychicznych)
 - citalopram (stosowany w leczeniu depresji)
 - moksyflokscyna i lewofloksacyna (antybiotyki)
 - cyzapryd (stosowany w leczeniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych)
 - hydroksychlorochina lub chlorochina (stosowane w leczeniu chorób autoimmunologicznych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów, lub w leczeniu malarii lub zapobieganiu jej)

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Lekarz podejmie decyzję, czy pacjentka powinna przyjmować ten lek w czasie ciąży, dopiero po upewnieniu się, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

<Nazwa własna> przenika do mleka ludzkiego. Lekarz podejmie zatem decyzję, czy pacjentka powinna przerwać karmienie piersią, czy powinna unikać leczenia lekiem <Nazwa własna>, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla pacjentki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

<Nazwa własna> wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Istnieją zgłoszenia, że lek <Nazwa własna> powoduje zawroty głowy, senność i napady padaczkowe, a także problemy ze wzrokiem i słuchem u niektórych osób. Te możliwe działania niepożądane mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

<Lek <Nazwa własna> zawiera {nazwa substancji pomocniczej}>

[W tym punkcie należy dodać ostrzeżenie o każdej substancji pomocniczej, która może powodować działania niepożądane, np. u pacjentów z określonymi zaburzeniami metabolizmu (np. fenyloketonurią, nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, niedoborem sacharazy/izomaltazy) lub alergiami, zgodnie z szablonem QRD. Każdy podmiot odpowiedzialny będzie musiał wymienić wszelkie istotne substancje pomocnicze i związane z nimi ostrzeżenia dla swoich postaci farmaceutycznych.]

3. Jak przyjmować lek <nazwa własna>

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ilość leku <Nazwa własna>, którą należy przyjmować każdego dnia, zależy od zakażenia bakteryjnego, na które pacjent jest leczony, oraz od konkretnego cyklu leczenia zaleconego przez lekarza lub farmaceutę.

[Zalecenia dotyczące dawkowania podane w tabeli poniżej powinny być zgodne ze wskazaniami w punkcie 1; schemat 5-dniowy powinien być uwzględniony tylko wtedy, jeśli może być podawany z produktem, np. tabletki 250 mg lub tabletki 500 mg z linią podziału w celu przełamania tabletki na równe dawki]

Dorośli i młodzież o masie ciała co najmniej 45 kg

Zakażenie	Cykl leczenia azytromycyną
zakażenia migdałków (zapalenie migdałków) lub gardła (zapalenie gardła) wywołane przez bakterie paciorkowca	Dostępny jest 3-dniowy lub 5-dniowy cykl leczenia w tych zakażeniach, a ilość leku <Nazwa własna> do przyjmowania każdego dnia opisano poniżej dla tych cykli leczenia. <i>3-dniowy cykl leczenia</i> 500 mg przyjmowane raz na dobę przez 3 dni. <i>5-dniowy cykl leczenia</i> 500 mg przyjmowane pierwszego dnia leczenia, a następnie 250 mg przyjmowane raz na dobę przez kolejne 4 dni.
zakażenia bakteryjne zatok (zapalenie zatok)	
zakażenia bakteryjne ucha środkowego (zapalenie ucha środkowego)	
zakażenia bakteryjne u pacjentów z długotrwałym zapaleniem płuc (przewlekłe zapalenie oskrzeli)*	
zapalenie płuc (pozaszpitalne zapalenie płuc, nienabyte w szpitalu) [#]	
zakażenia bakteryjne skóry i tkanek podskórnych	
zakażenia bakteryjne dziąseł (zapalenie przyzębia) lub ropień dziąseł (ropień przyzębia)	
wczesna miejscowa borelioza (rumień wędrujący, spowodowany głównie ugryzieniem kleszcza)	1000 mg przyjmowane pierwszego dnia leczenia, a następnie 500 mg przyjmowane raz na dobę przez kolejne 9 dni.
zakażenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez bakterie <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg przyjmowane jako dawka pojedyncza

zakażenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez bakterie <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . Lek <nazwa własna> należy stosować w skojarzeniu z innym antybiotykiem, dobranym przez lekarza lub farmaceutę.	1000 mg lub 2000 mg* przyjmowane jako dawka pojedyncza
zakażenie bakteryjne macicy, jajowodów i jajników (zapalenie narządów miednicy mniejszej). <Nazwa własna> należy stosować w skojarzeniu z innym antybiotykiem, dobranym przez lekarza lub farmaceutę* [#]	Tylko w przypadku rozpoczęcia leczenia azytromycyną podawaną dożylnie: 250 mg raz na dobę, aby zakończyć 7-dniowy cykl leczenia
przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego wywołane przez bakterie <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dobę przyjmowane przez 3 kolejne dni w tygodniu przez łącznie 3 tygodnie
zakażenia bakteryjne narządów płciowych z bolesnymi owrzodzeniami (wrzód miękkie (weneryczny))	1000 mg przyjmowane jako dawka pojedyncza
zakażenia wywołane przez bakterie <i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC) u osób z zaawansowanym zakażeniem HIV. Lek <nazwa własna> należy stosować w skojarzeniu z innym antybiotykiem o nazwie etambutol.	<500 mg> lub <600 mg> raz na dobę
profilaktyka zakażeń wywołanych przez bakterie <i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC) u osób żyjących z zakażeniem HIV	<1200 mg> lub <1250 mg> raz na tydzień
*tylko dla dorosłych pacjentów [#] u dorosłych pacjentów leczenie doustne może nastąpić po wstępnym leczeniu dożylnym	

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Jeśli masa ciała pacjenta jest mniejsza niż 45 kg <lub pacjent nie jest w stanie połknąć tego produktu leczniczego>, należy zapytać lekarza lub farmaceutę, ponieważ dostępne są również inne produkty lecznicze zawierające azytromycynę, które mogą być bardziej odpowiednie dla pacjenta.

Sposób podawania

[należy wybrać odpowiednie informacje dotyczące danego produktu]

[Tabletki (bez linii podziału)]

Podanie doustne.

Lek <nazwa własna> należy przyjmować doustnie jako pojedynczą dawkę dobową. Tabletki należy połykać w całości, popijając niewielką ilością wody, z posiłkiem lub niezależnie od niego. Przyjmowanie tego leku tuż przed posiłkiem może złagodzić jego działanie na żołądek.

[Tabletki (z linią podziału tylko w celu łatwiejszego połknięcia)]

Podanie doustne.

Lek <nazwa własna> należy przyjmować doustnie jako pojedynczą dawkę dobową. Linia podziału na tabletkach jest przeznaczona tylko dla ułatwienia przełamania tabletki, jeśli pacjent ma trudności z połknięciem jej w całości. Połowy tabletki należy przyjmować natychmiast po sobie.

Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego. Przyjmowanie tego leku tuż przed posiłkiem może złagodzić jego działanie na żołądek.

[Tabletki (z linią podziału do dostosowania dawki)]

Podanie doustne.

Lek <nazwa własna> należy przyjmować doustnie jako pojedynczą dawkę dobową. Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego. Przyjmowanie tego leku tuż przed posiłkiem może złagodzić jego działanie na żołądek.

Tabletki można podzielić na dwie równe połowy, co pozwala na dostosowanie dawki zgodnie z zaleceniem lekarza lub farmaceuty.

[Kapsułki twarde]

Podanie doustne.

Lek <nazwa własna> należy przyjmować doustnie jako pojedynczą dawkę dobową. Kapsułki należy połykać w całości, popijając niewielką ilością wody. Kapsułki należy przyjmować co najmniej godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku.

[Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej (z danymi dotyczącymi kompatybilności i objętości)]

Podanie doustne po sporządzeniu zawiesiny.

Produkt leczniczy należy przyjmować doustnie jako pojedynczą dawkę dobową. Rozpuścić nienaruszoną tabletkę w szklance, dodając odpowiednią ilość (co najmniej 30 ml) czystej wody pitnej lub soku pomarańczowego lub jabłkowego bezpośrednio przed podaniem. Dobrze wymieszać, aż tabletkę rozpuści się prawidłowo, a następnie połknąć. Jeśli część zawiesiny pozostanie w szklance, dodać niewielką ilość wody, zamieszać szklanką, a następnie połknąć pozostałą zawiesinę.

Zawiesinę można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Przyjmowanie tego leku tuż przed posiłkiem może złagodzić jego działanie na żołądek.

[Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej (bez danych dotyczących kompatybilności i objętości)]

Podanie doustne po sporządzeniu zawiesiny.

Ten produkt leczniczy należy przyjmować doustnie jako pojedynczą dawkę dobową. Rozpuścić nienaruszoną tabletkę w szklance czystej wody pitnej bezpośrednio przed podaniem. Dobrze wymieszać, aż tabletkę rozpuści się prawidłowo, a następnie połknąć. Jeśli część zawiesiny pozostanie w szklance, dodać niewielką ilość wody, zamieszać szklanką, a następnie połknąć pozostałą zawiesinę. Zawiesinę można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Przyjmowanie tego leku tuż przed posiłkiem może złagodzić jego działanie na żołądek.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku <Nazwa własna>

Jeśli pacjent przyjmie większą niż zalecana dawkę leku <Nazwa własna>, może źle się poczuć. Typowe objawy przedawkowania to wymioty, biegunka, bóle brzucha i nudności. Należy natychmiast powiadomić lekarza lub skontaktować się z najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym.

Pominięcie przyjęcia leku <Nazwa własna>

Jeśli pacjent pominie przyjęcie leku <Nazwa własna>, należy przyjąć go tak szybko, jak to możliwe, o ile jest to co najmniej 12 godzin przed planowanym przyjęciem kolejnej dawki. Jeśli do przyjęcia kolejnej

dawki pozostało mniej niż 12 godzin, należy pominąć pominiętą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki leku.

Przerwanie przyjmowania leku <Nazwa własna>

Jeśli pacjent zbyt szybko przerwie przyjmowanie leku <Nazwa własna>, zakażenie może powrócić. Lek <Nazwa własna> należy przyjmować przez cały okres leczenia, nawet jeśli pacjent poczuje się lepiej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poważne działania niepożądane

Należy przerwać stosowanie leku <Nazwa własna> i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

- nagły świszczący oddech, trudności w oddychaniu, obrzęk powiek, twarzy lub warg, wysypka lub świąd, zwłaszcza całego ciała (*reakcja anafilaktyczna*, częstość nieznana)
- szybkie lub nieregularne bicie serca (*zaburzenia rytmu serca lub częstoskurcz typu torsades de pointes*, częstość nieznana)
- ciemny mocz, utrata apetytu lub zażółcenie skóry lub białkówki oczu, które są objawami zaburzeń wątroby (*niewydolność wątroby lub martwica wątroby* (częstość nieznana), *zapalenie wątroby** (niezbyt często: mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób))
- ciężka biegunka ze skurczami brzucha, krwawymi stolcami i (lub) gorączką może oznaczać zakażenie jelita grubego (*zapalenie jelita grubego związane z antybiotykami*, częstość nieznana). Nie należy przyjmować leków przeciw biegunce, które hamują ruchy jelit (*leki antyperystaltyczne*).
- zaczerwienione płaskie, tarczowate lub okrągłe plamy na tułowie, często z położonymi w ich środku pęcherzami, łuszczenie się skóry, owrzodzenie w jamie ustnej, gardle, nosie, na narządach płciowych i w obrębie oczu. Te poważne wysypki skórne mogą być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi (*zespół Stevensa-Johnsona*[#] lub *toksyczna nekroliza naskórka*, częstość nieznana).
- rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne (*zespół DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek*, rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób)).
- czerwona, łuszcząca się, rozległa wysypka z guzkami pod skórą oraz pęcherzami z towarzyszącą gorączką. Objawy zwykle pojawiają się w momencie rozpoczęcia leczenia (*ostra uogólniona osutka krostkowa*, rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób)).

