

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Mieszanina proszku i granulatu o barwie białej lub prawie białej, o smaku wiśniowo-bananowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

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

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

Dzieci i młodzież

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

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku stosuje się taką samą dawkę, jak u pozostałych pacjentów dorosłych. Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku ryzyko arytmii jest zwiększone, zaleca się szczególną ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń rytmu serca i częstoskurczu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest zalecane modyfikowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od lekkiego do umiarkowanego, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego GFR (ang. Glomerular Filtration Rate) wynosi 10-80 ml/min. Należy zachować ostrożność podczas podawania azytromycyny pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <10 ml/min), (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ustalono parametrów farmakokinetycznych azytromycyny, w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Opierając się na badaniach dotyczących produktów o natychmiastowym uwalnianiu, nie zaleca się modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu lekkim lub umiarkowanym. Należy zachować ostrożność podczas podawania azytromycyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Zaleca się, aby azytromycynę w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej przyjmować na czczo (co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku), (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, erytromycynę lub na którykolwiek antybiotyk z grupy makrolidów lub ketolidów, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Podobnie jak w przypadku erytromycyny i innych antybiotyków makrolidowych, rzadko notowano występowanie ciężkich reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego i anafilaksji (rzadko śmiertelnych), oraz reakcji skórnych, w tym ostrej uogólnionej osutki krostkowej, zespołu Stevensa–Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka (rzadko prowadzących do zgonu) oraz osutki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych reakcji występujących po zastosowaniu azytromycyny występowały w postaci nawracających objawów i konieczny był dłuższy okres obserwacji i leczenia.

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

Hepatotoksyczność

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

Zgłaszano zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczkę cholestatyczną, martwicę wątroby i niewydolność wątroby, w tym niektóre zakończone zgonem. Należy natychmiast przerwać stosowanie azytromycyny, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia wątroby.

Wrodzone przerostowe zwężenie odźwiernika

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

Pochodne alkaloidów sporyszu

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

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

Biegunka związana z zakażeniem *Clostridium difficile*

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

Bakterie *C. difficile* wytwarzają toksyny A i B, które przyczyniają się do rozwoju CDAD. Szczepy *C. difficile* wytwarzające hipertoksynę powodują zwiększenie chorobowości i umieralności, ponieważ zakażenia te mogą być odporne na leczenie przeciwbakteryjne i może być konieczne wycięcie okrężnicy.

Możliwość wystąpienia CDAD należy rozważyć u każdego pacjenta, u którego po zastosowaniu antybiotyku wystąpiła biegunka. Konieczne jest dokładne zebranie wywiadu chorobowego, ponieważ notowano występowanie CDAD po upływie ponad dwóch miesięcy od podania produktów przeciwbakteryjnych.

Zaburzenia czynności nerek

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

Wydłużenie odstępu QT

W trakcie leczenia innymi antybiotykami makrolidowymi, w tym azytromycyną, obserwowano wydłużenie czasu repolaryzacji serca i odstępu QT, zwiększające ryzyko zaburzeń rytmu serca i częstoskurczu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8). W związku z tym, że następujące sytuacje mogą prowadzić do zwiększonego ryzyka arytmii komorowej (w tym *torsade de pointes*), które mogą być śmiertelne, należy ostrożnie stosować azytromycynę u pacjentów, u których występują stany sprzyjające powstawaniu arytmii (zwłaszcza u kobiet i pacjentów w podeszłym wieku):

- z wrodzonym lub potwierdzonym wydłużeniem odstępu QT;
- przyjmujących aktualnie leki zawierające inne substancje czynne wydłużające odstęp QT, takie jak leki przeciwarytmiczne klasy IA (chinidyna i prokainamid) i klasy III (dofetylid, amiodaron i sotalol), cyzapryd i terfenadyna; leki przeciwpsychotyczne, takie jak pimozyd, leki przeciwdepresyjne, takie jak cytalopram; oraz fluorochinolony, takie jak moksyflokscyna i lewoflaksacyna;
- z zaburzeniami elektrolitowymi, szczególnie z hipokaliemią i hipomagnezemią;
- z istotną klinicznie bradykardią, arytmia lub ciężką niewydolnością serca.

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

Azytromycyna w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, zawiera 19,36 g sacharozy. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami, związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu.

Azytromycyna w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, zawiera 148 mg sodu.

