

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azitrox Z, 200 mg/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml sporządzonej zawiesiny doustnej zawiera 200 mg azytromycyny (*Azithromycinum*) w postaci azytromycyny dwuwodnej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 5 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 3,9 g sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Jednorodny, sypki, pozbawiony grudek proszek barwy białej, o aromacie bananowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE tri

4.1 Wskazania do stosowania

Azitrox Z jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń, wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę (patrz punkt 5.1):

- zakażenia górnych dróg oddechowych, w tym: bakteryjne zapalenie gardła, zapalenie migdałków, zapalenie zatok, bakteryjne zapalenie ucha środkowego;
- zakażenia dolnych dróg oddechowych, w tym: ostre bakteryjne zapalenie oskrzeli, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, pozaszpitalne zapalenie płuc;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich, w tym: rumień przewlekły wędrujący (pierwsze stadium boreliozy z Lyme), róża, liszajec, ropne zapalenie skóry.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Azitrox Z należy podawać w pojedynczej dawce dobowej, 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

Dorośli i dzieci o masie ciała powyżej 45 kg

Dawka całkowita wynosi 1500 mg i należy ją podać w ciągu trzech dni: po 500 mg raz na dobę.

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy o masie ciała do 45 kg

Dawka całkowita wynosi 30 mg/kg mc. i należy ją podać w ciągu trzech dni: po 10 mg/kg mc. raz na dobę.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania azytromycyny u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy.

Wielkość pojedynczej dawki produktu Azitrox Z w zależności od masy ciała pacjenta przedstawiono w poniższej tabeli.

Masa ciała	Dawkowanie zawiesiny doustnej			
	za pomocą dozownika strzykawkowego		za pomocą łyżki miarowej	
	dawka azytromycyny	objętość zawiesiny	dawka azytromycyny	objętość zawiesiny
5 kg	50 mg	1,25 ml		
6 kg	60 mg	1,5ml		
7 kg	70 mg	1,75 ml		
8 kg	80 mg	2 ml		
9 kg	90 mg	2,25 ml		
10-14 kg	100 mg	2,5 ml	100 mg	2,5 ml
15-24 kg	200 mg	5 ml	200 mg	5 ml
25-34 kg	300 mg	7,5 ml	300 mg	7,5 ml
34-44 kg	400 mg	10 ml	400 mg	10 ml
≥45 kg			500 mg	można podawać dawkę oraz postać leku jak dla dorosłych

Stosowanie w leczeniu zapalenia gardła i migdałków wywołanego przez *Streptococcus pyogenes*

Uwaga: W przypadkach paciorkowcowego zapalenia gardła i migdałków azytromycynę należy podawać jedynie pacjentom z nadwrażliwością natychmiastową na antybiotyki beta-laktamowe (patrz punkt 4.4)

Azytromycyna podawana przez 3 dni, w pojedynczych dawkach dobowych wynoszących 10 mg/kg mc. lub 20 mg/kg mc., jest skuteczna w leczeniu zapalenia gardła i (lub) migdałków wywołanego przez streptokoki.

Jednak lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia gardła i (lub) migdałków wywołanego przez bakterie *Streptococcus pyogenes* oraz profilaktyce ostrego gośćca stawowego jest zwykle penicylina.

W leczeniu rumienia przewlekłego wędrującego całkowita dawka azytromycyny wynosi 60 mg/kg mc., podawana według następującego schematu: 20 mg/kg mc. w pierwszym dniu, następnie 10 mg/kg mc. od 2. do 5. dnia leczenia.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego GFR od 10 do 80 ml/min). Należy zachować ostrożność stosując azytromycynę u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR<10 ml/min) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Azytromycyna jest metabolizowana w wątrobie i wydalana z żółcią. Nie należy jej stosować u pacjentów z ciężką chorobą wątroby, gdyż nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania azytromycyny u tych pacjentów. U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt. 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku jest takie samo, jak u pozostałych dorosłych pacjentów. Należy jednak zachować ostrożność stosując azytromycynę u pacjentów w podeszłym wieku, u których występują stany sprzyjające powstawaniu arytmii, gdyż w tej grupie wiekowej jest zwiększone ryzyko rozwoju zaburzeń rytmu serca i częstoskurczu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Dawkę należy odmierzać za pomocą dozownika strzykawkowego lub łyżeczki miarowej.