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)

- biegunka
- dyskomfort w jamie brzusznej*

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób)

- ból głowy
- wymioty, ból brzucha[#], mdłości (*nudności*)[#]
- zmiany w wynikach badań krwi (*zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby eozynofili, zwiększenie liczby bazofilów, zwiększenie liczby monocytów, zwiększenie liczby neutrofili, zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi*)

Niezbyt często (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób)

- pleśniawki (*kandydoza*) - zakażenie grzybicze jamy ustnej i pochwy, inne zakażenia grzybicze

- zapalenie płuc, zakażenie bakteryjne gardła, zapalenie przewodu pokarmowego, zaburzenia oddechowe, zapalenie błony śluzowej wewnątrz nosa, zakażenie pochwy
- zmiany liczby białych krwinek (*leukopenia, neutropenia, eozynofilia*)
- zwiększenie liczby płytek krwi
- zmniejszenie proporcji wszystkich komórek krwi w całkowitej objętości krwi (*zmniejszenie hematokrytu*)
- reakcje alergiczne, obrzęk dłoni, stóp i twarzy (*obrzęk naczynioruchowy*)
- brak apetytu[#]
- nerwowość, trudności ze snem (*bezsenność*)
- zawroty głowy[#], uczucie senności (*senność*), zmiany w odczuwaniu smaku (*dysgeuzja*)[#], uczucie kłucia i mrowienia lub drętwienia (*parestezja*)[#]
- zaburzenia widzenia[#]
- zaburzenia ucha
- uczucie wirowania (*zawroty głowy pochodzenia błędnikowego*)
- odczuwanie bicia serca (*kołatanie serca*)
- uderzenia gorąca
- nagły świszczący oddech, krwawienie z nosa
- zaparcia, wiatry[#], zaburzenia trawienia (*niestrawność*), zapalenie błony śluzowej żołądka, trudności w połykaniu (*dysfagia*), obrzęk brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej, odbijanie się, owrzodzenie jamy ustnej, zwiększone wydzielanie śliny
- wysypka[#], świąd[#], pokrzywka, zapalenie skóry, suchość skóry, nadmierne pocenie się (*nadpotliwość*)
- obrzęk i ból stawów (*choroba zwyrodnieniowa stawów*), ból mięśni, ból pleców, ból szyi
- bolesne oddawanie moczu (*dysuria*), ból nerek
- krwawienia miesięczkowe w nieregularnych odstępach czasu (*krwotok maciczny*), zaburzenia jąder
- obrzęk spowodowany zatrzymaniem płynów, zwłaszcza twarzy, kostek i stóp (*obrzęk, obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy*)
- osłabienie, zmęczenie[#], ogólne złe samopoczucie, gorączka
- ból w klatce piersiowej, ból
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (np. krwi lub wątroby)
- powikłania pozabiegowe

Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób)

- uczucie rozdrażnienia
- choroby wątroby, zażółcenie skóry lub oczu
- zwiększona wrażliwość na światło słoneczne[#]

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek z powodu zwiększonego rozpadu komórek, co może powodować zmęczenie i błąd skóry (*niedokrwistość hemolityczna*)
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co może prowadzić do krwawienia i siniaków (*małopłytkowość*)
- uczucie gniewu, agresji, uczucie strachu i niepokoju (*lęk*), ostry stan splątania (*majaczenie*),
- omamy
- omdlenie
- drgawki (*napady padaczkowe*)
- zmniejszenie czucia dotyku, bólu i temperatury (*niedoczulica*)[#]
- nadmierna aktywność
- zmiana zmysłu węchu (*anosmia, parosmia*)
- całkowita utrata zmysłu smaku (*ageuzja*)
- osłabienie mięśni (*miastenia*)
- nieprawidłowy zapis elektrokardiograficzny (EKG) serca (*wydłużenie odstępu QT*)
- głuchota[#], osłabienie słuchu[#] lub dzwonienie w uszach (*szumy uszne*)[#]
- niskie ciśnienie tętnicze

- zapalenie trzustki powodujące silny ból brzucha i pleców (*zapalenie trzustki*)
- zmiana koloru języka
- ból stawów (*artralgia*)[#]
- zapalenie nerek (*śródmieższowe zapalenie nerek*) i niewydolność nerek

[informacje na temat działań niepożądanych związanych z leczeniem i (lub) profilaktyką zakażeń MAC należy zamieszczać tylko, jeśli produkt jest wskazany do takiego leczenia]

* Te działania niepożądane obserwowano tylko podczas podawania azytromycyny w profilaktyce i (lub) leczeniu zakażeń *Mycobacterium avium* complex u osób żyjących z HIV z niewystarczającą odbudową układu odpornościowego.

Te działania niepożądane występowały częściej podczas podawania azytromycyny w profilaktyce i (lub) leczeniu zakażeń *Mycobacterium avium* complex u osób żyjących z HIV z niewystarczającą odbudową układu odpornościowego.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Płynne doustne postaci farmaceutyczne (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej (w butelce) (zatwierdzone moce: 20 mg/ml, 40 mg/ml) lub (w saszetce) (zatwierdzone moce: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1000 mg) lub (granulat do sporządzania zawiesiny doustnej w butelce) zatwierdzona moc: 40 mg/ml)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

[Punkt ten powinien mieć brzmienie jak wskazano poniżej. Wskazania należy wprowadzać tylko, jeśli produkt został już zatwierdzony dla danej choroby]

Należy usunąć sformułowanie odnoszące się do następujących wskazań:

- Zakażenia żołądkowo-dwunastnicze wywołane przez *Helicobacter pylori*
- Leczenie (umiarkowanego) trądziku pospolitego
- Zapobieganie zaostrzeniom astmy eozynofilowej i nieeozynofilowej

Produkt leczniczy <Nazwa własna> 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, ABSSSI)
- Rumień wędrujący (wczesna miejscowa borelioza)
- Ropnie przyzębia i zapalenie przyzębia

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*
- Zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez *Neisseria gonorrhoeae*, w skojarzeniu z innym odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym (np. ceftriaksonem)
- Przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego wywołane przez *Chlamydia trachomatis*
- Wrzód miękki (weneryczny)
- Rozsiane zakażenie *Mycobacterium avium* complex (DMAC) u osób żyjących z zaawansowanym zakażeniem HIV, w skojarzeniu z etambutolem
- Profilaktyka zakażenia *Mycobacterium avium* complex (MAC) u osób żyjących z HIV z niewystarczającą odbudową odporności.
- Dorośli pacjenci z ostrym zaostrzeniem przewlekłego zapalenia oskrzeli lub z zapaleniem narządów miednicy mniejszej, w tym ostatnim przypadku zawsze w skojarzeniu z innym odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym (lekami przeciwbakteryjnymi) (np. metronidazolem).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

Dawkowanie

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

[Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w butelkach, 20 mg/ml i 40 mg/ml, i granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 40 mg/ml, poniższa tabela powinna zawierać wyłącznie informacje dotyczące dawkowania w zatwierdzonych wskazaniach zgodnie z punktem 4.1]

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 Pozaszpitalne zapalenie płuc Ostre bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich Ropnie przyzębia i zapalenie przyzębia	10 mg/kg/dobę przez 3 dni lub 10 mg/kg w dniu 1, następnie 5 mg/kg/dobę w dniach 2-5
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
Rumień wędrujący (wczesna miejscowa borelioza)	20 mg/kg raz na dobę pierwszego dnia, następnie dawka pojedyncza 10 mg/kg/dobę w dniach 2-10
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 oraz w przypadku rumienia wędrującego (wczesna miejscowa borelioza). 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; schemat 10-dniowy, dni 2-10 w rumieniu wędrującym)	12 mg/kg (schemat 5-dniowy w paciorkowcowym zapaleniu migdałków i gardła)	20 mg/kg (schemat 3-dniowy w paciorkowcowym zapaleniu migdałków i gardła lub schemat 10-dniowy, dzień 1 w rumieniu wędrującym)	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.

[Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w butelkach, 20 mg/ml; dla dozownika z podziałką co 0,5 ml]

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

[Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w butelkach, 40 mg/ml; dla dozownika z podziałką co 0,25 ml]

Tabela 3: 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

[Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w butelkach, 20 mg/ml i 40 mg/ml, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 40 mg/ml]

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 4).

Tabela 4: Zalecenia dotyczące dawkowania dla dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg i niezdolnych do połykania 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	
Ropnie przyzębia i zapalenie przyzębia	
Rumień wędrujący (wczesna miejscowa borelioza)	1000 mg w dniu 1, następnie 500 mg/dobę w dniach 2-10
Zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg jako dawka pojedyncza
Zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , w skojarzeniu z innym odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym (np. ceftriaksonem)	1000 mg lub 2000 mg* jako dawka pojedyncza
Przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego wywołane przez <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dobę przez 3 kolejne dni w tygodniu przez 3 tygodnie (dawka całkowita: 4500 mg)
Wrzód miękki (weneryczny)	1000 mg jako dawka pojedyncza
Leczenie rozsianego zakażenia <i>Mycobacterium avium</i> complex (DMAC) u osób żyjących z zaawansowanym zakażeniem HIV (w skojarzeniu z etambutolem)	600 mg raz na dobę
Profilaktyka zakażeń <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) u osób żyjących z HIV z niewystarczającą odbudową odporności	1200 mg raz na tydzień
Zapalenie narządów miednicy mniejszej, w skojarzeniu z innym odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym (lekami przeciwbakteryjnymi) (np. metronidazolem)* ⁺	Tylko jako przejście na leczenie doustne po podaniu dożylnym, jeśli jest to wskazane klinicznie: 250 mg raz na dobę, aby zakończyć 7-dniowy cykl leczenia
* 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). ⁺ Azytromycyny podawanej doustnie nie należy stosować w początkowym leczeniu zapalenia	

narządów miednicy mniejszej (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.

[Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetkach]

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 Pozaszpitalne zapalenie płuc Ostre bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich Ropnie przyzębia i zapalenie przyzębia	10 mg/kg/dobę przez 3 dni lub 10 mg/kg w dniu 1, następnie 5 mg/kg/dobę w dniach 2-5
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
Rumień wędrujący (wczesna miejscowa borelioza)	20 mg/kg raz na dobę pierwszego dnia, następnie dawka pojedyncza 10 mg/kg/dobę w dniach 2-10
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 oraz w przypadku rumienia wędrującego (wczesna miejscowa borelioza). Patrz tabela 2.

Proszku do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetkach nie można stosować u dzieci o masie ciała poniżej 16 kg ze względu na brak odpowiednich mocy (patrz tabela 2). W przypadku tych dzieci należy stosować proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w butelce lub inne odpowiednie postaci.

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; schemat 10-dniowy, dni 2-10 w rumieniu wędrującym)	12 mg/kg (schemat 5-dniowy w paciorkowcowym zapaleniu migdałków i gardła)	20 mg/kg (schemat 3-dniowy w paciorkowcowym zapaleniu migdałków i gardła lub schemat 10-dniowy, dzień 1 w rumieniu wędrującym)	30 mg/kg (schemat z dawką pojedynczą w ostrym zapaleniu ucha środkowego)
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

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 3).

Tabela 3: Zalecenia dotyczące dawkowania dla dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg i niezdolnych do połykania 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	
Ropnie przyzębia i zapalenie przyzębia	1000 mg w dniu 1, następnie 500 mg/dobę w dniach 2-10
Rumień wędrujący (wczesna miejscowa borelioza)	
Zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg jako dawka pojedyncza
Zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , w skojarzeniu z innym odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym (np. ceftriaksonem)	1000 mg lub 2000 mg* jako dawka pojedyncza

Przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego wywołane przez <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dobę przez 3 kolejne dni w tygodniu przez 3 tygodnie (dawka całkowita: 4500 mg)
Wrzód miękki (weneryczny)	1000 mg jako dawka pojedyncza
Leczenie rozsianego zakażenia <i>Mycobacterium avium</i> complex (DMAC) u osób żyjących z zaawansowanym zakażeniem HIV (w skojarzeniu z etambutolem)	600 mg raz na dobę
Profilaktyka zakażeń <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) u osób żyjących z HIV z niewystarczającą odbudową odporności	1200 mg raz na tydzień
Zapalenie narządów miednicy mniejszej, w skojarzeniu z innym odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym (lekami przeciwbakteryjnymi) (np. metronidazolem)*+	Tylko jako przejście na leczenie doustne po podaniu dożylnym, jeśli jest to wskazane klinicznie: 250 mg raz na dobę, aby zakończyć 7-dniowy cykl leczenia
* 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). + Azytromycyny podawanej doustnie nie należy stosować w początkowym leczeniu zapalenia narządów miednicy mniejszej (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 $GFR \geq 10$ 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.