Dzieci i młodzież

Patrz punkt 4.2.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki zobojętniające kwas żołądkowy. W badaniu farmakokinetycznym, w którym oceniano działanie stosowanych jednocześnie leków zobojętniających i azytromycyny, nie zaobserwowano wpływu na całkowitą biodostępność, mimo zmniejszenia się maksymalnych stężeń w surowicy o około 25%. Pacjenci otrzymujący azytromycynę nie powinni jednocześnie przyjmować leków zobojętniających kwas solny w żołądku. Jednoczesne podawanie azytromycyny w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzenia zawiesiny doustnej z pojedynczą dawką 20 ml wodorotlenku glinu i wodorotlenku magnezu nie zmienia szybkości ani stopnia wchłaniania azytromycyny.

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

Dydanozyna. 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: 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, należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia stężenia digoksyny w surowicy. W czasie leczenia azytromycyną i po jego zakończeniu niezbędna jest kliniczna obserwacja pacjenta, a w stosownych przypadkach, oznaczanie stężenia digoksyny w surowicy.

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

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

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

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

Atorwastatyna. Jednoczesne podawanie atorwastatyny (w dawce 10 mg na dobę) i azytromycyny (w dawce 500 mg na dobę) nie prowadziło do zmiany stężenia atorwastatyny w osoczu (na podstawie próby zahamowania reduktazy HMG-CoA). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu notowano jednak przypadki rhabdomiolizy u pacjentów otrzymujących 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 pojedynczej dawki cymetydyny podawanej 2 godziny przed podaniem azytromycyny na farmakokinetykę azytromycyny. Nie obserwowano żadnych odchyleń parametrów farmakokinetycznych azytromycyny.

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

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

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

Flukonazol. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 1200 mg azytromycyny nie wpłynęło na parametry farmakokinetyczne pojedynczej dawki 800 mg flukonazolu. Całkowite narażenie na działanie azytromycyny i jej okres półtrwania nie zmieniały się podczas jednoczesnego podawania flukonazolu. Jednakże obserwowano niemające znaczenia klinicznego zmniejszenie 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.

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

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

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

Ryfabutyna. Jednoczesne stosowanie azytromycyny i ryfabutyny nie miało wpływu na stężenia w osoczu żadnej z tych substancji czynnych. U osób, u których zastosowano jednoczesne leczenie azytromycyną i ryfabutyną obserwowano neutropenię. Chociaż występowanie neutropenii związane ze stosowaniem ryfabutyny, nie potwierdzono związku przyczynowego z jednoczesnym stosowaniem obu produktów (patrz punkt 4.8).

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 występowania interakcji pomiędzy azytromycyną a terfenadyną. Opisywano rzadkie przypadki, w których nie można było całkowicie wykluczyć możliwości interakcji obu produktów. Jednakże nie ma jednoznacznych dowodów na występowanie takich interakcji.

Teofilina. Nie ma dowodów na 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.

Trimetoprim i sulfametoksazol. Jednoczesne stosowanie trimetoprimu i sulfametoksazolu (w dawce 160 mg + 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 lub wydalanie nerkowe trimetoprimu ani sulfametoksazolu. Stężenia azytromycyny w surowicy były porównywalne z obserwowanymi w innych badaniach.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania azytromycyny u kobiet w ciąży. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazano, że azytromycyna przenika przez łożysko, ale nie zaobserwowano działania teratogennego. Bezpieczeństwo stosowania azytromycyny w okresie ciąży nie zostało potwierdzone w odniesieniu do substancji czynnej. Dlatego też azytromycynę w okresie ciąży należy stosować jedynie wtedy, gdy korzyści z leczenia przeważają ryzyko.

Karmienie piersią

Zgłaszano, że azytromycyna przenika do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono jednak u kobiet karmiących piersią odpowiednich, prawidłowo kontrolowanych badań klinicznych, które opisywałyby farmakokinetykę przenikania azytromycyny do mleka kobiecego.

Płodność

Przeprowadzone u szczurów badania nad płodnością, wykazały zmniejszenie odsetka ciąż po podaniu azytromycyny. Znaczenie tych informacji dla ludzi jest nieznanne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Azytromycyna nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn przez pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych najczęstsze zgłaszane działania niepożądane u dorosłych pacjentów otrzymujących pojedynczą dawkę 2 g azytromycyny, w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, to biegunka (12%), mdłości (4%), ból brzucha (3%), ból głowy (1 %) i wymioty (1%). W przypadku wystąpienia u pacjenta wymiotów w ciągu 5 minut od podania produktu, należy podać drugą dawkę produktu lub zastosować leczenie alternatywnymi antybiotykami (patrz punkt 4.2).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, w ramach nadzoru bezpieczeństwa stosowania, częstość zgłaszania działań niepożądanych dotyczących zaburzeń żołądka i jelit, w tym biegunki, nudności, bólu brzucha i wymiotów jest większa w przypadku produktu o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z innymi postaciami produktu.