Azitrox Z w postaci zawiesiny jest przeznaczony do stosowania u dzieci o masie ciała poniżej 45 kg.

Dzieci o masie ciała do 15 kg. Dawkę należy odmierzyć jak najdokładniej za pomocą dołączonego dozownika strzykawkowego o pojemności 5 ml. Dozownik strzykawkowy ma podziałkę co 0,25 ml; jeden stopień podziałki odpowiada 10 mg azytromycyny.

Dzieci o masie ciała powyżej 15 kg. Dawkę należy odmierzać za pomocą dołączonej łyżeczki miarowej.

Dzieci o masie ciała powyżej 45 kg. Można podawać dawkę oraz postać leku jak dla dorosłych.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Podobnie jak w przypadku erytromycyny i innych antybiotyków makrolidowych, notowano występowanie rzadkich ciężkich reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego i anafilaksji (rzadko zakończonych zgonem), reakcji skórnych, w tym ostrej uogólnionej osutki krostkowej (*ang. AGEP*), zespołu Stevensa-Johnsona (*ang. SJS*), toksycznej nekrolizy naskórka (zespół Lyella, *ang. TEN*) (rzadko prowadzących do zgonu) i wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (*ang. DRESS*). W przebiegu niektórych z tych reakcji na azytromycynę występowały nawroty objawów i konieczny był dłuższy okres obserwacji i leczenia.

Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy odstawić lek i wdrożyć odpowiednie leczenie. Lekarz powinien mieć świadomość, że po przerwaniu leczenia objawowego może dojść do nawrotu objawów alergicznych.

Zaburzenia czynności wątroby

Wątroba jest główną drogą eliminacji azytromycyny, dlatego produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Podczas stosowania azytromycyny zgłaszano przypadki piorunującego zapalenia wątroby, prowadzącego do zagrażającej życiu niewydolności wątroby (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń czynności wątroby, takie jak szybko postępująca astenia z jednoczesną żółtaczką, ciemno zabarwiony mocz, skłonność do krwawień lub encefalopatia wątrobowa, należy niezwłocznie przeprowadzić badania (testy) czynności wątroby. Należy przerwać stosowanie azytromycyny, jeżeli wystąpiły zaburzenia czynności wątroby.

Stosowanie długotrwałe

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

Alkaloidy sporyszu i azytromycyna

Jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu i antybiotyków makrolidowych może przyspieszyć wystąpienie objawów zatrucia sporyszem. Nie badano interakcji pomiędzy alkaloidami sporyszu i azytromycyną. Jednak ze względu na możliwość wystąpienia zatrucia sporyszem, nie należy jednocześnie stosować azytromycyny i pochodnych alkaloidów sporyszu (patrz punkt 4.5).

Wydłużenie repolaryzacji serca i odstępu QT

Podczas leczenia innymi antybiotykami makrolidowymi obserwowano wydłużenie repolaryzacji serca i odstępu QT, wiążące się z ryzykiem rozwoju zaburzeń rytmu serca i częstoskurczu typu *torsade de pointes*. Nie można całkowicie wykluczyć podobnego działania azytromycyny u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wydłużenia repolaryzacji serca (patrz punkt 4.8). Dlatego należy zachować

ostrożność stosując azytromycynę u pacjentów, u których występują stany sprzyjające powstawaniu arytmii (szczególnie u kobiet i osób w podeszłym wieku):

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

Zakażenia wywołane przez paciorkowce

W leczeniu zapalenia gardła i migdałków podniebiennych, spowodowanego przez *Streptococcus pyogenes*, oraz w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej lekiem z wyboru jest zwykle penicylina. Azytromycyna jest skuteczna w leczeniu zakażeń gardła wywołanych przez paciorkowce. Nie przeprowadzono badań potwierdzających jej skuteczność w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej.

Choroby przenoszone drogą płciową

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

Nadkażenia

Podobnie jak podczas stosowania innych antybiotyków, należy obserwować czy u pacjentów nie występują objawy nadkażenia opornymi drobnoustrojami, w tym grzybami.

Ze względu na oporność krzyżową, nie należy stosować azytromycyny w leczeniu zakażeń szczepami bakterii Gram-dodatnich opornymi na erytromycynę i większością szczepów gronkowców opornych na metycylinę. Należy wziąć pod uwagę lokalną oporność na azytromycynę.

Niewydolność nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR<10 ml/min) stwierdzono zwiększenie o 33% całkowitego wpływu azytromycyny na organizm (patrz punkt 5.2).