[Jeśli produkt jest wskazany do stosowania w leczeniu zapalenia narządów miednicy mniejszej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg i niezdolnych do połykania stałych postaci farmaceutycznych]

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego <Nazwa własna> w leczeniu dorastających dziewcząt z zapaleniem narządów miednicy mniejszej.

[Jeśli produkt jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrego zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg i niezdolnych do połykania stałych postaci farmaceutycznych]

Stosowanie produktu leczniczego <Nazwa własna> u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu ostrych zaostrzeń przewlekłego zapalenia oskrzeli.

[Jeśli produkt jest wskazany do stosowania w leczeniu i (lub) profilaktyce zakażeń Mycobacterium avium complex]

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego <Nazwa własna> w profilaktyce lub leczeniu zakażeń Mycobacterium avium complex u dzieci i młodzieży w wieku <12 lat.

Sposób podawania

[Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w butelce]

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.

[Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetce]

Podanie doustne po rekonstytucji.

Całą zawartość saszetki należy dokładnie wymieszać z około 60 ml wody do uzyskania jednorodnej zawiesiny. Przygotowaną zawiesinę należy przyjąć natychmiast jako pojedynczą dawkę dobową z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Wszelkie pozostałości zawiesiny należy ponownie rozpuścić w niewielkiej ilości wody i połknąć. Podanie bezpośrednio przed posiłkiem może zwiększyć tolerancję żołądkowo-jelitową.

[W przypadku, gdy do przygotowania dawki potrzebne są dwie saszetki]

Podanie doustne po rekonstytucji.

Całą zawartość 2 saszetek należy dokładnie wymieszać z około 60 ml wody do uzyskania jednorodnej zawiesiny. Przygotowaną zawiesinę należy przyjąć natychmiast jako pojedynczą dawkę dobową z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Wszelkie pozostałości zawiesiny należy ponownie rozpuścić w niewielkiej ilości wody i połknąć. Podanie bezpośrednio przed posiłkiem może zwiększyć tolerancję żołądkowo-jelitową.

[Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej]

[Poniższe instrukcje są specyficzne dla granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej dopuszczonego do obrotu w czasie tej procedury i należy je dokładnie sprawdzić pod kątem dokładności]

Podanie doustne po rekonstytucji.

Granulat 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 rekonstytucji

Każda butelka zawiera dodatkowe 5 ml zawiesiny, aby zapewnić podanie pełnej dawki. W celu rekonstytucji należy dodać odpowiednią objętość wody do butelki z granulem za pomocą strzykawki doustnej (dostarczonej w opakowaniu), aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny.

- Na 20 ml (X mg): należy dodać 12 ml wody.
- Na 30 ml (X mg): należy dodać 16,5 ml wody.
- Na 37,5 ml (X mg): należy dodać 20 ml wody.

Dawkę leku należy odmierzyć za pomocą dołączonej strzykawki doustnej.

4.3 Przeciwwskazania

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

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 hipomagnezarii
- 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, żółtaczkę cholestatyczną, martwicę 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 cięża 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 miastenii 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 chlustające lub drażliwość podczas karmienia.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

[W tym punkcie należy dodać ostrzeżenie o każdej substancji pomocniczej, która może powodować działania niepożądane, np. u pacjentów z określonymi zaburzeniami metabolizmu (np. fenyloketonurią, nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, niedoborem sacharazy/izomaltazy) lub alergiami, zgodnie z szablonem QRD. Każdy podmiot odpowiedzialny będzie musiał wymienić wszelkie istotne substancje pomocnicze i związane z nimi ostrzeżenia dla swoich postaci farmaceutycznych.]

<Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.>

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

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 przeciwartmyczne klasy IA (np. chinidyna i prokainamid) i III (np. dofetylid, amiodaron i sotalol), leki przeciwpyschotyczne (np. pimozyd), leki przeciwdespresyjne (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 4: 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 rabdomiolizy 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.
Kolchicyna (dna moczanowa)	Azytromycyna: ND Kolchicyna: ↑ 57% AUC _{0-t} ↑ 22% C _{max}	Kolchicyna 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 jest substratem P-gp o wąskim indeksie	Konieczne jest monitorowanie kliniczne i ewentualnie

	↑ digoksyna	terapeutycznym.	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

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

Ciąża

Przeprowadzono badania na zwierzętach dotyczące wpływu na reprodukcję w dawkach do umiarkowania 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 badaniach płodności przeprowadzonych na szczurach odnotowano obniżony wskaźnik ciąży po podaniu azytromycyny. Znaczenie tego odkrycia dla ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

<Nazwa własna> 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

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

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 5: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zakażenie <i>Candida</i> 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 eozynofili Zwiększenie liczby bazofili Zwiększenie liczby monocytów Zwiększenie liczby neutrofilii	Leukopenia Neutropenia Eozynofilia Zwiększenie liczby płytek Zmniejszenie hematokrytu		Małopłytkowość Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego			Obrzęk naczyń naczynioruchowy Nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)		Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zmniejszenie apetytu ^{#2}		
Zaburzenia psychiczne			Nerwowość Bezsenna	Pobudzenie	Lęk Majaczenie Omamy Agresja
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	Zawroty głowy ^{#2} Zaburzenia smaku ^{#2} Paraestezje ^{#2} Senność		Miastenia (patrz punkt 4.4) Drgawki Utrata węchu Utrata smaku Niedoczulica ^{#3} Nadmierna aktywność psychoruchowa

					Zaburzenia węchu Omdlenie
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia ^{#2}		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zaburzenia ucha Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego		Głuchota ^{#2} Niedosłuch ^{#3} Szumy uszne ^{#3}
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 Dyskomfort w jamie brzuszej*	Wymioty Ból brzucha ^{#1} Nudności ^{#1}	Zapalenie błony śluzowej żołądka Zaparcia Niestrawność Dysfagia Rozdęcie brzucha Suchość błony śluzowej jamy ustnej Owrzodzenie jamy ustnej Nadmierne wydzielanie śliny Odbijanie się		Zapalenie trzustki Rzekomobło- niaste zapalenie jelit (patrz punkt 4.4); Przebarwienie języka

			Wzdęcia ^{#1}		
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 Żółtaczkacholestatyczna	Niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4) Piorunujące zapalenie wątroby Martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka ^{#2} Świąd ^{#2} Pokrzywka Zapalenie skóry Suchość skóry Nadpotliwość	Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) Reakcja nadwrażliwości na światło ^{#3}	Toksyczna nekroliza naskórka Zespół Stevensa-Johnsona ^{#3} Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Choroba zwyrodnieniowa stawów Ból mięśni Ból pleców Ból szyi		Artralgia ^{#2}
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Dysuria Ból nerek Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi		Ostre uszkodzenie nerek Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Krwawienie międzymiesi ączkowe Zaburzenia jąder		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Obrzęk Astenia Złe samopoczucie Zmęczenie ^{#2} Obrzęk twarzy Ból w klatce piersiowej Gorączka Ból Obrzęk obwodowy		
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi	Nieprawidłowe stężenie potasu we krwi Zwiększenie stężenia chlorków we krwi Zwiększenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie stężenia wodorowęglanów we krwi Nieprawidłowe stężenie sodu we krwi		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Powikłania pozabiegowe		

* Te działania niepożądane obserwowano tylko podczas podawania azytromycyny w profilaktyce i (lub) leczeniu MAC

#1 W MAC częstość występowania tych działań niepożądanych to bardzo często (>1/10).

#2 W MAC częstość występowania tych działań niepożądanych to często (>1/100 do <1/10).

#3 W MAC częstość występowania tych działań niepożądanych to niezbyt często (>1/1 000 do <1/100).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

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

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy
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:

- Wyływ: 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). Metylazy 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

Częstość występowania oporności nabytej może różnić się geograficznie i w czasie dla wybranych gatunków, a lokalne informacje na temat oporności są pożądane, szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć porady eksperta, gdy lokalna częstość występowania oporności jest taka, że użyteczność danego leku w przynajmniej niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwa. Szczególnie w przypadku ciężkich zakażeń lub niepowodzenia terapeutycznego należy przeprowadzić diagnostykę mikrobiologiczną z identyfikacją patogenu i określeniem jego wrażliwości na azytromycynę.

*[W poniższej tabeli należy wymienić tylko gatunki istotne dla zatwierdzonych wskazań, np. *Borrelia burgdorferi* powinna być uwzględniona tylko wtedy, jeśli produkt leczniczy jest wskazany w leczeniu wczesnej boreliozy.]*

Tabela 4: Częstość występowania oporności nabytej

Zwykle wrażliwe gatunki
Gram-dodatnie mikroorganizmy tlenowe
<i>Mycobacterium avium</i> complex ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Gram-ujemne mikroorganizmy tlenowe
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Mikroorganizmy beztlenowe
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
Inne mikroorganizmy
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (poprzednio <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
<i>Prevotella intermedia</i>
Gatunki, dla których nabyta oporność może stanowić problem
Gram-dodatnie mikroorganizmy tlenowe
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
Paciorkowce zieleniejące
Gram-ujemne mikroorganizmy tlenowe
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Mikroorganizmy beztlenowe
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Drobnoustroje odporne z natury
Gram-ujemne mikroorganizmy tlenowe
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Mikroorganizmy beztlenowe

Bacteroides spp.

°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

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

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

Tabela 5: 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.

Liniowość lub nieliniowość

Po doustnym podaniu produktu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu wykazano proporcjonalność dawki w odniesieniu do AUC_{0-24} 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 AUC_{0-120} zwiększyły się odpowiednio o 5,1% i 4,2% w porównaniu z osobami z GFR >80 ml/min). Średnie C_{max} i AUC_{0-120} zwiększyły się odpowiednio o 61% i 35% u osób z GFR <10 ml 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, AUC_{0-24} w dniach 1 i 5 wynosiło odpowiednio 3,0 i 2,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. W dniu 5 zaobserwowano o 29% większe AUC_{0-24} , 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 AUC_{0-24} wynosiły odpowiednio 3,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 1,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Średnia wartość C_{max} wynosiła 0,38 $\mu\text{g}/\text{ml}$, a odpowiadająca jej średnia wartość T_{max} wynosiła 2,4 godziny u dzieci w wieku od 6 do 15 lat oraz 0,22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ i 1,9 godziny u dzieci w wieku od 1 do 5 lat. Średnie wartości C_{max} i AUC_{0-24} 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 AUC_{0-24} dla 7 dzieci w wieku od 2 do 4 lat wynosiła 2,90 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, podczas gdy dla 8 dzieci w wieku od 5 do 10 lat wartość ta wynosiła 2,08 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Niska wartość AUC_{0-24} wynosząca 0,74 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 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

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

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 umiarkowania 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).

ULOTKA DLA PACJENTA

Płynne doustne postaci farmaceutyczne (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej (w butelkach) (zatwierdzone moce: 20 mg/ml, 40 mg/ml) lub (w saszetkach) (zatwierdzone moce: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1000 mg)

1. Co to jest lek <nazwa własna> i w jakim celu się go stosuje

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

Lek <nazwa własna> zawiera substancję czynną azytromycyna. Azytromycyna jest antybiotykiem należącym do grupy antybiotyków znanych jako makrolidy, który blokuje wzrost wrażliwych bakterii.