b. Tabela z działaniami niepożądanymi

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane stwierdzone w trakcie badań klinicznych i obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zaznaczono kursywą. Częstość występowania zdefiniowano następująco: 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 ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Możliwe lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem azytromycyny działania niepożądane określone na podstawie badań klinicznych i monitorowania działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu do obrotu

	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)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Kandydoza, zakażenie pochwy, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze, zakażenie bakteryjne, zapalenie gardła, zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia układu oddechowego, zapalenie błony śluzowej nosa, kandydoza jamy ustnej			<i>Rzekomobloniaste zapalenie jelit</i> (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia, neutropenia, eozynofilia			<i>Małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna</i>
Zaburzenia układu immunologicznego			Obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość			<i>Reakcja anafilaktyczna</i> (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Jadłowstręt			
Zaburzenia psychiczne			Nerwowość, bezsenność	Pobudzenie		<i>Agresja, niepokój, majaczenie,</i>

						omamy
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	Zawroty głowy, senność, zaburzenia smaku, parestezje			<i>Omdlenie, drgawki, niedoczulica, pobudzenie psychoruchowe, brak węchu, brak smaku, omamy węchowe, miastenia (patrz punkt 4.4)</i>
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia			
Zaburzenia ucha i błędnika			Zaburzenia ucha, zawroty głowy			Zaburzenia słuchu, w tym utrata słuchu i (lub) szumy uszne
Zaburzenia serca			Kołatanie serca			<i>Torsade de pointes (patrz punkt 4.4), zaburzenia rytmu serca (patrz punkt 4.4), w tym częstoskurcz komorowy, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (patrz punkt 4.4)</i>
Zaburzenia naczyniowe			Uderzenia gorąca			<i>Niedociśnienie</i>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność, krwawienie z nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Wymioty, ból brzucha, nudności	Zaparcia, wzdęcia, niestrawność, zapalenie żołądka, dysfagia, wzdęcia brzucha, suchość w jamie ustnej, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, owrzodzenie jamy ustnej, nadmierne wydzielanie śliny			<i>Zapalenie trzustki, przebarwienie języka</i>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Nieprawidłowa czynność wątroby, <i>żółtaczka</i>		<i>Niewydolność wątroby** (patrz punkt 4.4), piorunujące</i>

				<i>cholestatyczna</i>		<i>zapalenie wątroby, martwica wątroby</i>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka, świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, suchość skóry, nadmierna potliwość	<i>Ostra uogólniona osutka krostkowa (patrz punkt 4.4), osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (patrz punkt 4.4), nadwrażliwość na światło</i>		<i>Zespół Stevensa-Johnsona** (patrz punkt 4.4), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka** (patrz punkt 4.4), rumień wielopostaciowy</i>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Zapalenie kości i stawów, ból mięśni, ból pleców, ból karku			Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Dysuria, ból nerek			<i>Ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek</i>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Krwotok maciczny, zaburzenia jąder			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Obrzęk, astenia, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, obrzęk twarzy, ból w klatce piersiowej, gorączka, ból, obrzęk obwodowy			
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby eozynofili, zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi, zwiększenie liczby bazofili, zwiększenie liczby monocytów, zwiększenie liczby	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we			

		neutrofilii	krwi, nieprawidłowe stężenie potasu we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia chlorków, zwiększenie stężenia glukozy, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie hematokrytu, zwiększenie stężenia wodorowęglanów, nieprawidłowe stężenie sodu			
Urazy i zatrucia			Powikłania po zabiegach			

** rzadko powodowały śmierć

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
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Zdarzenia niepożądane występujące po dawkach większych niż zalecane są podobne do tych, które występowały po podaniu prawidłowych dawek. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie objawowe i wspomagające czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, antybiotyki makrolidowe, kod ATC: J01F A10

Mechanizm działania

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

Azytromycyna wiąże się do RNA rybosomalnego 23S w podjednostce rybosomu 50S. Blokuje syntezę białek poprzez hamowanie etapu transpeptydacji (translokacji) w syntezie białka i poprzez hamowanie składania podjednostki 50S rybosomu.