*Zakażenia *Clostridium difficile**

Notowano występowanie biegunki i rzekomobłoniastego zapalenia jelit wywołanego przez *Clostridium difficile* po zastosowaniu antybiotyków makrolidowych. Dlatego należy ściśle obserwować pacjenta, u którego biegunka wystąpiła w związku ze stosowaniem zawiesiny Azitrox Z. Biegunka spowodowana zakażeniami *Clostridium difficile* może wystąpić w trakcie leczenia prawie każdym antybiotykiem, w tym azytromycyną. Obserwowano przypadki o różnym nasileniu: od lekkiej biegunki do ciężkiego zapalenia jelit zakończonego zgonem. Zakażenia *Clostridium difficile* mogą być odporne na leczenie antybiotykami i może być konieczne usunięcie okrężnicy. Dlatego należy zawsze uwzględnić możliwość zakażenia *Clostridium difficile* u pacjentów, u których biegunka wystąpiła w trakcie lub po antybiotykoterapii. W takich przypadkach należy bardzo dokładnie zebrać wywiad, gdyż notowano przypadki biegunki w przebiegu zakażeń *Clostridium difficile*, występującej ponad dwa miesiące po zakończeniu leczenia antybiotykiem.

Jeśli u pacjenta wystąpi biegunka, należy rozważyć przerwanie leczenia azytromycyną i rozpocząć celowane leczenie przeciwko *Clostridium difficile*.

Zaburzenia neurologiczne i psychiczne

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

Miastenia

W trakcie leczenia azytromycyną obserwowano zaostrzenie objawów miastonii lub wystąpienie zespołu miastenicznego.

Zakażone rany oparzeniowe

Nie należy stosować azytromycyny w leczeniu zakażonych ran oparzeniowych.

*Leczenie zakażeń wywołanych przez kompleks *Mycobacterium avium* u dzieci*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności azytromycyny w leczeniu zakażeń wywołanych przez kompleks *Mycobacterium avium* u dzieci i zapobieganiu im.

Substancje pomocnicze

Azitrox Z zawiera sacharozę (5 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 3,9 g sacharozy). Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę (5 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 7,5 mg sodu), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki zobojętniające

Jednoczesne stosowanie azytromycyny i leków zobojętniających sok żołądkowy powoduje zmniejszenie maksymalnych stężeń azytromycyny w surowicy, bez wpływu na jej całkowitą biodostępność, chociaż największe stężenia w surowicy były zmniejszone o około 25%.

Azytromycynę należy podawać co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po przyjęciu leków zobojętniających.

Cetyryzyna

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

Cyzapryd

Cyzapryd wydłuża odstęp QT. Należy więc zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu azytromycyny i cyzaprydu ze względu na zwiększenie się ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca.

Dydanozyna

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

Digoksyna i kolchicina (substraty glikoproteiny P)

Notowano, że jednoczesne podawanie antybiotyków makrolidowych w tym azytromycyny, z substratami glikoproteiny P, takimi jak digoksyna i kolchicina, prowadzi do zwiększenia stężenia substratu glikoproteiny P w surowicy. W związku z tym, w przypadku jednoczesnego podawania azytromycyny i substratów glikoproteiny P, takimi jak digoksyna i kolchicina, należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia stężenia substratu glikoproteiny P (np. digoksyny) w surowicy. W czasie leczenia azytromycyną i po jego zakończeniu niezbędna jest kliniczna obserwacja pacjenta, a w stosownych przypadkach, oznaczanie stężenia digoksyny w surowicy.

Zydowudyna

Podanie azytromycyny w jednorazowej dawce 1000 mg lub wielokrotnych dawek 1200 mg lub 600 mg miało niewielki wpływ na farmakokinetykę w osoczu i wydalanie przez nerki zydowudyny lub jej glukuronidowego metabolitu. Jednakże podawanie azytromycyny zwiększało stężenia fosforylowanej zydowudyny (klinicznie czynnego metabolitu) w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej. Znaczenie kliniczne tego działania jest niejasne, jednak może być ono korzystne dla pacjenta.

Alkaloidy sporyszu

Ze względu na teoretyczną możliwość zatrucia sporyszem, nie zaleca się jednoczesnego stosowania azytromycyny i pochodnych ergotaminy (patrz punkt 4.4).