Lek <nazwa własna> przyjmuje się w leczeniu następujących zakażeń:

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

- zakażenia migdałków (zapalenie migdałków) lub gardła (zapalenie gardła) wywołane przez bakterie paciorkowca
- zakażenia bakteryjne zatok (zapalenie zatok)
- zakażenia bakteryjne ucha środkowego (zapalenie ucha środkowego)
- zapalenie płuc (pozaszpitalne zapalenie płuc, nienabyte w szpitalu)
- zakażenia bakteryjne skóry i tkanek podskórnych
- wczesna miejscowa borelioza (rumień wędrujący, spowodowany głównie ugryzieniem kleszcza)
- zakażenia bakteryjne dziąseł (zapalenie przyzębia) lub ropień dziąseł (ropień przyzębia)

Dorośli i młodzież o masie ciała co najmniej 45 kg, mający trudności z połykaniem:

Oprócz wskazań wymienionych powyżej lek <Nazwa własna> można przyjmować również w leczeniu następujących zakażeń:

- zakażenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez bakterie *Chlamydia trachomatis*
- zakażenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez bakterie *Neisseria gonorrhoeae*. Lek <nazwa własna> należy stosować w skojarzeniu z innym antybiotykiem, dobranym przez lekarza lub farmaceutę.
- przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego wywołane przez bakterie *Chlamydia trachomatis*
- zakażenia bakteryjne narządów płciowych z bolesnymi owrzodzeniami (wrzód miękkiej (weneryczny))
- zakażenia wywołane przez bakterie *Mycobacterium avium* complex (MAC) u osób z zaawansowanym zakażeniem HIV. Lek <nazwa własna> należy stosować w skojarzeniu z innym antybiotykiem o nazwie etambutol.
- dorośli z długotrwałym zapaleniem płuc (przewlekłe zapalenie oskrzeli) lub z zakażeniem bakteryjnym macicy, jajowodów i jajników (zapalenie narządów miednicy mniejszej), w tym ostatnim przypadku zawsze w skojarzeniu z innym antybiotykiem (antybiotykami), dobranym przez lekarza.

Lek <nazwa własna> przyjmuje się również w profilaktyce zakażenia wywołanego przez bakterie *Mycobacterium avium* complex (MAC) u osób żyjących z zakażeniem HIV.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa własna>

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

Kiedy nie przyjmować leku <nazwa własna>

- jeśli pacjent ma uczulenie na azytromycynę, erytromycynę, jakikolwiek antybiotyk makrolidowy lub ketolidowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku <Nazwa własna> należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli u pacjenta występuje lub występował którykolwiek z poniższych stanów:

- choroby serca (np. zaburzenia rytmu serca lub niewydolność serca) lub niskie stężenie potasu lub magnezu we krwi: choroby te mogą przyczynić się do wystąpienia poważnych działań niepożądanych azytromycyny związanych z sercem
- choroby wątroby: może być konieczne monitorowanie czynności wątroby lub przerwanie leczenia przez lekarza
- ciężka biegunka po podaniu innych antybiotyków

- miejscowe osłabienie mięśni (miastenia), ponieważ objawy tej choroby mogą się nasilić podczas leczenia
- lub jeśli pacjent przyjmuje pochodne sporyszu, takie jak ergotamina (stosowana w leczeniu migreny), ponieważ tych leków nie należy przyjmować razem z lekiem <Nazwa własna>.

Należy przerwać przyjmowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem (patrz także „Poważne działania niepożądane” w punkcie 4):

- jeśli pacjent odczuwa, że występuje u niego reakcja alergiczna (np. trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy lub gardła, wysypka, pęcherze).
- jeśli pacjent zauważy którykolwiek z objawów opisanych w punkcie 4 związanych z poważnymi reakcjami skórnymi, w tym zespołem Stevensa-Johnsona, toksyczną nekrolizą naskórka, reakcją polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) oraz ostrą uogólnioną osutką krostkową (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), które zgłaszano w związku z leczeniem azytromycyną.
- jeśli pacjent odczuwa nieprawidłowe bicie serca lub kołatanie serca, zawroty głowy lub występuje u niego omdlenie podczas przyjmowania leku <Nazwa własna>.
- jeśli u pacjenta wystąpią objawy choroby wątroby (np. ciemne zabarwienie moczu, utrata apetytu lub zażółcenie skóry lub białkówki oczu).
- jeśli u pacjenta wystąpi ciężka biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia. Nie należy przyjmować żadnych leków w celu leczenia biegunki bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. Jeśli biegunka nie ustąpi lub wystąpi ponownie w ciągu pierwszych tygodni po zakończeniu leczenia, należy również poinformować o tym lekarza.

Nadkażenie

Lekarz może obserwować pacjenta pod kątem objawów dodatkowych zakażeń bakteryjnych lub grzybiczych, których nie można leczyć lekiem <nazwa własna> (nadkażenie).

Zakażenie przenoszone drogą płciową

Lekarz może wykonać badanie w kierunku kiły i wykluczyć potencjalne zakażenie kiłą, chorobą przenoszoną drogą płciową, która w przeciwnym razie może postępować niewykryta i być rozpoznana z opóźnieniem. Ponadto w każdym przypadku zakażenia bakteryjnego przenoszonego drogą płciową lekarz rozpocznie laboratoryjne badania kontrolne w celu sprawdzania skuteczności leczenia.

Dzieci i młodzież

[proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w butelkach, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej]

Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeśli dziecko jest w wieku poniżej 6 miesięcy, ponieważ nie wykazano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu leczniczego u tych dzieci.

Ten produkt leczniczy nie jest zalecany, jeśli:

- *[jeśli produkt jest wskazany w leczeniu zapalenia narządów miednicy mniejszej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg i niezdolnych do połykania stałych postaci farmaceutycznych]* pacjent jest w wieku poniżej 18 lat i zdiagnozowano u niego zapalenie narządów miednicy mniejszej
- *[jeśli wskazany do stosowania w profilaktyce lub leczeniu zakażeń MAC]* pacjent jest w wieku poniżej 12 lat i jest zakażony lub narażony na ryzyko zakażenia drobnoustrojami należącymi do *Mycobacterium avium* complex, które zazwyczaj występują u osób żyjących z HIV, które mają niski poziom odporności, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego leku nie było badane w tych przypadkach.

[proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetkach]

Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeśli dziecko jest w wieku poniżej 6 miesięcy, ponieważ nie wykazano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu leczniczego u tych dzieci, lub jeśli jego masa ciała wynosi mniej niż 16 kg, ponieważ dostępne są inne produkty lecznicze, które są bardziej odpowiednie do jego leczenia.

Ten produkt leczniczy nie jest zalecany, jeśli:

- *[jeśli produkt jest wskazany w leczeniu zapalenia narządów miednicy mniejszej u dorosłych i młodzieży o masie ciała co najmniej 45 kg oraz niezdolnych do połykania stałych postaci farmaceutycznych]* pacjent jest w wieku poniżej 18 lat i zdiagnozowano u niego zapalenie narządów miednicy mniejszej
- *[jeśli wskazany do stosowania w profilaktyce lub leczeniu zakażeń MAC]* pacjent jest w wieku poniżej 12 lat i jest zakażony lub narażony na ryzyko zakażenia drobnoustrojami należącymi do *Mycobacterium avium* complex, które zazwyczaj występują u osób żyjących z HIV, które mają niski poziom odporności, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego leku nie było badane w tych przypadkach.

Przerostowe zwężenie odźwiernika u niemowląt (ang. Infantile hypertrophic pyloric stenosis, IHPS)

Jeśli dziecko jest w wieku poniżej 6 miesięcy i lekarz zalecił leczenie azytromycyną, należy przerwać podawanie mu tego leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią u niego wymioty chłustające lub stanie się ono drażliwe podczas karmienia lub wkrótce po nim.

Lek <Nazwa własna> a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Przyjmowanie leku <Nazwa własna> jednocześnie z niektórymi innymi lekami może powodować działania niepożądane. Z tego powodu szczególnie ważne jest, aby poinformować lekarza, jeśli pacjent stosuje którykolwiek z poniższych leków:

- atorwastatyna i inne leki z grupy statyn (stosowane do obniżania stężenia cholesterolu we krwi i zapobiegania chorobom serca, w tym zawałom serca i udarom mózgu)
- cyklosporyna (stosowana do zapobiegania odrzuceniu przeszczepów narządów przez organizm)
- kolchicina (stosowana w leczeniu dny moczanowej i rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej)
- dabigatran (stosowany do zapobiegania i w leczeniu tworzenia się skrzepów krwi (lek przeciwzakrzepowy))
- digoksyna (stosowana w leczeniu chorób serca)
- warfaryna lub podobne leki rozrzedzające krew (leki przeciwzakrzepowe)
- leki, które mogą powodować wydłużenie czasu skurczu i rozkurczu mięśnia sercowego (wydłużenie odstępu QT), takie jak poniższe:
 - chinidyna, prokainamid, dofetylid, amiodaron i sotalol (stosowane w leczeniu nieregularnego bicia serca, w tym zbyt szybkiego lub zbyt wolnego bicia serca - zaburzeń rytmu serca)
 - pimozyd (stosowany w leczeniu chorób psychicznych)
 - citalopram (stosowany w leczeniu depresji)
 - moksyflokscyna i lewoflokscyna (antybiotyki)
 - cyzapryd (stosowany w leczeniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych)
 - hydroksychlorochina lub chlorochina (stosowane w leczeniu chorób autoimmunologicznych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów, lub w leczeniu malarii lub zapobieganiu jej)

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Lekarz podejmie decyzję, czy pacjentka powinna przyjmować ten lek w czasie ciąży, dopiero po upewnieniu się, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

<Nazwa własna> przenika do mleka ludzkiego. Lekarz podejmie zatem decyzję, czy pacjentka powinna przerwać karmienie piersią, czy powinna unikać leczenia lekiem <Nazwa własna>, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla pacjentki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

<Nazwa własna> wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Istnieją zgłoszenia, że lek <Nazwa własna> powoduje zawroty głowy, senność i napady padaczkowe, a także problemy ze wzrokiem i słuchem u niektórych osób. Te możliwe działania niepożądane mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

<Lek <Nazwa własna> zawiera {nazwa substancji pomocniczej}>

[W tym punkcie należy dodać ostrzeżenie o każdej substancji pomocniczej, która może powodować działania niepożądane, np. u pacjentów z określonymi zaburzeniami metabolizmu (np. fenyloketonurią, nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, niedoborem sacharazy/izomaltazy) lub alergiami, zgodnie z szablonem QRD. Każdy podmiot odpowiedzialny będzie musiał wymienić wszelkie istotne substancje pomocnicze i związane z nimi ostrzeżenia dla swoich postaci farmaceutycznych.]

3. Jak przyjmować lek <nazwa własna>

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecane dawki i czas trwania leczenia są następujące.

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

Zakażenie	Cykl leczenia azytromycyną
zakażenia bakteryjne zatok (zapalenie zatok)	Dostępny jest 3-dniowy lub 5-dniowy cykl leczenia w tych zakażeniach <i>3-dniowy cykl leczenia</i> 10 mg/kg/dobę przez 3 dni <i>5-dniowy cykl leczenia</i> 10 mg/kg przyjmowane pierwszego dnia leczenia, a następnie 5 mg/kg przyjmowane raz na dobę przez kolejne 4 dni
zapalenie płuc (pozaszpitalne zapalenie płuc, nienabyte w szpitalu)	
zakażenia bakteryjne skóry i tkanek podskórnych	
zakażenia bakteryjne dziąseł (zapalenie przyzębia) lub ropień dziąseł (ropień przyzębia)	
zakażenia bakteryjne ucha środkowego (zapalenie ucha środkowego)	Dostępny jest 1-dniowy, 3-dniowy lub 5-dniowy cykl leczenia w tym zakażeniu <i>1-dniowy cykl leczenia</i> dawka pojedyncza 30 mg/kg <i>3-dniowy cykl leczenia</i> 10 mg/kg/dobę przez 3 dni <i>5-dniowy cykl leczenia</i> 10 mg/kg przyjmowane pierwszego dnia leczenia, a następnie 5 mg/kg przyjmowane raz na dobę przez kolejne 4 dni
zakażenia migdałków (zapalenie	Dostępny jest 3-dniowy lub 5-dniowy cykl leczenia w tych

migdałków) lub gardła (zapalenie gardła) wywołane przez bakterie paciorkowca	zakażeniach <i>3-dniowy cykl leczenia</i> 20 mg/kg/dobę przez 3 dni <i>5-dniowy cykl leczenia</i> 12 mg/kg/dobę przez 5 dni
wczesna miejscowa borelioza (rumień wędrujący, spowodowany głównie ugryzieniem kleszcza)	20 mg/kg przyjmowane pierwszego dnia leczenia, a następnie 10 mg/kg przyjmowane raz na dobę przez kolejne 9 dni

Ważne jest, aby upewnić się, że pacjent stosuje ilość wskazaną w poniższej tabeli według masy ciała pacjenta, leczonego zakażenia i określonego cyklu leczenia (1-dniowy, 3-dniowy, 5-dniowy, 10-dniowy), który zalecił lekarz lub farmaceuta.

[Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w butelkach, 20 mg/ml; dla dozownika z podziałką co 0,5 ml]

Masa ciała (kg)	Maksymalna dawka azytromycyny na dobę zawiesina doustna 20 mg/ml w butelce po rekonstytucji (X ml) [^]				
	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)*

[^] po rekonstytucji stężenie zawiesiny doustnej wynosi 20 mg/ml, a całkowita objętość zawiesiny w butelce wynosi X ml (Y <mg, gr>), stosownie do przypadku)

⁺ Dawki zaokrąglono w celu uzyskania odpowiedniej dawki do podania w przypadku strzykawki do podawania doustnego z podziałką co 0,50 ml. Dokładne dawki można podawać za pomocą strzykawki doustnej z podziałką co 0,25 ml.

⁺⁺ Dawki zaokrąglono w celu uzyskania odpowiedniej dawki do podania w przypadku strzykawki do podawania doustnego z podziałką co 0,50 ml. Dokładne dawki można podawać za pomocą strzykawki doustnej z podziałką co 0,20 ml.

*azytromycyna 40 mg/ml (200 mg/5 ml) w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej jest najbardziej odpowiednia do podawania tym pacjentom.

nie przekraczać dawki dobowej dla dorosłych wynoszącej 500 mg

[Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w butelkach, 40 mg/ml; dla dozownika z podziałką co 0,25 ml]

Masa ciała (kg)	Maksymalna dawka azytromycyny na dobę zawiesina doustna 40 mg/ml w butelce po rekonstytucji (X ml)^				
	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 do 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)

^ po rekonstytucji stężenie zawiesiny doustnej wynosi 40 mg/ml, a całkowita objętość zawiesiny w butelce wynosi X ml (Y <mg, gr>), stosownie do przypadku)

+ Dawki zaokrąglono w celu uzyskania odpowiedniej dawki do podania.

++ Dawki 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 podawania tym pacjentom.

nie przekraczać dawki dobowej dla dorosłych wynoszącej 500 mg

[Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w butelce, 20 mg/ml]

Dorośli i młodzież o masie ciała co najmniej 45 kg, mający trudności z połykaniem

Zakażenie	Cykl leczenia azytromycyną
zakażenia migdałków (zapalenie migdałków) lub gardła (zapalenie gardła) wywołane przez bakterie paciorkowca	Dostępny jest 3-dniowy lub 5-dniowy cykl leczenia w tych zakażeniach, a ilość leku <Nazwa własna> do przyjmowania każdego dnia opisano poniżej dla tych cykli leczenia.
zakażenia bakteryjne zatok (zapalenie zatok)	3-dniowy cykl leczenia
zakażenia bakteryjne ucha środkowego (zapalenie ucha środkowego)	25 ml (500 mg) przyjmowane raz na dobę przez 3 dni.

zakażenia bakteryjne u pacjentów z długotrwałym zapaleniem płuc (<i>przewlekłe zapalenie oskrzeli</i>)* zapalenie płuc (pozaszpitalne zapalenie płuc, nienabyte w szpitalu) [#] zakażenia bakteryjne skóry i tkanek podskórnych zakażenia bakteryjne dziąseł (zapalenie przyzębia) lub ropień dziąseł (ropień przyzębia)	<i>5-dniowy cykl leczenia</i> 25 ml (500 mg) przyjmowane pierwszego dnia leczenia, a następnie 12,5 ml (250 mg) przyjmowane raz na dobę przez kolejne 4 dni.
wczesna miejscowa borelioza (rumień wędrujący, spowodowany głównie ugryzieniem kleszcza)	50 ml (1000 mg) przyjmowane pierwszego dnia leczenia, a następnie 25 ml (500 mg) przyjmowane raz na dobę przez kolejne 9 dni.
zakażenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez bakterie <i>Chlamydia trachomatis</i>	50 ml (1000 mg) przyjmowane jako dawka pojedyncza
zakażenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez bakterie <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . Lek <nazwa własna> należy stosować w skojarzeniu z innym antybiotykiem, dobranym przez lekarza lub farmaceutę.	50 ml (1000 mg) lub 100 ml* (2000 mg) przyjmowane jako dawka pojedyncza
przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego wywołane przez bakterie <i>Chlamydia trachomatis</i>	25 ml/dobę (500 mg) przez 3 kolejne dni w tygodniu przez 3 tygodnie
zakażenia bakteryjne narządów płciowych z bolesnymi owrzodzeniami (wrzód miękkie (weneryczny))	50 ml (1000 mg) przyjmowane jako dawka pojedyncza
zakażenia wywołane przez bakterie <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) u osób z zaawansowanym zakażeniem HIV. Lek <nazwa własna> należy stosować w skojarzeniu z innym antybiotykiem o nazwie etambutol.	30 ml (600 mg) raz na dobę
profilaktyka zakażeń wywołanych przez bakterie <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) u osób żyjących z zakażeniem HIV	60 ml (1200 mg) raz na tydzień
zakażenie bakteryjne macicy, jajowodów i jajników (zapalenie narządów miednicy mniejszej), w skojarzeniu z innym antybiotykiem (antybiotykami), dobranym przez lekarza lub farmaceutę*	Tylko w przypadku rozpoczęcia leczenia azytromycyną podawaną doustnie: 12,5 ml (250 mg) raz na dobę, aby zakończyć 7-dniowy cykl leczenia

*tylko dla dorosłych pacjentów

[#] u dorosłych pacjentów leczenie doustne może nastąpić po wstępnym leczeniu dożylnym

[Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w butelce, 40 mg/ml, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 40 mg/ml]

Dorośli i młodzież o masie ciała co najmniej 45 kg, mający trudności z połykaniem

Zakażenie	Cykl leczenia azytromycyną
-----------	----------------------------

zakażenia migdałków (zapalenie migdałków) lub gardła (zapalenie gardła) wywołane przez bakterie paciorkowca	Dostępny jest 3-dniowy lub 5-dniowy cykl leczenia w tych zakażeniach, a ilość leku <Nazwa własna> do przyjmowania każdego dnia opisano poniżej dla tych cykli leczenia.
zakażenia bakteryjne zatok (zapalenie zatok)	
zakażenia bakteryjne ucha środkowego (zapalenie ucha środkowego)	<i>3-dniowy cykl leczenia</i> 12,5 ml (500 mg) przyjmowane raz na dobę przez 3 dni.
zakażenia bakteryjne u pacjentów z długotrwałym zapaleniem płuc (<i>przewlekłe zapalenie oskrzeli</i>)*	<i>5-dniowy cykl leczenia</i> 12,5 ml (500 mg) przyjmowane pierwszego dnia leczenia, a następnie 6,25 ml (250 mg) przyjmowane raz na dobę przez kolejne 4 dni.
zapalenie płuc (pozaszpitalne zapalenie płuc, nienabyte w szpitalu) [#]	
zakażenia bakteryjne skóry i tkanek podskórnych	
zakażenia bakteryjne dziąseł (zapalenie przyzębia) lub ropień dziąseł (ropień przyzębia)	
wczesna miejscowa borelioza (rumień wędrujący, spowodowany głównie ugryzieniem kleszcza)	25 ml (1000 mg) przyjmowane pierwszego dnia leczenia, a następnie 12,5 ml (500 mg) przyjmowane raz na dobę przez kolejne 9 dni.
zakażenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez bakterie <i>Chlamydia trachomatis</i>	25 ml (1000 mg) przyjmowane jako dawka pojedyncza
zakażenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez bakterie <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . Lek <nazwa własna> należy stosować w skojarzeniu z innym antybiotykiem, dobranym przez lekarza lub farmaceutę.	25 ml (1000 mg) lub 50 ml* (2000 mg) przyjmowane jako dawka pojedyncza
przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego wywołane przez bakterie <i>Chlamydia trachomatis</i>	12,5 ml/dobę (500 mg) przez 3 kolejne dni w tygodniu przez 3 tygodnie
zakażenia bakteryjne narządów płciowych z bolesnymi owrzodzeniami (wrzód miękkiej (weneryczny))	25 ml (1000 mg) przyjmowane jako dawka pojedyncza
zakażenia wywołane przez bakterie <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) u osób z zaawansowanym zakażeniem HIV. Lek <nazwa własna> należy stosować w skojarzeniu z innym antybiotykiem o nazwie etambutol.	15 ml (600 mg) raz na dobę
profilaktyka zakażeń wywołanych przez bakterie <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) u osób żyjących z zakażeniem HIV	30 ml (1200 mg) raz na tydzień
zakażenie bakteryjne macicy, jajowodów i jajników (<i>zapalenie narządów miednicy mniejszej</i>), w skojarzeniu z innym antybiotykiem (antybiotykami), dobranym przez lekarza lub farmaceutę*	Tylko w przypadku rozpoczęcia leczenia azytromycyną podawaną doustnie: 6,25 ml (250 mg) raz na dobę, aby zakończyć 7-dniowy cykl leczenia

*tylko dla dorosłych pacjentów

u dorosłych pacjentów leczenie doustne może nastąpić po wstępnym leczeniu dożylnym

[Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetkach]

Dzieci w wieku 6 miesięcy i starsze oraz młodzież o masie ciała od 16 kg do 45 kg

Zakażenie	Cykl leczenia azytromycyną
zakażenia bakteryjne zatok (zapalenie zatok)	Dostępny jest 3-dniowy lub 5-dniowy cykl leczenia w tych zakażeniach <i>3-dniowy cykl leczenia</i> 10 mg/kg/dobę przez 3 dni <i>5-dniowy cykl leczenia</i> 10 mg/kg przyjmowane pierwszego dnia leczenia, a następnie 5 mg/kg przyjmowane raz na dobę przez kolejne 4 dni
zapalenie płuc (pozaszpitalne zapalenie płuc, nienabyte w szpitalu)	
zakażenia bakteryjne skóry i tkanek podskórnych	
zakażenia bakteryjne dziąseł (zapalenie przyzębia) lub ropień dziąseł (ropień przyzębia)	
zakażenia bakteryjne ucha środkowego (zapalenie ucha środkowego)	Dostępny jest 1-dniowy, 3-dniowy lub 5-dniowy cykl leczenia w tym zakażeniu <i>1-dniowy cykl leczenia</i> dawka pojedyncza 30 mg/kg <i>3-dniowy cykl leczenia</i> 10 mg/kg/dobę przez 3 dni <i>5-dniowy cykl leczenia</i> 10 mg/kg przyjmowane pierwszego dnia leczenia, a następnie 5 mg/kg przyjmowane raz na dobę przez kolejne 4 dni
zakażenia migdałków (zapalenie migdałków) lub gardła (zapalenie gardła) wywołane przez bakterie paciorkowca	Dostępny jest 3-dniowy lub 5-dniowy cykl leczenia w tych zakażeniach <i>3-dniowy cykl leczenia</i> 20 mg/kg/dobę przez 3 dni <i>5-dniowy cykl leczenia</i> 12 mg/kg/dobę przez 5 dni
wczesna miejscowa borelioza (rumień wędrujący, spowodowany głównie ugryzieniem kleszcza)	20 mg/kg przyjmowane pierwszego dnia leczenia, a następnie 10 mg/kg przyjmowane raz na dobę przez kolejne 9 dni

Ważne jest, aby upewnić się, że pacjent stosuje ilość wskazaną w poniższej tabeli według masy ciała pacjenta, leczonego zakażenia i określonego cyklu leczenia (1-dniowy, 3-dniowy, 5-dniowy, 10-dniowy), który zalecił lekarz lub farmaceuta.

Masa ciała (kg)	Maksymalna dawka azytromycyny na dobę Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetce				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
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

Jeśli dziecko waży mniej niż 16 kg, bardziej odpowiedni jest ten lek w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej w butelce; należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dorośli i młodzież o masie ciała co najmniej 45 kg, mający trudności z połykaniem

Zalecane dawki i czas trwania leczenia są następujące.