Elektrofizjologia serca

Wydłużenie odstępu QTc oceniano w randomizowanym badaniu w grupach równoległych kontrolowanych placebo u 116 zdrowych osób, które otrzymywały chlorochinę (1000 mg) jako jedyny lek lub w skojarzeniu z azytromycyną (500 mg, 1000 mg oraz 1500 mg raz na dobę). Jednoczesne podawanie azytromycyny powodowało wydłużenie odstępu QTc w sposób zależny od dawki i stężenia. W porównaniu do samej chlorochiny, maksymalne średnie (górną granicą 95% przedziału ufności) wydłużenie odcinka QTcF wynosiło 5 (10) ms, 7 (12) ms oraz 9 (14) ms, po jednoczesnym podaniu odpowiednio 500 mg, 1000 mg i 1500 mg azytromycyny.

Mechanizm oporności

Dwa najczęściej spotykane mechanizmy oporności na makrolidy, w tym na azytromycynę, to modyfikacja celu (najczęściej przez metylację RNA rybosomalnego 23S) i aktywne usuwanie z komórki. Występowanie tych mechanizmów oporności jest zmienne gatunkowo, a w ramach jednego gatunku częstość występowania oporności zależy od położenia geograficznego.

Najważniejszą modyfikacją rybosomu, warunkującą ograniczenie wiązania makrolidów, jest posttranskrypcyjna (N₆)-dimetylacja adeniny nukleotydu A2058 (system numeracji *E. coli*) rRNA 23S z udziałem metylazy kodowanej przez geny *erm* (erythromycin ribosome methylase). Modyfikacje w obrębie rybosomu często określają oporność krzyżową (fenotyp MLS_B) na inne grupy antybiotyków, w których miejsca wiązania w rybosomie pokrywają się z występującymi w makrolidach: linkozamidy (w tym klindamycyną) oraz streptograminy B (które obejmują przykładowo chinuprystynę, jako składnik połączenia chinuprystyna + dalfoprystyną). W różnych gatunkach bakterii, zwłaszcza w paciorkowcach i gronkowcach, występują różne geny *erm*. Wrażliwość na makrolidy może być także zmieniona przez rzadziej występujące mutacje w nukleotydach A2058 i A2059 i w niektórych innych pozycjach rRNA 23S lub w białkach dużej podjednostki rybosomalnej L4 i L22.

U wielu gatunków, w tym u bakterii Gram-ujemnych, takich jak *Haemophilus influenzae* (gdzie mogą warunkować naturalne zwiększenie MIC) czy gronkowce, występują pompy aktywnie usuwające substancje z komórki. U paciorkowców i enterokoków, pompa rozpoznająca 14- i 15-członowe makrolidy (w tym odpowiednio erytromycynę i azytromycynę) kodowana jest przez geny *mef*(A).

Metodyka określania *in vitro* wrażliwości bakterii na azytromycynę

Obejmuje ona metody rozcieńczania (określanie minimalnego stężenia hamującego - MIC) oraz metody krążkowe. Zarówno Instytut Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (ang. Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI), jak i Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) opracowały dla tych metod kryteria interpretacji.

Na podstawie wielu badań zaleca się, aby aktywność *in vitro* azytromycyny określać w powietrzu z otoczenia, w celu zapewnienia fizjologicznej wartości pH podłoża hodowlanego. Zwiększone ciśnienie cząstkowe dwutlenku węgla, często stosowane w hodowli paciorkowców i bakterii

beztlenowych, a niekiedy w przypadku innych gatunków, powoduje zmniejszenie pH podłoża. Ma to większy, negatywny wpływ na aktywność azytromycyny niż na aktywność innych makrolidów.

Wartości graniczne

Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST) ustaliła też wartości graniczne wrażliwości na azytromycynę na podstawie wyznaczonych minimalnych stężeń hamujących. Kryteria wrażliwości wg EUCAST przedstawiono w poniższej tabeli.

Wartości graniczne wrażliwości na azytromycynę wg EUCAST

	MIC [mg/l]	
	Wrażliwy	Oporny
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
Paciorkowce beta-hemolizujące ^a	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

^a Obejmuje grupy A, B, C i G.

EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Europejski Komitet ds. Określania Lekowrażliwości); MIC = minimalne stężenie hamujące.

Spektrum działania przeciwbakteryjnego

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

Azytromycyna wykazuje oporność krzyżową z wyodrębnionymi szczepami bakterii Gram-dodatnich opornymi na erytromycynę. Jak omówiono powyżej, niektóre modyfikacje w obrębie rybosomu określają oporność krzyżową z innymi grupami antybiotyków, których miejsce wiązania w rybosomie pokrywa się z występującymi w makrolidach: linkozamidy (w tym klindamycyna) oraz streptograminy B (które obejmują przykładowo chinuprystynę, jako składnik połączenia chinuprystyna + dalfoprystyna). Zmniejszenie w czasie wrażliwości na makrolidy obserwowano zwłaszcza u *Streptococcus pneumoniae* i *Staphylococcus aureus*, a także obserwowano go u paciorkowców zieleniących oraz *Streptococcus agalactiae*.