Leki metabolizowane z udziałem cytochromu P450

Azytromycyna nie wchodzi w istotne interakcje z układem wątrobowego cytochromu P450. Uważa się, że nie wchodzi ona w interakcje farmakokinetyczne, obserwowane dla erytromycyny i innych antybiotyków makrolidowych. W przypadku azytromycyny nie występuje indukcja ani inaktywacja wątrobowego cytochromu P450 poprzez kompleks metabolit-cytochrom.

Przeprowadzono badania farmakokinetyczne z użyciem azytromycyny i wymienionych poniżej leków, które są w istotnym stopniu metabolizowane za pośrednictwem cytochromu P450.

Atorwastatyna

Jednoczesne podawanie atorwastatyny (w dawce 10 mg na dobę) i azytromycyny (w dawce 500 mg na dobę) nie prowadziło do zmiany stężenia atorwastatyny w osoczu (na podstawie testu hamowania reduktazy HMG-CoA). Niemniej jednak po wprowadzeniu do obrotu odnotowano przypadki rabdomiolizy u pacjentów przyjmujących jednocześnie azytromycynę i statyny.

Karbamazepina

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

Cymetydyna

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

Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny

W badaniu interakcji farmakokinetycznych, podawanie azytromycyny nie zwiększało działania przeciwzakrzepowego warfaryny zastosowanej w pojedynczej dawce 15 mg u zdrowych ochotników. Obserwowano nasilenie działania przeciwzakrzepowego po jednoczesnym podaniu azytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny. Chociaż nie ustalono związku przyczynowego tego zjawiska, należy zwrócić uwagę na właściwą częstość kontrolnych oznaczeń czasu protrombinowego podczas stosowania azytromycyny u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny.

Cyklosporyna

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

Efawirenz

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

Flukonazol

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

Indynawir

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

Metylprednizolon

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

Midazolam

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

Nelfinawir

Jednoczesne podawanie azytromycyny w dawce 1200 mg i nelfinawiru w stanie stacjonarym (750 mg 3 razy na dobę) powodowało zwiększenie stężenia azytromycyny. Nie obserwowano istotnych klinicznie działań niepożądanych i nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Ryfabutyna

Jednoczesne stosowanie ryfabutyiny i azytromycyny nie miało wpływu na stężenie tych substancji w surowicy. U pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę i ryfabutyinę obserwowano neutropenię. Chociaż neutropenia wiązała się ze stosowaniem ryfabutyiny, nie ustalono związku przyczynowego z jednoczesnym leczeniem azytromycyną (patrz punkt 4.8).

Sildenafil

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

Terfenadyna

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

Teofilina

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

Triazolam

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

Trimetoprym i sulfametoksazol

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania azytromycyny u kobiet w ciąży. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazano, że azytromycyna przenika przez barierę łożyska, nie powodując jednak działania teratogennego. Bezpieczeństwo stosowania azytromycyny w okresie ciąży nie zostało potwierdzone. Dlatego też azytromycynę należy stosować w okresie ciąży, jedynie wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko.

Karmienie piersią

Zaobserwowano, że azytromycyna przenika do mleka kobiecego. Nie przeprowadzono jednak odpowiednich, prawidłowo kontrolowanych badań klinicznych u kobiet karmiących, określających farmakokinetykę wydzielania azytromycyny do mleka kobiecego.

Płodność

W badaniach płodności przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano zmniejszony wskaźnik poczęć po podaniu azytromycyny. Znaczenie tej obserwacji u ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak dowodów świadczących o tym, że azytromycyna może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas wykonywania takich czynności należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia takich działań niepożądanych, jak zawroty głowy i drgawki.

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie działań niepożądanych azytromycyny, uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Drożdżyca, zakażenie pochwy, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze, zakażenie bakteryjne, zapalenie gardła, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie błony śluzowej nosa, zaburzenia oddechowe, drożdżakowe zakażenie jamy ustnej
	Częstość nieznana	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Leukopenia, neutropenia, eozynofilia
	Częstość nieznana	Małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość
	Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Nerwowość, bezsenność
	Rzadko	Pobudzenie
	Częstość nieznana	Agresja, niepokój, delirium, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność, zaburzenia smaku, parestezje
	Częstość nieznana	Omdlenie, drgawki, niedoczulica, nadmierna aktywność psychoruchowa, brak węchu, brak smaku, zaburzenia węchu, miastenia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zaburzenia ucha, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
	Częstość nieznana	Zaburzenia słuchu, w tym głuchota i (lub) szumy uszne