Zakażenie	Cykl leczenia azytromycyną
zakażenia migdałków (zapalenie migdałków) lub gardła (zapalenie gardła) wywołane przez bakterie paciorkowca	Dostępny jest 3-dniowy lub 5-dniowy cykl leczenia w tych zakażeniach, a ilość leku <Nazwa własna> do przyjmowania każdego dnia opisano poniżej dla tych cykli leczenia.
zakażenia bakteryjne zatok (zapalenie zatok)	<i>3-dniowy cykl leczenia</i> 500 mg przyjmowane raz na dobę przez 3 dni
zakażenia bakteryjne ucha środkowego (zapalenie ucha środkowego)	<i>5-dniowy cykl leczenia</i> 500 mg przyjmowane pierwszego dnia leczenia, a następnie 250 mg przyjmowane raz na dobę przez kolejne 4 dni.
zakażenia bakteryjne u pacjentów z długotrwałym zapaleniem płuc (<i>przewlekłe zapalenie oskrzeli</i>)*	
zapalenie płuc (pozaszpitalne zapalenie płuc, nienabyte w szpitalu)#	
zakażenia bakteryjne skóry i tkanek podskórnych	
zakażenia bakteryjne dziąseł (zapalenie przyzębia) lub ropień dziąseł (ropień przyzębia)	
wczesna miejscowa borelioza (rumień wędrujący, spowodowany głównie ugryzieniem kleszcza)	1000 mg przyjmowane pierwszego dnia leczenia, a następnie 500 mg przyjmowane raz na dobę przez kolejne 9 dni.
zakażenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez bakterie <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg przyjmowane jako dawka pojedyncza
zakażenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez bakterie <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . Lek <nazwa własna> należy stosować w skojarzeniu z innym antybiotykiem, dobranym przez lekarza lub farmaceutę.	1000 mg lub 2000 mg* przyjmowane jako dawka pojedyncza
przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego wywołane przez bakterie <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dobę przez 3 kolejne dni w tygodniu przez 3 tygodnie
zakażenia bakteryjne narządów płciowych z bolesnymi owrzodzeniami (wrzód miękkie (weneryczny))	1000 mg przyjmowane jako dawka pojedyncza

zakażenia wywołane przez bakterie <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) u osób z zaawansowanym zakażeniem HIV. Lek <nazwa własna> należy stosować w skojarzeniu z innym antybiotykiem o nazwie etambutol.	600 mg raz na dobę
profilaktyka zakażeń wywołanych przez bakterie <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) u osób żyjących z zakażeniem HIV	1200 mg raz na tydzień
zakażenie bakteryjne macicy, jajowodów i jajników (zapalenie narządów miednicy mniejszej), w skojarzeniu z innym antybiotykiem (antybiotykami), dobranym przez lekarza lub farmaceutę*	Tylko w przypadku rozpoczęcia leczenia azytromycyną podawaną dożylnie: 250 mg raz na dobę, aby zakończyć 7-dniowy cykl leczenia

*tylko dla dorosłych pacjentów

u dorosłych pacjentów leczenie doustne może nastąpić po wstępnym leczeniu dożylnym

Stosowanie u dzieci i młodzieży

[Wszystkie płynne postaci farmaceutyczne]

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności azytromycyny u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy w żadnym ze wskazań wymienionych w punkcie 1.

Sposób podawania

Podanie doustne po rekonstytucji.

[Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 20 mg/ml, 40 mg/ml]

Lek <nazwa własna> należy przyjmować doustnie jako pojedynczą dawkę dobową. Zawiesinę doustną można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Przyjmowanie tego leku tuż przed posiłkiem może złagodzić jego działanie na żołądek.

[Dodać dalsze szczegóły zgodnie z lokalną praktyką w odniesieniu do instrukcji rekonstytucji i sposobu obchodzenia się z dozownikami przez personel medyczny i (lub) pacjentów, jeśli dotyczy. Należy zaproponować rysunki w celu dalszego wyjaśnienia tych instrukcji].

Jeśli butelka leku <Nazwa własna>, którą pacjent otrzymał od lekarza lub farmaceuty, zawiera tylko proszek, a nie zawiera płynu, wówczas należy dodać określoną objętość wody do butelki, zanim będzie ona gotowa do użycia. Jeśli lekarz lub farmaceuta rozpuścił już proszek dla pacjenta, można przejść bezpośrednio do punktu „Instrukcje przyjmowania każdej dawki dobowej leku <Nazwa własna> w postaci zawiesiny doustnej” poniżej.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku <Nazwa własna>

Jeśli pacjent przyjmie większą niż zalecana dawkę leku <Nazwa własna>, może poczuć się źle. Typowe objawy przedawkowania to wymioty, biegunka, bóle brzucha i nudności. Należy natychmiast powiadomić lekarza lub skontaktować się z najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym.

Pominięcie przyjęcia leku <Nazwa własna>

Jeśli pacjent pominie przyjęcie leku <Nazwa własna>, należy przyjąć go tak szybko, jak to możliwe, o ile jest to co najmniej 12 godzin przed planowanym przyjęciem kolejnej dawki. Jeśli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, należy pominąć pominiętą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki leku.

Przerwanie przyjmowania leku <Nazwa własna>

Jeśli pacjent zbyt szybko przerwie przyjmowanie leku <Nazwa własna>, zakażenie może powrócić. Lek <Nazwa własna> należy przyjmować przez cały okres leczenia, nawet jeśli pacjent poczuje się lepiej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poważne działania niepożądane

Należy przerwać stosowanie leku <Nazwa własna> i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

- nagły świszczący oddech, trudności w oddychaniu, obrzęk powiek, twarzy lub warg, wysypka lub świąd, zwłaszcza całego ciała (*reakcja anafilaktyczna*, częstość nieznana)
- szybkie lub nieregularne bicie serca (*zaburzenia rytmu serca* lub *częstoskurcz typu torsades de pointes*, częstość nieznana)
- ciemny mocz, utrata apetytu lub zażółcenie skóry lub białkówki oczu, które są objawami zaburzeń wątroby (*niewydolność wątroby* lub *martwica wątroby* (częstość nieznana), *zapalenie wątroby** (niezbyt często: mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób)).
- ciężka biegunka ze skurczami brzucha, krwawymi stolcami i (lub) gorączką może oznaczać zakażenie jelita grubego (*zapalenie jelita grubego związane z antybiotykami*, częstość nieznana). Nie należy przyjmować leków przeciw biegunce, które hamują ruchy jelit (*leki antyperystaltyczne*).
- zaczerwienione płaskie, tarczowate lub okrągłe plamy na tułowi, często z położonymi w ich środku pęcherzami, łuszczenie się skóry, owrzodzenie w jamie ustnej, gardle, nosie, na narządach płciowych i w obrębie oczu. Te poważne wysypki skórne mogą być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi (*zespół Stevensa-Johnsona*[#] lub *toksyczna nekroliza naskórka*, częstość nieznana).
- rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne (*zespół DRESS* lub *zespół nadwrażliwości na lek*, rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób)).
- czerwona, łuszcząca się, rozległa wysypka z guzkami pod skórą oraz pęcherzami z towarzyszącą gorączką. Objawy zwykle pojawiają się w momencie rozpoczęcia leczenia (*ostra uogólniona osutka krostkowa*, rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób)).

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)

- biegunka
- dyskomfort w jamie brzusznej*

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób)

- ból głowy
- wymioty, ból brzucha[#], mdłości (*nudności*)[#]
- zmiany w wynikach badań krwi (*zmniejszenie liczby limfocytów*, *zwiększenie liczby eozynofili*, *zwiększenie liczby bazofili*, *zwiększenie liczby monocytów*, *zwiększenie liczby neutrofili*, *zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi*)

Niezbyt często (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób)

- pleśniawki (*kandydoza*) - zakażenie grzybicze jamy ustnej i pochwy, inne zakażenia grzybicze

- zapalenie płuc, zakażenie bakteryjne gardła, zapalenie przewodu pokarmowego, zaburzenia oddechowe, zapalenie błony śluzowej wewnątrz nosa, zakażenie pochwy
- zmiany liczby białych krwinek (*leukopenia, neutropenia, eozynofilia*)
- zwiększenie liczby płytek krwi
- zmniejszenie proporcji wszystkich komórek krwi w całkowitej objętości krwi (*zmniejszenie hematokrytu*)
- reakcje alergiczne, obrzęk dłoni, stóp i twarzy (*obrzęk naczynioruchowy*)
- brak apetytu[#]
- nerwowość, trudności ze snem (*bezsenność*)
- zawroty głowy[#], uczucie senności (*senność*), zmiany w odczuwaniu smaku (*dysgeuzja*)[#], uczucie kłucia i mrowienia lub drętwienia (*parestezje*)
- zaburzenia widzenia[#]
- zaburzenia ucha
- uczucie wirowania (*zawroty głowy pochodzenia błędnikowego*)
- odczuwanie bicia serca (*kołatanie serca*)
- uderzenia gorąca
- nagły świszczący oddech, krwawienie z nosa
- zaparcia, wiatry[#], zaburzenia trawienia (*niestrawność*), zapalenie błony śluzowej żołądka, trudności w połykaniu (*dysfagia*), obrzęk brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej, odbijanie się, owrzodzenie jamy ustnej, zwiększone wydzielanie śliny
- wysypka[#], świąd[#], pokrzywka[#], zapalenie skóry, suchość skóry, nadmierne pocenie się (*nadpotliwość*)
- obrzęk i ból stawów (*choroba zwyrodnieniowa stawów*), ból mięśni, ból pleców, ból szyi
- bolesne oddawanie moczu (*dysuria*), ból nerek
- krwawienia miesięczne w nieregularnych odstępach czasu (*krwotok maciczny*), zaburzenia jąder
- obrzęk spowodowany zatrzymaniem płynów, zwłaszcza twarzy, kostek i stóp (*obrzęk, obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy*)
- osłabienie, zmęczenie[#], ogólne złe samopoczucie, gorączka
- ból w klatce piersiowej, ból
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (np. krwi lub wątroby)
- powikłania pozabiegowe

Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób)

- uczucie rozdrażnienia
- choroby wątroby, zażółcenie skóry lub oczu
- zwiększona wrażliwość na światło słoneczne[#]

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek z powodu zwiększonego rozpadu komórek, co może powodować zmęczenie i błąd skóry (*niedokrwistość hemolityczna*)
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co może prowadzić do krwawienia i siniaków (*małopłytkowość*)
- uczucie gniewu, agresji, uczucie strachu i niepokoju (*lęk*), ostry stan splątania (*majaczenie*),
- omamy
- omdlenie
- drgawki (*napady padaczkowe*)
- zmniejszenie czucia dotyku, bólu i temperatury (*niedoczulica*)[#]
- nadmierna aktywność
- zmiana zmysłu węchu (*anosmia, parosmia*)
- całkowita utrata zmysłu smaku (*ageuzja*)
- osłabienie mięśni (*miastenia*)
- nieprawidłowy zapis elektrokardiograficzny (EKG) serca (*wydłużenie odstępu QT*)
- głuchota[#], osłabienie słuchu[#] lub dzwonienie w uszach (*szumy uszne*)[#]
- niskie ciśnienie tętnicze

- zapalenie trzustki powodujące silny ból brzucha i pleców (*zapalenie trzustki*)
- zmiana koloru języka
- ból stawów (*artralgia*)[#]
- zapalenie nerek (*śródmieższowe zapalenie nerek*) i niewydolność nerek

[informacje na temat działań niepożądanych związanych z leczeniem i (lub) profilaktyką zakażeń MAC należy zamieszczać tylko, jeśli produkt jest wskazany do takiego leczenia]

* Te działania niepożądane obserwowano tylko podczas podawania azytromycyny w profilaktyce i (lub) leczeniu zakażeń *Mycobacterium avium* complex u osób żyjących z HIV z niewystarczającą odbudową układu odpornościowego.