Drobnoustroje zwykle wrażliwe na działanie azytromycyny

Tlenowe i względnie beztlenowe bakterie Gram-dodatnie (wyodrębnione szczepy oporne na erytromycynę):

S. aureus

*Streptococcus agalactiae**

*S. pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

inne beta-hemolizujące paciorkowce (grupy C, F i G)

grupa paciorkowców zieleniących

Wśród tlenowych i względnie beztlenowych bakterii Gram-dodatnich, szczepy oporne na makrolidy spotyka się stosunkowo często, zwłaszcza wśród gronkowców złocistych (*S. aureus*) opornych na metycylinę (MRSA) i dwoinek zapalenia płuc (*S. pneumoniae*) opornych na penicylinę (PRSP).

Tlenowe i względnie beztlenowe bakterie Gram-ujemne:

Bordetella pertussis
Campylobacter jejuni
*Haemophilus ducreyi**
*Haemophilus influenzae**
*Haemophilus parainfluenzae**
Legionella pneumophila
*Moraxella catarrhalis**
*Neisseria gonorrhoeae**

Pseudomonas spp. i większość szczepów *Enterobacteriaceae* wykazuje naturalną oporność na azytromycynę, mimo że azytromycyna była stosowana do leczenia zakażeń *Salmonella enterica*.

Bakterie beztlenowe:

Clostridium perfringens
Peptostreptococcus spp.
Prevotella bivia

Inne gatunki bakterii:

Borrelia burgdorferi
Chlamydia trachomatis
*Chlamydophila pneumoniae**
*Mycoplasma pneumoniae**
Treponema pallidum
Ureaplasma urealyticum

Patogeny oportunistyczne związane z zakażeniem wirusem HIV: prątki MAC* i drobnoustroje eukariotyczne *Pneumocystis jirovecii* oraz *Toxoplasma gondii*.

* W badaniach klinicznych wykazano skuteczność działania azytromycyny na oznaczone gatunki.

Dzieci i młodzież

Po ocenie badań przeprowadzonych z udziałem dzieci, nie zaleca się stosowania azytromycyny w leczeniu malarii ani w monoterapii, ani w skojarzeniu z lekami zawierającymi chlorochinę lub artemizyninę, ponieważ w badaniach *non-inferiority* nie ustalono, czy azytromycyna jest tak samo skuteczna w leczeniu malarii jak leki przeciwmalaryczne zalecane w leczeniu malarii bez powikłań.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

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

Wpływ jednoczesnego przyjmowania pokarmów

Po podaniu dawki 2,0 g azytromycyny, w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, zdrowym ochotnikom po spożyciu wysokotłuszczowego posiłku, nastąpiło zwiększenie maksymalnego stężenia produktu w osoczu oraz całkowitego wpływu na organizm (odpowiednio o 115% i 23%). Po spożyciu standardowego posiłku u zdrowych ochotników maksymalne stężenie w osoczu zwiększyło się o 119%, lecz całkowity wpływ na organizm nie zmienił się.

Wyniki badań klinicznych wskazują, że azytromycyna w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej jest lepiej tolerowana, gdy podaje się ją na czczo.

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma dowodów na istotne zmiany osoczowych parametrów farmakokinetycznych azytromycyny u pacjentów z lekkimi (klasa A) lub umiarkowanymi (klasa B) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. U tych pacjentów klirens nerkowy azytromycyny ma tendencję wzrostową, co może się wiązać z kompensacją zmniejszonego klirensu wątrobowego.

Osoby w podeszłym wieku

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Badania elektrofizjologiczne wykazały, że azytromycyna ma słabą zdolność wydłużania odstępu QT. Azytromycyna nie wykazywała genotoksyczności w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerolu dibehenian

Poloksamer 407

Sacharoza

Sodu fosforan bezwodny

Magnezu wodorotlenek

Hydroksypropyloceluloza

Guma ksantan

Krzemionka koloidalna bezwodna

Tytanu dwutlenek (E171)

Aromat wiśniowy (nr 11929)

Aromat bananowy (nr 15223)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Suchy granulat: 3 lata.

Sporządzona zawiesina: 12 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zetamax dla dorosłych dostępny jest w butelkach zawierających 2,0 g azytromycyny (w postaci dwuwodnej); w celu sporządzenia zawiesiny należy dodać 60 ml wody.

Produkt jest pakowany w butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem z polipropylenu (PP) zabezpieczającym przed dostępem dzieci.

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 15609

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.05.2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.03.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.05.2019