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Kołatanie serca
	Częstość nieznana	Zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4), zaburzenia rytmu serca (patrz punkt 4.4), w tym częstoskurcz komorowy, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Uderzenia gorąca
	Częstość nieznana	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Duszność, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
	Często	Wymioty, ból brzucha, nudności
	Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, wzdęcia, niestrawność, zaburzenia połykania, wzdęty brzuch, suchość błony śluzowej jamy ustnej, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, owrzodzenie jamy ustnej, nadmierne wydzielanie śliny
	Częstość nieznana	Zapalenie trzustki, przebarwienia języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Zaburzenia czynności wątroby, żółtaczka cholestatyczna
	Częstość nieznana	Niewydolność wątroby (rzadko zakończona zgonem) (patrz punkt 4.4), piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka, świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, suchość skóry, nadmierna potliwość
	Rzadko	Reakcja nadwrażliwości na światło, ostra uogólniona osutka krostkowa (<i>ang. AGEP</i>)
	Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona (<i>ang. SJS</i>), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella, <i>ang. TEN</i>), rumień wielopostaciowy, polekowa wysypka z eozynofilią i objawami ogólnymi (<i>ang. DRESS</i>)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Choroba zwyrodnieniowa stawów, ból mięśni, ból pleców, ból szyi
	Częstość nieznana	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Bolesne oddawanie moczu, ból nerek
	Częstość nieznana	Ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Nieregularne krwawienia miesiączkowe, zaburzenia jąder
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, obrzęk, złe samopoczucie, astenia, uczucie zmęczenia, obrzęk twarzy, gorączka, ból, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby eozynofili, zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi, zwiększenie liczby bazofili, zwiększenie liczby monocytów, zwiększenie liczby neutrofilii
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi,

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
		zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, nieprawidłowe stężenie potasu we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia chlorków, zwiększenie stężenia glukozy, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie stężenia wodorowęglanów, nieprawidłowe stężenie sodu
Urazy i zatrucia	Niezbyt często	Powikłania po zabiegach

Działania niepożądane prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane ze stosowaniem azytromycyny w leczeniu zakażeń kompleksem *Mycobacterium avium* lub zapobieganiu im, na podstawie badań klinicznych i obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu

Te działania niepożądane różnią się rodzajem lub częstością występowania od zgłaszanych podczas stosowania azytromycyny w postaciach o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Jadłowstręt
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, ból głowy, parestezje, zaburzenia smaku
	Niezbyt często	Niedoczulica
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Głuchota
	Niezbyt często	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Kołatanie serca
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, ból brzucha, nudności, wzdęcia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, luźne stolce
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, świąd
	Niezbyt często	Zespół Stevensa-Johnsona, reakcja nadwrażliwości na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia
	Niezbyt często	Astenia, złe samopoczucie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa.

Tel.: + 48 22 49 21 301,

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu dawek większych niż zalecane były podobne do tych, które występowały po podaniu prawidłowych dawek. Typowymi objawami przedawkowania antybiotyków makrolidowych są: przemijająca utrata słuchu, silne nudności, wymioty i biegunka. W przypadku przedawkowania należy podać węgiel aktywny i zastosować ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, makrolidy
kod ATC: J01FA10

Azytromycyna jest półsyntetycznym antybiotykiem makrolidowym, należącym do grupy azalidów. Jej cząsteczka powstała przez dodanie atomu azotu do pierścienia laktonowego erytromycyny A. Masa cząsteczkowa wynosi 749. Nazwa chemiczna azytromycyny to 9-deoksy-9a-azo-9a-metylo-9a-homoerytromycyna A.

Mechanizm działania

Mechanizm działania azytromycyny polega na hamowaniu syntezy białka bakteryjnego poprzez wiązanie się z podjednostką 50 S rybosomów i hamowanie translokacji peptydów. Działanie jest głównie bakteriostatyczne.

Mechanizm oporności

Oporność na azytromycynę może być oparta na następujących mechanizmach:

- aktywne usuwanie leku z komórki: oporność może być spowodowana zwiększeniem liczby pomp usuwających lek z komórki; dotyczy to tylko makrolidów z pierścieniem 14- i 15-członowym (tzw. fenotyp M);
- zmiana struktury docelowej: powinowactwo do miejsc wiązania rybosomu jest zmniejszone wskutek metylacji podjednostki 23S rRNA, co powoduje oporność na makrolidy (M), linkozamidy (L) i streptograminy z grupy B (S_B) (tzw. fenotyp MLS_B);
- pompy usuwających lek z komórki mogą aktywnie transportować azytromycynę z komórki;
- inaktywacja enzymatyczna makrolidów jest mniej istotna pod względem klinicznym.