Te działania niepożądane występowały częściej podczas podawania azytromycyny w profilaktyce i (lub) leczeniu zakażeń *Mycobacterium avium* complex u osób żyjących z HIV z niewystarczającą odbudową układu odpornościowego.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Postacie do stosowania dożylnego (500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

Produkt leczniczy <Nazwa własna> jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP)
- Zapalenie narządów miednicy mniejszej (ang. Pelvic inflammatory disease, PID), zawsze w skojarzeniu z innym odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym (lekami przeciwbakteryjnymi) (np. metronidazolem).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

Dawkowanie

Azytromycynę należy podawać jako pojedynczą dawkę dobową. Zalecenia dotyczące dawkowania dla dorosłych pacjentów przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania azytromycyny podawanej dożylnie

Wskazanie	Schemat dawkowania azytromycyny
Pozaszpitalne zapalenie płuc	500 mg raz na dobę przez co najmniej 2 dni, następnie dawka doustna 500 mg na dobę, aby zakończyć 7-dniowy do 10-dniowego cykl leczenia.
Zapalenie narządów miednicy mniejszej, w skojarzeniu z innym odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym (lekami przeciwbakteryjnymi) (np. metronidazolem)	500 mg raz na dobę przez 1-2 dni, a następnie dawka doustna 250 mg raz na dobę, aby zakończyć 7-dniowy cykl leczenia.
Należy rozważyć schematy leczenia, dawki i czas trwania leczenia zgodnie z zaleceniami zawartymi w zaktualizowanych wytycznych dotyczących leczenia dla każdego wskazania. Czas przejścia na leczenie doustne powinien być ustalany według uznania lekarza i zgodnie z odpowiednią kliniczną.	

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 produktu leczniczego <Nazwa własna> w leczeniu dożylnym pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci i młodzieży.

Stosowanie produktu leczniczego <Nazwa własna> nie jest właściwe w leczeniu zapalenia narządów miednicy mniejszej u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dorastających dziewcząt.

Sposób podawania

Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

Zalecana droga podania to wyłącznie infuzja dożylna. Nie podawać w bolusie dożylnym ani we wstrzyknięciu domięśniowym. Stężenie roztworu i szybkość infuzji powinny wynosić 1 mg/ml w ciągu 3 godzin lub 2 mg/ml w ciągu 1 godziny. Dawkę 500 mg azytromycyny należy podawać w infuzji przez co najmniej 1 godzinę.

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

4.3 Przeciwwskazania

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

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 hipomagnezemii
- 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, żółtaczkę cholestatyczną, martwicę 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.

Zakażenie 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 pozamacierna.

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.

<Substancje pomocnicze o znanym działaniu>

[W tym punkcie należy dodać ostrzeżenie o każdej substancji pomocniczej, która może powodować działania niepożądane, np. u pacjentów z określonymi zaburzeniami metabolizmu (np. fenyloketonurią, nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, niedoborem sacharazy/izomaltazy) lub alergiami, zgodnie z szablonem QRD. Każdy podmiot odpowiedzialny będzie musiał wymienić wszelkie istotne substancje pomocnicze i związane z nimi ostrzeżenia dla swoich postaci farmaceutycznych.]

<Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.>

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

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 przeciwartmienne 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 2 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 rabdomiolizy 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.
Kolchicyna (dna moczanowa)	Azytromycyna: ND Kolchicyna: ↑ 57% AUC_{0-t} ↑ 22% C_{max}	Kolchicyna jest substratem P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym.	Konieczne jest monitorowanie kliniczne podczas leczenia azytromycyną i po jego zakończeniu.
Dabigatran (doustny lek przeciwzakrzepowy)	ND Oczekiwane: ↑ 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 Oczekiwane: ↑ 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	Nieznany.	Podczas leczenia azytromycyną i po jego zakończeniu należy rozważyć częstsze monitorowanie czasu protrombinowego.

	przeciwwskazkowego doustnych leków przeciwwskazkowych typu kumaryny po jednoczesnym podaniu z azytromycyną.		
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 karbamazepiną, cetyryzyną, efawirenzem, flukonazolem, metyloprednizolonem, midazolamem, ryfabutiną, sildenafilem, teofiliną, triazolamem, trimetoprymem/sulfametoksazolem i zydowudyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

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 badaniach płodności przeprowadzonych na szczurach odnotowano obniżony wskaźnik ciąż po podaniu azytromycyny. Znaczenie tego odkrycia dla ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

<Nazwa własna> 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

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

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 3: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zakażenie Candida 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	Leukopenia Neutropenia Eozynofilia		Małopłytkowość Niedokrwistość hemolityczna

		Zwiększenie liczby eozynofilów Zwiększenie liczby bazofilów Zwiększenie liczby monocytów Zwiększenie liczby neutrofilii	Zwiększenie liczby płytek Zmniejszenie hematokrytu		
Zaburzenia układu immunologicznego			Obrzęk naczyń naczynioruchowy Nadwrażliwość (patrz punkt 4.4)		Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zmniejszenie apetytu		
Zaburzenia psychiczne			Nerwowość Bezsennność	Pobudzenie	Lęk 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 węchu Omdlenie
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zaburzenia ucha 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 Dyskomfort w jamie brzusznej*	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 Rzekomobło niaste 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	Nieprawidłowa czynność wątroby Żółtaczka cholestatyczna	Niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4) Piorunujące zapalenie wątroby Martwica wątroby

			bilirubiny we krwi Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka Świąd Pokrzywka Zapalenie skóry Suchość skóry Nadpotliwość	Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) Reakcja nadwrażliwości na światło	Toksyczna nekroliza naskórka Zespół Stevensa-Johnsona Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Choroba zwyrodnieniowa stawów Ból mięśni Ból pleców Ból szyi		Artralgia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Dysuria Ból nerek Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi		Ostre uszkodzenie nerek Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Krwawienie międzymiesiączkowe Zaburzenia jąder		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Ból w miejscu wstrzyknięcia Stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia	Obrzęk Astenia Złe samopoczucie Zmęczenie Obrzęk twarzy Ból w klatce piersiowej Gorączka Ból		

			Obrzęk obwodowy		
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi	Nieprawidłowe stężenie potasu we krwi Zwiększenie stężenia chlorków we krwi Zwiększenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie stężenia wodorowęglanów we krwi Nieprawidłowe stężenie sodu we krwi		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Powikłania pozabiegowe		

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

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.

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

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy
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). Metylazy 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

Częstość występowania oporności nabytej może różnić się geograficznie i w czasie dla wybranych gatunków, a lokalne informacje na temat oporności są pożądane, szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć porady eksperta, gdy lokalna częstość występowania oporności jest taka, że użyteczność danego leku w przynajmniej niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwa. Szczególnie w przypadku ciężkich zakażeń lub niepowodzenia terapeutycznego należy przeprowadzić diagnostykę mikrobiologiczną z identyfikacją patogenu i określeniem jego wrażliwości na azytromycynę.

Tabela 4: Częstość występowania oporności nabytej

Zwykłe wrażliwe gatunki
<i>Gram-ujemne mikroorganizmy tlenowe</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Inne mikroorganizmy</i>

<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
Gatunki, dla których nabyta oporność może stanowić problem
Gram-dodatnie mikroorganizmy tlenowe
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺
Gram-ujemne mikroorganizmy tlenowe
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Drobnoustroje odporne z natury
Gram-ujemne mikroorganizmy tlenowe
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Mikroorganizmy beztlenowe
<i>Bacteroides</i> spp.

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

⁺Szczepki *Streptococcus pneumoniae* wrażliwe na penicylinę są bardziej podatne na azytromycynę niż szczepki *Streptococcus pneumoniae* odporne na penicylinę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

U pacjentów hospitalizowanych z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc otrzymujących raz na dobę jednogodziną infuzję dożylną przez 2 do 5 dni 500 mg azytromycyny w stężeniu 2 mg/ml, średnie $C_{max} \pm SD$ wynosiło $3,63 \pm 1,60$ µg/ml, średnie C_{trough} (C_{24}) po rozpoczęciu ostatniej dawki infuzji wynosiło 0,2 µg/ml, a średnie AUC_{0-24} wynosiło $9,6 \pm 4,8$ µg.h/ml.

Średnie wartości C_{max} , C_{trough} (C_{24}) i AUC_{0-24} wynosiły odpowiednio $1,14 \pm 0,14$ µg/ml, $0,18 \pm 0,02$ µg/ml i $8,03 \pm 0,86$ µg h/ml u zdrowych ochotników otrzymujących 3-godzinny wlew dożylny 500 mg azytromycyny w stężeniu 1 mg/ml.

Porównanie parametrów farmakokinetycznych osocza po podaniu pierwszej i piątej dawki dobowej 500 mg azytromycyny dożylnie u zdrowych ochotników wykazało prawie brak zmian w C_{max} , ale nastąpił 40-61% wzrost AUC_{0-24} odzwierciedlający 2,2- do 3-krotny wzrost poziomów C_{trough} (C_{24}).

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.

Liniowość lub nieliniowość

Po doustnym podaniu produktu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu wykazano proporcjonalność dawki w odniesieniu do AUC_{0-24} 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 AUC_{0-120} zwiększyły się odpowiednio o 5,1% i 4,2% w porównaniu z osobami z $GFR >80$ ml/min). Średnie C_{max} i AUC_{0-120} zwiększyły się odpowiednio o 61% i 35% u osób z $GFR <10$ ml 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 (w wieku od 21 do 85 lat) 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, AUC_{0-24} w dniach 1 i 5 wynosiło odpowiednio 3,0 i 2,7 $\mu g \cdot h/ml$. W dniu 5 zaobserwowano o 29% większe AUC_{0-24} , 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.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

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 (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 wynoszącej 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).

ULOTKA DLA PACJENTA

Postacie do stosowania dożylnego (500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)

1. Co to jest lek <nazwa własna> i w jakim celu się go stosuje

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

Lek <nazwa własna> zawiera substancję czynną azytromycyna. Azytromycyna jest antybiotykiem należącym do grupy antybiotyków znanych jako makrolidy, które blokują wzrost wrażliwych bakterii.

Lek <Nazwa własna> stosuje się w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych:

- zapalenie płuc (pozaszpitalne zapalenie płuc, nienabyte w szpitalu)
- zakażenie bakteryjne macicy, jajowodów i jajników (zapalenie narządów miednicy mniejszej), zawsze w skojarzeniu z innym antybiotykiem (antybiotykami), dobranym przez lekarza lub farmaceutę.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku <nazwa własna>

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

Kiedy nie stosować leku <nazwa własna>

- jeśli pacjent ma uczulenie na azytromycynę, erytromycynę, jakikolwiek antybiotyk makrolidowy lub ketolidowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku <Nazwa własna> należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli u pacjenta występuje lub występował którykolwiek z poniższych stanów:

- choroby serca (np. zaburzenia rytmu serca lub niewydolność serca) lub niskie stężenie potasu lub magnezu we krwi: choroby te mogą przyczynić się do wystąpienia poważnych działań niepożądanych azytromycyny związanych z sercem
- choroby wątroby: może być konieczne monitorowanie czynności wątroby lub przerwanie leczenia przez lekarza
- ciężka biegunka po podaniu innych antybiotyków
- miejscowe osłabienie mięśni (miastenia), ponieważ objawy tej choroby mogą się nasilić podczas leczenia
- lub jeśli pacjent przyjmuje pochodne sporyszu, takie jak ergotamina (stosowana w leczeniu migreny), ponieważ tych leków nie należy stosować razem z lekiem <Nazwa własna>.

Należy przerwać stosowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem (patrz także „Poważne działania niepożądane” w punkcie 4):

- jeśli pacjent odczuwa, że występuje u niego reakcja alergiczna (np. trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy lub gardła, wysypka, pęcherze).
- jeśli pacjent zauważy którykolwiek z objawów opisanych w punkcie 4 związanych z poważnymi reakcjami skórnymi, w tym zespołem Stevensa-Johnsona, toksyczną nekrolizą naskórka, reakcją polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) oraz ostrą uogólnioną osutką kropkową (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), które zgłaszano w związku z leczeniem azytromycyną.
- jeśli pacjent odczuwa nieprawidłowe bicie serca lub kołatanie serca, zawroty głowy lub występuje u niego omdlenie podczas otrzymywania leku <Nazwa własna>.
- jeśli u pacjenta wystąpią objawy choroby wątroby (np. ciemne zabarwienie moczu, utrata apetytu lub zażółcenie skóry lub białkówki oczu).
- jeśli u pacjenta wystąpi ciężka biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia. Nie należy przyjmować żadnych leków w celu leczenia biegunki bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. Jeśli biegunka nie ustąpi lub wystąpi ponownie w ciągu pierwszych tygodni po zakończeniu leczenia, należy również poinformować o tym lekarza.

Nadkażenie

Lekarz może obserwować pacjenta pod kątem objawów dodatkowych zakażeń bakteryjnych lub grzybiczych, których nie można leczyć lekiem <nazwa własna> (nadkażenie).

Zakażenie przenoszone drogą płciową

Lekarz może wykonać badanie w kierunku kiły i wykluczyć potencjalne zakażenie kiłą, chorobą przenoszoną drogą płciową, która w przeciwnym razie może postępować niewykryta i być rozpoznana z opóźnieniem. Ponadto w każdym przypadku zakażenia bakteryjnego przenieszonego drogą płciową lekarz rozpocznie laboratoryjne badania kontrolne w celu sprawdzania skuteczności leczenia.

Dzieci i młodzież

Jeśli dziecko jest w wieku poniżej 12 lat lub jeśli pacjent jest nastolatkiem (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat), nie należy stosować tego produktu leczniczego, ponieważ nie badano jego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

Lek <Nazwa własna> a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Stosowanie leku <Nazwa własna> jednocześnie z niektórymi innymi lekami może powodować działania niepożądane. Z tego powodu szczególnie ważne jest, aby poinformować lekarza, jeśli pacjent stosuje którykolwiek z poniższych leków:

- atorwastatyna i inne leki z grupy statyn (stosowane do obniżania stężenia cholesterolu we krwi i zapobiegania chorobom serca, w tym zawałom serca i udarom mózgu)
- cyklosporyna (stosowana do zapobiegania odrzuceniu przeszczepów narządów przez organizm)
- kolchicina (stosowana w leczeniu dny moczanowej i rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej)
- dabigatran (stosowany do zapobiegania i w leczeniu tworzenia się skrzepów krwi (lek przeciwzakrzepowy))
- digoksyna (stosowana w leczeniu chorób serca)
- warfaryna lub podobne leki rozrzedzające krew (leki przeciwzakrzepowe)
- leki, które mogą powodować wydłużenie czasu skurczu i rozkurczu mięśnia sercowego (wydłużenie odstępu QT), takie jak poniższe:
 - chinidyna, prokainamid, dofetylid, amiodaron i sotalol (stosowane w leczeniu nieregularnego bicia serca, w tym zbyt szybkiego lub zbyt wolnego bicia serca - zaburzeń rytmu serca)
 - pimozyd (stosowany w leczeniu chorób psychicznych)
 - citalopram (stosowany w leczeniu depresji)
 - moksyflokscyna i lewoflokscyna (antybiotyki)
 - cyzapryd (stosowany w leczeniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych)
 - hydroksychlorochina lub chlorochina (stosowane w leczeniu chorób autoimmunologicznych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów, lub w leczeniu malarii lub zapobieganiu jej)

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed otrzymaniem tego leku.

Ciąża

Lekarz podejmie decyzję, czy pacjentka powinna przyjmować ten lek w czasie ciąży, dopiero po upewnieniu się, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

<Nazwa własna> przenika do mleka ludzkiego. Lekarz podejmie zatem decyzję, czy pacjentka powinna przerwać karmienie piersią, czy powinna unikać leczenia lekiem <Nazwa własna>, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla pacjentki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

<Nazwa własna> wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Istnieją zgłoszenia, że lek <Nazwa własna> powoduje zawroty głowy, senność i napady padaczkowe, a także problemy ze wzrokiem i słuchem u niektórych osób. Te możliwe działania niepożądane mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

<Lek <Nazwa własna> zawiera {nazwa substancji pomocniczej}>

[W tym punkcie należy dodać ostrzeżenie o każdej substancji pomocniczej, która może powodować działania niepożądane, np. u pacjentów z określonymi zaburzeniami metabolizmu (np. fenyloketonurią, nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, niedoborem sacharazy/izomaltazy) lub alergiami, zgodnie z szablonem QRD. Każdy podmiot odpowiedzialny będzie musiał wymienić wszelkie istotne substancje pomocnicze i związane z nimi ostrzeżenia dla swoich postaci farmaceutycznych.]

3. Jak stosować lek <nazwa własna>

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

Lek podaje się raz na dobę. Lek będzie podawany przez personel medyczny w postaci infuzji dożylniej przez 3 godziny lub 1 godzinę. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Zalecane schematy dawkowania u dorosłych pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Zakażenie	Cykl leczenia
zapalenie płuc (pozaszpitalne zapalenie płuc, nienabyte w szpitalu)	500 mg raz na dobę przez co najmniej 2 dni, następnie dawka doustna 500 mg raz na dobę, aby zakończyć 7-dniowy do 10-dniowego cykl leczenia.
Zakażenie bakteryjne macicy, jajowodów i jajników (zapalenie narządów miednicy mniejszej) <Nazwa własna> należy stosować w skojarzeniu z innym antybiotykiem, dobranym przez lekarza lub farmaceutę.	500 mg raz na dobę przez 1-2 dni, a następnie dawka doustna 250 mg raz na dobę, aby zakończyć 7-dniowy cykl leczenia

Sposób podawania

[Informacje o sposobie podawania, w tym standardowy termin EDQM, należy podać w tym miejscu zgodnie z punktem 4.2 ChPL].

Otrzymanie większej niż zalecana dawki leku <nazwa własna>

Lekarz podejmie decyzję o sposobie leczenia, w tym o przerwaniu leczenia i monitorowaniu objawów niepożądanych. Najczęstsze działania niepożądane związane z podaniem większej niż zalecana dawka leku <Nazwa własna> to wymioty, biegunka, ból brzucha i nudności.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. **Możliwe działania niepożądane**

[Punkt ten powinien mieć następujące brzmienie:]

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poważne działania niepożądane

Należy przerwać stosowanie leku <Nazwa własna> i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

- nagły świszczący oddech, trudności w oddychaniu, obrzęk powiek, twarzy lub warg, wysypka lub świąd, zwłaszcza całego ciała (*reakcja anafilaktyczna*, częstość nieznana)
- szybkie lub nieregularne bicie serca (*zaburzenia rytmu serca* lub *częstoskurcz typu torsades de pointes*, częstość nieznana)
- ciemny mocz, utrata apetytu lub zażółcenie skóry lub białówek oczu, które są objawami zaburzeń wątroby (*niewydolność wątroby* lub *martwica wątroby* (częstość nieznana), *zapalenie wątroby* (niezbyt często: mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób)).
- ciężka biegunka ze skurczami brzucha, krwawymi stolcami i (lub) gorączką może oznaczać zakażenie jelita grubego (*zapalenie jelita grubego związane z antybiotykami*, częstość nieznana). Nie należy przyjmować leków przeciw biegunce, które hamują ruchy jelit (*leki antyperystaltyczne*).
- zaczerwienione płaskie, tarczowate lub okrągłe plamy na tułowi, często z położonymi w ich środku pęcherzami, łuszczenie się skóry, owrzodzenie w jamie ustnej, gardle, nosie, na narządach płciowych i w obrębie oczu. Te poważne wysypki skórne mogą być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi (*zespół Stevensa-Johnsona* lub *toksyczna nekroliza naskórka*, częstość nieznana).
- rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne (*zespół DRESS* lub *zespół nadwrażliwości na lek*, rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób)).
- czerwona, łuszcząca się, rozległa wysypka z guzkami pod skórą oraz pęcherzami z towarzyszącą gorączką. Objawy zwykle pojawiają się w momencie rozpoczęcia leczenia (*ostra uogólniona osutka krostkowa*, rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób)).

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)

- biegunka
- dyskomfort w jamie brzusznej

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób)

- ból głowy
- wymioty, ból brzucha, mdłości (*nudności*)
- zmiany w wynikach badań krwi (*zmniejszenie liczby limfocytów*, *zwiększenie liczby eozynofili*, *zwiększenie liczby bazofili*, *zwiększenie liczby monocytów*, *zwiększenie liczby neutrofili*, *zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi*)
- ból w miejscu wstrzyknięcia
- stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia

Niezbyt często (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób)

- pleśniawki (*kandydoza*) - zakażenie grzybicze jamy ustnej i pochwy, inne zakażenia grzybicze
- zapalenie płuc, zakażenie bakteryjne gardła, zapalenie przewodu pokarmowego, zaburzenia oddechowe, zapalenie błony śluzowej wewnątrz nosa, zakażenie pochwy
- zmiany liczby białych krwinek (*leukopenia*, *neutropenia*, *eozynofilia*)
- zwiększenie liczby płytek krwi

- zmniejszenie proporcji wszystkich komórek krwi w całkowitej objętości krwi (*zmniejszenie hematokrytu*)
- reakcje alergiczne, obrzęk dłoni, stóp i twarzy (*obrzęk naczynioruchowy*)
- brak apetytu
- nerwowość, trudności ze snem (*bezsenność*)
- zawroty głowy, uczucie senności (*senność*), zmiany w odczuwaniu smaku (*dysgeuzja*), uczucie kłucia i mrowienia lub drętwienia (*parestezja*)
- zaburzenia widzenia
- zaburzenia ucha
- uczucie wirowania (*zawroty głowy pochodzenia błędnikowego*)
- odczuwanie bicia serca (*kołatanie serca*)
- uderzenia gorąca
- nagły świszczący oddech, krwawienie z nosa
- zaparcia, wiatry, zaburzenia trawienia (*niestrawność*), zapalenie błony śluzowej żołądka, trudności w połykaniu (*dysfagia*), obrzęk brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej, odbijanie się, owrzodzenie jamy ustnej, zwiększone wydzielanie śliny
- wysypka, świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, suchość skóry, nadmierne pocenie się (*nadpotliwość*)
- obrzęk i ból stawów (choroba zwyrodnieniowa stawów), ból mięśni, ból pleców, ból szyi
- bolesne oddawanie moczu (*dysuria*), ból nerek
- krwawienia miesiączkowe w nieregularnych odstępach czasu (*krwotok maciczny*), zaburzenia jąder
- obrzęk spowodowany zatrzymaniem płynów, zwłaszcza twarzy, kostek i stóp (*obrzęk, obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy*)
- osłabienie, zmęczenie, ogólne złe samopoczucie, gorączka
- ból w klatce piersiowej, ból
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (np. krwi lub wątroby)
- powikłania pozabiegowe

Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób)

- uczucie rozdrażnienia
- choroby wątroby, zażółcenie skóry lub oczu
- zwiększona wrażliwość na światło słoneczne

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek z powodu zwiększonego rozpadu komórek, co może powodować zmęczenie i bladość skóry (*niedokrwistość hemolityczna*)
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co może prowadzić do krwawienia i siniaków (*małopłytkowość*)
- uczucie gniewu, agresji, uczucie strachu i niepokoju (*lęk*), ostry stan splątania (*majaczenie*),
- omamy
- omdlenie
- drgawki (*napady padaczkowe*)
- zmniejszenie czucia dotyku, bólu i temperatury (*niedoczulica*)
- nadmierna aktywność
- zmiana zmysłu węchu (*anosmia, parosmia*)
- całkowita utrata zmysłu smaku (*ageuzja*)
- osłabienie mięśni (*miastenia*)
- nieprawidłowy zapis elektrokardiograficzny (EKG) serca (*wydłużenie odstępu QT*)
- głuchota, osłabienie słuchu lub dzwonienie w uszach (*szumy uszne*)
- niskie ciśnienie tętnicze
- zapalenie trzustki powodujące silny ból brzucha i pleców (*zapalenie trzustki*)
- zmiana koloru języka
- ból stawów (*artralgia*)
- zapalenie nerek (*śródmieższowe zapalenie nerek*) i niewydolność nerek

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.