Dla fenotypu M obserwuje się całkowitą oporność krzyżową między azytromycyną, klarytromycyną, erytromycyną i roksytromycyną. Fenotyp MLS_B wykazuje dodatkowo oporność krzyżową z klindamycyną i streptograminą B. W przypadku makrolidu z pierścieniem 16-członowym – spiramycyny – występuje częściowa oporność krzyżowa.

Wartości graniczne

Zgodnie z wytycznymi NCCLS (ang. *National Committee on Clinical and Laboratory Standards*), określono następujące stężenia graniczne dla azytromycyny:

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

Zgodnie z wytycznymi EUCAST (ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), określono następujące stężenia graniczne dla azytromycyny:

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

Wrażliwość

Rozpowszechnienie oporności nabytej wybranych gatunków drobnoustroju może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Dla oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty. Patogeny, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej: częstość występowania oporności jest równa lub większa niż 10% w co najmniej jednym kraju Unii Europejskiej.

Tabela. Zakres działania przeciwbakteryjnego azytromycyny

Gatunki zwykle wrażliwe
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Staphylococcus aureus</i> wrażliwe na metycylinę
<i>Streptococcus pneumoniae</i> wrażliwe na penicylinę
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupa A)
Gram-ujemne bakterie tlenowe
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Escherichia coli</i> ETEC
<i>Escherichia coli</i> EAEC
Bakterie beztlenowe
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
Inne drobnoustroje
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Gatunki, wśród których może wystąpić oporność nabyta
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Streptococcus pneumoniae</i> średnio wrażliwe i odporne na penicylinę
Drobnoustroje o oporności naturalnej
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus spp.</i> (MRSA, MRSE*)
Bakterie Gram-ujemne
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Escherichia coli</i>
Bakterie beztlenowe
Grupa <i>Bacteroides fragilis</i>

* Gronkowce odporne na metycylinę powszechnie wykazują oporność nabytą na makrolidy i zostały umieszczone w tej części tabeli, ponieważ rzadko wykazują wrażliwość na azytromycynę.

Ocena badań przeprowadzonych u dzieci wskazuje, że stosowanie azytromycyny nie jest zalecane w leczeniu malarii ani w monoterapii, ani w skojarzeniu z lekami zawierającymi chlorochinę lub artemizyninę, ponieważ nie ustalono *non-inferiority* w stosunku do leków przeciwmalarycznych zalecanych w leczeniu niepowikłanej malarii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dostępność biologiczna azytromycyny po podaniu doustnym wynosi około 37%. Największe stężenie w osoczu osiągane jest po 2-3 godzinach po podaniu produktu leczniczego.

Dystrybucja

Azytromycyna podawana doustnie ulega dystrybucji w całym organizmie. Badania farmakokinetyczne wykazały, że znacznie większe stężenia azytromycyny występują w tkankach (do 50-krotnie większe niż maksymalne stężenie w osoczu), co wskazuje na znaczny stopień wiązania substancji w tkankach.

Stężenia w zakażonych tkankach, takich jak tkanka płuc, migdałków i gruczołu krokowego, są większe niż wartość MRC_{90} dla większości często występujących patogenów po podaniu jednorazowej dawki 500 mg. Wiązanie azytromycyny z białkami jest zmienne i zależy od stężenia w surowicy - od 52% (stężenie 0,05 mg/l) do 12% (stężenie 0,5 mg/l). Objętość dystrybucji w stanie stacjonarym wynosi 31,1 l/kg.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza jest ściśle związany z okresem półtrwania w tkankach, wynoszącym od 2 do 4 dni.

Około 12% podanej dożylnie dawki azytromycyny jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 3 dni. Szczególnie wysokie stężenia azytromycyny w postaci niezmienionej stwierdzono w ludzkiej żółci. Także w żółci zidentyfikowano dziesięć metabolitów azytromycyny, powstałych w procesie N- i O-demetylacji, hydroksylacji pierścieni deoksyaminowych i aglikonowych oraz połączenia z koniugatem kładynozy. Porównanie wyników metodą chromatografii cieczowej oraz testów mikrobiologicznych wykazało, że metabolity azytromycyny nie wykazują aktywności mikrobiologicznej.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Niewydolność nerek

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR 10-80 ml/min) podanie doustne azytromycyny w pojedynczej dawce 1 g powodowało zwiększenie średniej wartości C_{max} o 5,1%, a AUC_{0-120} o 4,2% w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłową czynnością nerek (GFR >80 ml/min). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek średnia wartość C_{max} zwiększała się o 61%, a AUC_{0-120} o 35% w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie stwierdzono istotnych zmian farmakokinetyki azytromycyny w surowicy w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. U pacjentów tych następuje wzrost wydalania azytromycyny z moczem, prawdopodobnie w celu wyrównania zmniejszonego klirensu wątrobowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka azytromycyny u mężczyzn w podeszłym wieku była zbliżona do stwierdzonej u młodych u dorosłych; u kobiet w podeszłym wieku, pomimo większych stężeń maksymalnych (o 30–50%) nie następowała jednak znaczna kumulacja leku.

Niemowlęta, dzieci młodsze i starsze oraz młodzież

Farmakokinetykę azytromycyny w postaci kapsułek, granulatu lub zawiesiny badano u dzieci w wieku od 4 miesięcy do 15 lat. Po podaniu azytromycyny w dawce 10 mg/kg mc. w pierwszym dniu, a następnie w dawce 5 mg/kg mc. od 2. do 5. dnia, wartości C_{max} (224 µg/l u dzieci w wieku od 0,6 roku do 5 lat oraz 383 µg/l u dzieci w wieku od 6 do 15 lat) były nieznacznie mniejsze niż analogiczne wartości u dorosłych. Wartość $t_{1/2}$, wynosząca 36 godzin, u starszych dzieci mieściła się w zakresie wartości spodziewanych u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono długoterminowych badań u zwierząt w celu oceny działania rakotwórczego, szczególnie, że produkt leczniczy jest wskazany do stosowania jedynie w leczeniu krótkotrwałym.

Działanie mutagenne

W standardowych badaniach mutacji genowych i chromosomowych na modelach testowych *in vivo* i *in vitro* nie wykazano mutagennego działania azytromycyny.

Działanie teratogenne

W badaniach embriotoksyczności u myszy i szczurów nie obserwowano działania teratogennego. U szczurów azytromycyna w dawkach 100 do 200 mg/kg mc. na dobę powodowała niewielkie opóźnienie kostnienia u płodów oraz zwiększenie masy ciała u matek. W badaniach na szczurach w okresie okołoporodowym i pourodzeniowym obserwowano opóźnienie kostnienia po podaniu azytromycyny w dawce 50 mg/kg mc. na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Trisodu fosforan bezwodny
Hydroksypropyloceluloza
Guma ksantan
Aromat bananowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej: 2 lata.
Sporządzona zawiesina: 5 dni w temperaturze poniżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Suchy proszek

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu.

Sporządzona zawiesina

Patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania°

Butelka polietylenowa (HDPE) z zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, zabezpieczona nakrętką z miarką, dozownik strzykawkowy i łyżka miarowa w tekturowym pudełku. Butelka zawiera proszek (14,5 g lub 29 g) do sporządzenia odpowiednio 15 ml lub 30 ml zawiesiny doustnej.

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

Butelka zawierająca proszek do sporządzenia 15 ml zawiesiny doustnej

Dobrze wstrząsnąć suchy proszek. W celu otrzymania zawiesiny doustnej w pojemniku o pojemności 15 ml, należy dodać do proszku 7,5 ml przegotowanej i ostudzonej wody. Otrzymana zawiesina zawiera 200 mg azytromycyny w 5 ml. Sporządzoną zawiesinę należy przechowywać nie dłużej niż 5 dni, w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu.

Butelka zawierająca proszek do sporządzenia 30 ml zawiesiny doustnej

Dobrze wstrząsnąć suchy proszek. W celu otrzymania zawiesiny doustnej w pojemniku o pojemności 30 ml, należy dodać do proszku 15 ml przegotowanej i ostudzonej wody. Otrzymana zawiesina zawiera 200 mg azytromycyny w 5 ml. Sporządzoną zawiesinę należy przechowywać nie dłużej niż 5 dni, w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu.

Wstrząsnąć zawiesinę przed każdym użyciem!

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 21269

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.06.2013 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.05.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO