

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azigen, 250 mg, tabletki powlekane

Azigen, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Azigen, 250 mg, tabletki powlekane:

każda tabletka powlekana zawiera 250 mg azytromycyny (*Azithromycinum*; w postaci azytromycyny jednowodnej).

Azigen, 500 mg, tabletki powlekane:

każda tabletka powlekana zawiera 500 mg azytromycyny (*Azithromycinum*; w postaci azytromycyny jednowodnej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Azigen, 250 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletka powlekana zawiera 0,18 mg lecytyny sojowej.

Azigen, 500 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletka powlekana zawiera 0,36 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Azigen, 250 mg, tabletki powlekane: białe lub białawe, podłużne tabletki, bez oznaczeń na obydwu stronach.

Azigen, 500 mg, tabletki powlekane: białe lub białawe, podłużne tabletki, z rowkiem dzielącym po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie.

Azigen, 500 mg, tabletki powlekane: tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie następujących zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na azytromycynę (patrz punkt 4.4 i 5.1):

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

Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Tabletki produktu leczniczego Azigen należy przyjmować w pojedynczej dawce dobowej. Poniżej podano czas leczenia poszczególnych zakażeń.

Dorośli, osoby w podeszłym wieku, dzieci i młodzież o masie ciała powyżej 45 kg

Całkowitą dawkę wynoszącą 1500 mg podaje się w dawkach podzielonych (500 mg raz na dobę) przez 3 dni. Alternatywnie dawkę całkowitą można podawać w ciągu 5 dni (500 mg w jednej dawce pierwszego dnia, a następnie po 250 mg raz na dobę).

W leczeniu niepowikłanych zakażeń cewki moczowej i szyjki macicy wywołanych przez *Chlamydia trachomatis* podaje się doustnie jednorazową dawkę 1000 mg.

W leczeniu zapalenia zatok produkt leczniczy jest wskazany u dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej.

Dzieci i młodzież o masie ciała wynoszącej 45 kg lub mniej

U tych pacjentów nie zaleca się stosowania produktu w postaci tabletek. Można stosować azytromycynę w innej postaci, np. zawieszinę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Ponieważ pacjenci w podeszłym wieku mogą należeć do grupy ryzyka występowania zaburzeń rytmu serca, dlatego w tej grupie wiekowej zalecana jest szczególna ostrożność w związku z możliwością rozwoju zaburzeń rytmu serca i częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma potrzeby zmiany dawki u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR 30-80 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma potrzeby zmiany dawki u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (klasa A lub B wg Childa-Pugha) (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje alergiczne

Tak jak w przypadku erytromycyny i innych antybiotyków makrolidowych opisywano występujące rzadko ciężkie reakcje alergiczne, takie jak obrzęk naczynioruchowy i anafilaksja (rzadko śmiertelne), ponadto reakcje dermatologiczne, w tym ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) (rzadko śmiertelne) i zespół osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Syndrome, DRESS). W pewnej liczbie przypadków ww. reakcji objawy nawracały i konieczne było wydłużenie okresu obserwacji i leczenia.

Jeśli wystąpi reakcja alergiczna należy zaprzestać stosowania tego produktu leczniczego i wdrożyć odpowiednie leczenie. Lekarze muszą być świadomi, że objawy alergiczne mogą nawracać w przypadku przerwania leczenia objawowego.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny > 40 ml/min). U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (GFR < 10 ml/min), obserwowano zwiększone o 33% narażenie ogólnoustrojowe na działanie leku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów ze znacznym uszkodzeniem wątroby azytromycynę należy stosować ostrożnie, gdyż główną drogą eliminacji azytromycyny z organizmu jest wątroba. Opisywano związane z podawaniem azytromycyny przypadki piorunującego zapalenia wątroby, potencjalnie prowadzące do zagrażającej życiu niewydolności tego narządu (patrz punkt 4.8). U niektórych pacjentów mogło to mieć lub miało związek z występującym wcześniej schorzeniem wątroby bądź z przyjmowaniem innych leków hepatotoksycznych.

Obserwowano zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczkę cholestatyczną, martwicę wątroby i niewydolność nerek zakończone w części przypadków zgonem. Jeżeli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia wątroby należy przerwać stosowanie azytromycyny.

Po zastosowaniu antybiotyków makrolidowych obserwowano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego. Takie rozpoznanie należy brać pod uwagę u pacjentów, u których po rozpoczęciu leczenia azytromycyną wystąpi biegunka.

Przerostowe zwężenie odźwiernika niemowląt

Po stosowaniu azytromycyny u noworodków (leczenie do 42 dnia życia) obserwowano przerostowe zwężenie odźwiernika niemowląt (pylorostenozę). Należy poinformować rodziców i opiekunów o konieczności skontaktowania się z lekarzem, jeśli występują wymioty lub drażliwość związana z karmieniem.

Alkaloidy sporyszu i azytromycyna

Jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu i antybiotyków makrolidowych może powodować przyspieszenie rozwoju zatrucia sporyszem. Nie badano interakcji pomiędzy alkaloidami sporyszu i azytromycyną. Niemniej jednak, ponieważ możliwe jest zatrucie sporyszem, nie zaleca się jednoczesnego stosowania azytromycyny i pochodnych alkaloidów sporyszu.

Wydłużenie odstępu QT

Podczas leczenia antybiotykami makrolidowymi, w tym azytromycyną, opisywano wydłużenie okresu repolaryzacji w sercu i wydłużenie odstępu QT, powodujące ryzyko rozwoju zaburzeń rytmu serca i częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8).

Ponieważ poniższe sytuacje mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka komorowych zaburzeń rytmu (w tym *torsade de pointes*), które mogą prowadzić do zatrzymania akcji serca, azytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu (szczególnie u kobiet i pacjentów w podeszłym wieku), takich jak:

- pacjenci z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT
- pacjenci leczeni obecnie innymi substancjami czynnymi powodującymi wydłużenie odstępu QT, takimi jak leki przeciwwarytmiczne klasy IA (chinidyna i prokainamid) i klasy III (dofetylid, amiodaron i sotalol), cyzapryd i terfenadyna; leki przeciwpsychotyczne, takie jak pimozyd; leki przeciwdepresyjne, takie jak citalopram; oraz fluorochinolony, takie jak moksyflokscyna i lewofloksacyna (patrz punkt 4.5)
- pacjenci z zaburzeniami równowagi elektrolitowej, szczególnie z hipokaliemią i hipomagnezmią
- pacjenci z klinicznie znaczącą bradykardią, zaburzeniami rytmu serca lub ciężką niewydolnością serca.

Miastenia i azytromycyna

U pacjentów leczonych azytromycyną odnotowano przypadki zaostrzenia objawów miastonii oraz pojawienia się zespołu miastenicznego (patrz punkt 4.8).

Nadkażenia

Jak w przypadku innych antybiotyków, zalecana jest obserwacja czy nie występują objawy nadkażenia niewrażliwymi drobnoustrojami, w tym grzybami.

Biegunka związana z *Clostridium difficile*

Podczas stosowania prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych, w tym azytromycyny, zgłaszano występowanie biegunki związanej z *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile* associated diarrhoea, CDAD) od biegunki o łagodnym przebiegu do śmiertelnego zapalenia okrężnicy. Stosowanie leków przeciwbakteryjnych zmienia prawidłową florę okrężnicy, prowadząc 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 zachorowalności i śmiertelności, ponieważ zakażenia te mogą być odporne na antybiotykoterapię i może być konieczne wykonanie kolektomii. U każdego pacjenta, u którego po zastosowaniu antybiotyku wystąpiła biegunka należy rozważyć rozpoznanie CDAD. Niezbędne jest zebranie dokładnego wywiadu, ponieważ zgłaszano przypadki wystąpienia CDAD ponad dwa miesiące po podaniu leków przeciwbakteryjnych.

Kwestie, które należy wziąć pod uwagę przed przepisaniem azytromycyny

Produkt leczniczy Azigen, tabletki powlekane, nie jest odpowiedni do leczenia ciężkich zakażeń, w których potrzebne jest osiągnięcie w krótkim czasie dużego stężenia antybiotyku we krwi.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, w niektórych krajach europejskich notowano wysokie wskaźniki oporności *Streptococcus pneumoniae* na azytromycynę (patrz punkt 5.1). Należy to wziąć pod uwagę podczas leczenia zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*.

Główny czynnik wywołujący zakażenia tkanek miękkich, *Staphylococcus aureus*, często jest odporny na azytromycynę. W związku z tym badanie wrażliwości uznaje się za warunek początkowy w leczeniu zakażeń tkanek miękkich azytromycyną.

Zapalenie gardła, zapalenie migdałków

Azytromycyna nie jest substancją pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia gardła i zapalenia migdałków wywołanych przez *Streptococcus pyogenes*. W leczeniu tych zakażeń oraz w zapobieganiu ostrej gorączce reumatycznej lekiem pierwszego wyboru jest penicylina.

Zapalenie zatok

Azytromycyna często nie jest substancją pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia zatok.

Ostre zapalenie ucha środkowego

Azytromycyna często nie jest substancją pierwszego wyboru w leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego.

Zakażone rany oparzeniowe

Azytromycyna nie jest wskazana do leczenia zakażonych ran oparzeniowych.

Choroby przenoszone drogą płciową

W leczeniu chorób przenoszonych drogą płciową należy wykluczyć jednoczesne występowanie zakażenia *T. pallidum*.

Zaburzenia neurologiczne lub choroby psychiczne

Należy zachować ostrożność stosując azytromycynę u osób z zaburzeniami neurologicznymi lub chorobami psychicznymi.

Długotrwałe stosowanie

Nie ma doświadczenia dotyczącego bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego stosowania azytromycyny w wyżej wymienionych wskazaniach. W przypadku szybko nawracających zakażeń, należy rozważyć leczenie innym antybiotykiem.

Ze względu na oporność krzyżową istniejącą wśród antybiotyków makrolidowych, na obszarach o dużej częstości występowania oporności na erytromycynę, szczególnie ważne jest wzięcie pod uwagę możliwości zmiany profilu wrażliwości na azytromycynę i inne antybiotyki makrolidowe (patrz punkt 5.1).

Azytromycyna nie jest substancją pierwszego wyboru w empirycznym leczeniu zakażeń na obszarach, gdzie częstość występowania opornych szczepów wynosi 10% lub więcej (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności w zapobieganiu lub leczeniu zakażeń prątkami należącymi do kompleksu *Mycobacterium avium* u dzieci.

Ten produkt leczniczy zawiera olej sojowy

Produkt leczniczy Azigen zawiera olej sojowy. Pacjentom, uczulonym na orzeszki ziemne lub soję nie wolno stosować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy Azigen zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkie, co oznacza, że produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki zobojętniające sok żołądkowy

W badaniu farmakokinetycznym dotyczącym wpływu jednoczesnego stosowania leków zobojętniających kwas i azytromycyny, nie obserwowano zmiany w całkowitej dostępności biologicznej, chociaż maksymalne stężenia leku w osoczu zmniejszyły się o około 25%. Pacjenci stosujący jednocześnie azytromycynę i leki zobojętniające sok żołądkowy, nie powinni przyjmować tych leków równocześnie. Azytromycynę należy przyjmować co najmniej 1 godzinę przed podaniem leku zobojętniającego kwas lub 2 godziny po jego przyjęciu.

Cetyryzyna

Podawanie azytromycyny jednocześnie z cetyryzyną w dawce 20 mg, w schemacie 5-dniowym, w stanie stacjonarnym nie powodowało u zdrowych ochotników żadnych interakcji farmakokinetycznych ani żadnych istotnych zmian w odstępie QT.

Dydanozyna (dideoksyinozyna)

Jednoczesne stosowanie azytromycyny w dawce 1200 mg na dobę z dydanozyną w dawce 400 mg na dobę u 6 pacjentów zakażonych HIV, wydawało się nie mieć wpływu na farmakokinetykę dydanozyny w stanie stacjonarnym, w porównaniu z placebo.

Digoksyna i kolchicina (substraty glikoproteiny P)

Jednoczesne stosowanie antybiotyków makrolidowych, w tym azytromycyny, z substratami glikoproteiny P, takimi jak digoksyna i kolchicina, powodowało zwiększenie poziomów substratu glikoproteiny P w surowicy. W związku z tym, u pacjentów leczonych jednocześnie azytromycyną i substratami P-gp, takimi jak digoksyna, należy wziąć pod uwagę możliwość podwyższenia stężenia substratu w surowicy.

Zydowudyna

Podanie jednorazowo dawki 1000 mg azytromycyny oraz wielokrotne podawanie dawek wynoszących 1200 mg lub 600 mg, miało niewielki wpływ na farmakokinetykę w osoczu oraz na wydalanie z moczem zydowudyny oraz jej glukuronidowego metabolitu. Jednakże podawanie azytromycyny powodowało wzrost stężenia fosforylowanej zydowudyny, klinicznie czynnego metabolitu w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest jasne, ale może być korzystne dla pacjenta.

Azytromycyna nie wpływa znacząco na wątrobowy układ cytochromu P450. Uważa się, że nie wywołuje takich farmakokinetycznych interakcji, jakie obserwuje się podczas stosowania erytromycyny i innych antybiotyków makrolidowych. Podczas stosowania azytromycyny nie dochodzi do indukcji ani inaktywacji wątrobowego cytochromu P450 poprzez tworzenie się kompleksu cytochrom-metabolit.

Alkaloidy sporyszu

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

Przeprowadzono badania farmakokinetyczne z azytromycyną i następującymi jednocześnie stosowanymi lekami znanymi jako ulegające metabolizmowi w znacznym stopniu z udziałem cytochromu P450.

Astemizol i alfafentanyl

Brak danych na temat interakcji z astemizolem i alfafentanylem. Należy zachować ostrożnie podczas jednoczesnego stosowania z azytromycyną, ponieważ opisano, że ich działanie może się nasilać podczas jednoczesnego stosowania innego antybiotyku makrolidowego - erytromycyny.

Atorwastatyna

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny (10 mg na dobę) i azytromycyny (500 mg na dobę) nie miało wpływu na stężenie atorwastatyny w osoczu (na podstawie testu hamowania reduktazy HMG-CoA).

Jednak po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano przypadki rabdomiolizy u pacjentów stosujących azytromycynę ze statynami.

Karbamazepina

W badaniu interakcji farmakokinetycznych u zdrowych ochotników nie obserwowano istotnego wpływu na stężenia karbamazepiny w osoczu lub jej aktywnego metabolitu u pacjentów otrzymujących jednocześnie azytromycynę.

Cyzapryd

Cyzapryd jest metabolizowany w wątrobie z udziałem enzymu CYP3A4. Antybiotyki makrolidowe hamują ten enzym, dlatego jednoczesne stosowanie cyzaprydu może powodować wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu i *torsade de pointes*.

Cymetydyna

W badaniu farmakokinetycznym, w którym oceniano wpływ pojedynczej dawki cymetydyny podawanej 2 godziny przed azytromycyną na farmakokinetykę azytromycyny, nie obserwowano jakichkolwiek zmian farmakokinetyki azytromycyny.

Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny

W badaniu interakcji farmakokinetycznych, azytromycyna nie wpływała na działanie przeciwzakrzepowe pojedynczej dawki 15 mg warfaryny podawanej zdrowym ochotnikom. W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu donoszono o nasilaniu się działania przeciwzakrzepowego w następstwie jednoczesnego podawania azytromycyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryny. Chociaż związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony, należy zwrócić uwagę na częstotliwość kontrolowania czasu protrombinowego podczas stosowania azytromycyny u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny.

Cyklosporyna

W badaniu farmakokinetycznym u zdrowych ochotników, którym podawano doustnie 500 mg azytromycyny na dobę przez 3 dni, a następnie podano doustnie jedną dawkę cyklosporyny wynoszącą 10 mg/kg mc., C_{max} i AUC_{0-5} cyklosporyny, okazały się znacząco podwyższone. W związku z tym należy zachować ostrożność zalecając jednoczesne stosowanie tych leków. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, należy kontrolować stężenie cyklosporyny i odpowiednio dostosować jej dawkę.

Efawirenz

W trakcie jednoczesnego stosowania pojedynczej dawki 600 mg azytromycyny i 400 mg efawirenu na dobę przez 7 dni nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

Flukonazol

Azytromycyna w pojedynczej dawce 1200 mg nie wpływała na farmakokinetykę podanego jednocześnie flukonazolu w pojedynczej dawce 800 mg. Całkowity wpływ na organizm i okres półtrwania azytromycyny nie ulegały zmianie w podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu, jednak obserwowano nieistotne klinicznie zmniejszenie wartości C_{max} azytromycyny (18%).

Indynawir

Podanie pojedynczej dawki 1200 mg azytromycyny nie miało statystycznie istotnego wpływu na farmakokinetykę indynawiru podawanego w dawce 800 mg trzy razy na dobę przez 5 dni.

Metyloprednizolon

W badaniu farmakokinetycznym u zdrowych ochotników, azytromycyna nie wywierała znaczącego wpływu na farmakokinetykę metyloprednizolonu.

Midazolam

Jednoczesne stosowanie azytromycyny w dawce 500 mg na dobę przez 3 dni u zdrowych ochotników nie wywołało statystycznie znaczących klinicznie zmian w farmakokinetyce i farmakodynamice midazolamu w pojedynczej dawce 15 mg.

Nelfinawir

Jednoczesne podawanie azytromycyny (1200 mg) z nelfinawirem w stanie stacjonarnym (750 mg trzy razy na dobę) powodowało zwiększenie stężeń azytromycyny. Nie obserwowano istotnych klinicznie działań niepożądanych i nie była konieczna modyfikacja dawki.

Ryfabutyna

Jednoczesne podawanie azytromycyny i ryfabutyny nie miało wpływu na stężenia w surowicy żadnego z tych leków.

U osób otrzymujących jednocześnie azytromycynę i ryfabutynę obserwowano występowanie neutropenii. Pomimo, że występowanie neutropenii było związane ze stosowaniem ryfabutyny, nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego z jednoczesnym stosowaniem azytromycyny (patrz punkt 4.8).

Sildenafil

U zdrowych ochotników nie obserwowano wpływu podawania azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC i C_{max} sildenafilu ani jego głównego krążącego metabolitu.

Terfenadyna

W badaniach farmakokinetycznych nie notowano interakcji pomiędzy azytromycyną i terfenadyną. Rzadko zgłaszano przypadki, gdy nie można było całkowicie wykluczyć takiej interakcji, niemniej jednak nie było konkretnych dowodów, że taka interakcja wystąpiła.

Teofilina

Nie ma dowodów na istnienie klinicznie istotnej interakcji farmakokinetycznej podczas jednoczesnego podawania azytromycyny i teofiliny zdrowym ochotnikom.

Triazolam

U 14 zdrowych ochotników stwierdzono, że jednoczesne podanie azytromycyny 500 mg w pierwszej dobie i 250 mg w drugiej dobie z 0,125 mg triazolamu w drugiej dobie nie powodowało istotnej zmiany żadnego z farmakokinetycznych parametrów triazolamu, w porównaniu ze stosowaniem triazolamu z placebo.

Trimetoprim z sulfametoksazolem

Jednoczesne podawanie trimetoprimu z sulfametoksazolem w dawce 160 mg + 800 mg na dobę przez 7 dni i azytromycyny w dawce 1200 mg w siódmej dobie nie miało istotnego wpływu na stężenia maksymalne, całkowitą ekspozycję, czy wydalanie z moczem zarówno trimetoprimu, jak i sulfametoksazolu. Stężenia azytromycyny w surowicy były podobne do obserwowanych w innych badaniach.

Inhibitory proteazy

Brak jest danych dotyczących możliwych interakcji z inhibitorami proteazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania azytromycyny u kobiet w ciąży. W badaniach dotyczących wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazano, że azytromycyna przenika przez łożysko, ale nie zaobserwowano działań teratogennych. Bezpieczeństwo stosowania azytromycyny podczas ciąży nie zostało potwierdzone. Dlatego w czasie ciąży azytromycynę można stosować tylko, jeżeli spodziewana korzyść przewyższa ryzyko.

Karmienie piersią

Azytromycyna przenika do mleka kobiecego, ale brak jest odpowiednich, właściwie kontrolowanych badań klinicznych u kobiet karmiących piersią, które charakteryzowałyby farmakokinetykę wydalania azytromycyny do mleka kobiecego. Nie wiadomo, czy azytromycyna może wywierać niepożądane działania u karmionego piersią niemowlęcia, dlatego należy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia azytromycyną. U karmionego piersią niemowlęcia może wystąpić między innymi biegunka, grzybicze zakażenie błon śluzowych oraz uczulenie. Zaleca się, aby wyrzucać mleko odciągane w czasie leczenia i w ciągu 2 dni po zakończeniu leczenia. Potem można powrócić do karmienia piersią.

Płodność

W badaniach płodności u szczurów, obserwowano zmniejszenie ilości ciąż po podawaniu azytromycyny. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu azytromycyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Podczas wykonywania tych czynności należy jednak wziąć pod uwagę możliwość występowania takich objawów niepożądanych, jak zawroty głowy i drgawki.

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych i zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu, w odniesieniu do układu narządów i częstości występowania. Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu zaznaczone są kursywą. Kategorie częstości są zdefiniowane w następujący sposób: 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.

Działania niepożądane, które mogą być lub prawdopodobnie są związane z azytromycyną, na podstawie badań klinicznych i doniesień po wprowadzeniu produktu do obrotu.

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			drożdżycza, zakażenia pochwy, zapalenie płuc, zakażenia grzybicze, zakażenia bakteryjne, zapalenie gardła, zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia oddychania, zapalenie błony śluzowej nosa, drożdżycza jamy ustnej			rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			leukopenia, neutropenia, eozynofilia			małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego			obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość			reakcja anafilaktyczna (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			jadłowstręt			
Zaburzenia psychiczne			nerwowość, bezsenność	pobudzenie		agresja, niepokój, majaczenie, omamy
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy	zawroty głowy, senność, zaburzenia smaku, parestezje			omdlenie, drgawki, niedoczulica, pobudzenie psychoruchowe, brak węchu, brak smaku, omamy węchowe, miastenia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia			
Zaburzenia ucha i błędnika			zaburzenia ucha, zawroty głowy			zaburzenie słuchu, w tym głuchota i (lub) szumy uszne
Zaburzenia serca			kołatanie serca			częstoskurcz komorowy typu <i>torsades de pointes</i> (patrz punkt 4.4), zaburzenia rytmu (patrz punkt 4.4) w tym częstoskurcz komorowy, wydłużenie odstępu QT w EKG (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe			uderzenia gorąca			niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność, krwawienie z nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	wymioty, ból brzucha, nudności	zaparcie, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, niestrawność, zapalenie błony śluzowej żołądka, utrudnienie połykania, wzdęcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, odbijanie, owrzodzenia w jamie ustnej, nadmierne wydzielanie śliny			zapalenie trzustki, odbarwienie języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zapalenie wątroby	zaburzenia czynności wątroby,		niewydolność wątroby (która rzadko

				żółtaczka cholestatyczna		powodowała zgon) (patrz punkt 4.4), piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wysypka, świąd, pokrzywka, zapalenie skóry, suchość skóry, nadmierne pocenie	reakcja nadwrażliwość i na światło, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)	zespół DRESS (osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi)	zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			zapalenie kości i stawów, ból mięśni, ból pleców, ból szyi			bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			trudności w oddawaniu moczu, ból nerek			ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			krwotok maciczny, zaburzenia jąder			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			obrzęk, osłabienie, złe samopoczucie, zmęczenie, obrzęk twarzy, ból w klatce piersiowej, gorączka, ból, obrzęk obwodowy			
Badania diagnostyczne		zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych, zmniejszenie poziomu dwuwęglanów we krwi, wzrost liczby granulocytów zasadochłonnych, wzrost liczby monocytów, wzrost liczby neutrofilii	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, wzrost stężenia bilirubiny we krwi, wzrost stężenia mocznika we krwi, wzrost stężenia kreatyniny we krwi, zaburzenia stężenia potasu we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, wzrost poziomu chlorków, wzrost poziomu glukozy, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie hematokrytu,			

			wzrost poziomu dwuwęglanów, zaburzenia poziomu sodu			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			powikłania po zabiegach			

Działania niepożądane, prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z profilaktyką i leczeniem zakażeń wywołanych przez prątki należące do kompleksu *Mycobacterium avium*, oparte na doświadczeniach z badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Te działania niepożądane różnią się od obserwowanych w przypadku postaci farmaceutycznych o natychmiastowym uwalnianiu lub preparatów o przedłużonym uwalnianiu, albo w charakterze albo w częstotliwości:

	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt	
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, ból głowy, parestezje, zaburzenia smaku	niedoczulica
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika		głuchota	zaburzenie słuchu, szumy uszne
Zaburzenia serca			kołatanie serca
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, ból brzucha, nudności, wzdęcia, dyskomfort w jamie brzusznej, luźne stolce		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, świąd	zespół Stevensa-Johnsona, reakcja nadwrażliwości na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle stawów	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie	osłabienie, 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zdarzenia niepożądane występujące po podaniu dawek przekraczających zalecane, były podobne do tych, które występowały podczas stosowania zalecanego dawkowania.

W razie przedawkowania zaleca się, jeśli to konieczne, ogólne leczenie objawowe oraz leczenie podtrzymujące czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Azytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym, należącym do grupy azalidów.

Cząsteczka jest utworzona przez dodanie atomu azotu do pierścienia laktonowego erytromycyny A. Nazwa chemiczna azytromycyny to 9-deoksy-9a-aza-9a-metylo-9a-homoerytromycyna A. Masa cząsteczkowa wynosi 749,0.

Mechanizm działania

Mechanizm działania azytromycyny polega na hamowaniu syntezy białka bakteryjnego.

Azytromycyna wiąże się z podjednostką 50 S rybosomu, hamując translokację łańcucha peptydowego.

Mechanizm oporności

W oporności różnych szczepów bakteryjnych odnotowano występowanie trzech głównych mechanizmów oporności na antybiotyki makrolidowe: zmiana miejsca docelowego, modyfikacja antybiotyku lub zmiana dotycząca jego transportu (poprzez wpływ zwrotny). Wpływ zwrotny u paciorkowców odbywa się z udziałem genów *mef* i powoduje powstawanie wybiórczej oporności na makrolidy (fenotyp M). Zmiana miejsca docelowego jest sterowana przez metylazy zakodowane w genach *erm*.

Wśród szczepów *Streptococcus pneumoniae*, paciorkowców beta-hemolizujących grupy A, *Enterococcus spp.* i *Staphylococcus aureus*, w tym *S. aureus* opornych na metycylinę (ang. methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) występuje całkowita oporność krzyżowa na erytromycynę, azytromycynę, inne makrolidy i linkozamidy.

Szczepy *Streptococcus pneumoniae* wrażliwe na penicylinę będą prawdopodobnie bardziej wrażliwe na azytromycynę niż *S. pneumoniae* odporne na penicylinę. Również szczepy *S. aureus* odporne na metycylinę (MRSA) będą z mniejszym prawdopodobieństwem wrażliwe na azytromycynę niż *S. aureus* wrażliwe na metycylinę (ang. methicillin-sensitive *S. aureus*, MSSA).

Powstawanie znaczącej oporności w modelach zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* występuje, jeśli wartości MIC odpowiadają wzrostowi rozcieńczeń ≤ 1 dla drobnoustrojów *S. pyogenes*, *H. influenzae* i *Enterobacteriaceae*, po 9-krotnym, subletalnym pasażowaniu na podłożu z substancją czynną, a dla drobnoustrojów *S. aureus* – 3-krotnemu wzrostowi rozcieńczeń.

Wartości graniczne:

Poniżej podano graniczne wartości wrażliwości azytromycyny na typowe patogeny bakteryjne.

Europejski Komitet ds. Oznaczania Wrażliwości Drobnoustrojów (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), wersja 3.1, 11-02-2013

	Graniczne wartości wrażliwości (mg/l)	
Patogeny	wrażliwe (mg/l)	oporne (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (grupa A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

Wrażliwość

Częstość występowania oporności nabytej wybranych gatunków może się różnić w zależności od położenia geograficznego i zmieniać w czasie. Dlatego pożądane są lokalne informacje na temat oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zwrócić się do specjalisty, gdy występowanie oporności w danym regionie jest tak duże, że przydatność leku, co najmniej w niektórych rodzajach zakażeń, jest wątpliwa.

Patogeny, wśród których może wystąpić problem oporności: odsetek oporności jest równy lub wynosi więcej niż 10% w co najmniej jednym kraju Unii Europejskiej.

Tabela 1. Zakres działania przeciwbakteryjnego azytromycyny

Gatunki

Gatunki zwykle wrażliwe

Tlenowe drobnoustroje Gram-dodatnie

Corynebacterium diphtheriae

Streptococcus pneumoniae

wrażliwe na erytromycynę

wrażliwe na penicylinę

Streptococcus pyogenes

wrażliwe na erytromycynę

Tlenowe drobnoustroje Gram-ujemne

Bordetella pertussis

Escherichia coli (ETEC)

Escherichia coli (EAEC)

Haemophilus influenzae

Haemophilus ducreyi

Legionella spp.

Moraxella catarrhalis

wrażliwe na erytromycynę

średniowrażliwe na erytromycynę

Pasteurella multocida

Drobnoustroje beztlenowe

Fusobacterium nucleatum

Fusobacterium necrophorum

Prevotella spp.

Porphyromonas spp.

Propionibacterium spp.

Inne drobnoustroje

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia trachomatis

Listeria spp.

Kompleks *Mycobacterium avium*

Mycoplasma pneumoniae

Gatunki, wśród których może wystąpić problemem oporność nabytej

Drobnoustroje tlenowe Gram-dodatnie

Staphylococcus aureus

wrażliwe na metycylinę

Staphylococcus spp. koagulazo-ujemne

wrażliwe na metycylinę⁺

Streptococcus pneumoniae

średniowrażliwe na penicylinę

oporne na penicylinę

średniowrażliwe na erytromycynę

Streptococcus pyogenes

średniowrażliwe na erytromycynę

Streptococcus spp. grupa *viridans*

średniowrażliwe na penicylinę

Drobnoustroje tlenowe Gram-ujemne

Moraxella catarrhalis

oporne na erytromycynę

Drobnoustroje beztlenowe

Peptostreptococcus spp.

Gatunki oporne

Drobnoustroje tlenowe Gram-dodatnie

Corynebacterium spp.

Enterococcus spp.

Staphylococcus MRSA, MRSE

Streptococcus pneumoniae

oporne na erytromycynę

oporne na penicylinę i erytromycynę

Streptococcus pyogenes

oporne na erytromycynę

Streptococcus spp. grupa *viridans*

oporne na penicylinę

oporne na erytromycynę

Drobnoustroje tlenowe Gram-ujemne

Pseudomonas aeruginosa

Drobnoustroje beztlenowe

Grupa *Bacteroides fragilis*

⁺ Oporność jest większa niż 50%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dostępność biologiczna azytromycyny wynosi około 37%. Maksymalne stężenia w osoczu są osiągnięte po 2-3 godzinach. Średnie maksymalne stężenie (C_{max}), zaobserwowane po podaniu pojedynczej dawki 500 mg, wynosi około 0,4 µg/ml.

Dystrybucja

Doustnie podawana azytromycyna jest rozmieszczana w całym organizmie. Badania farmakokinetyczne wykazały znacznie większe stężenia azytromycyny w tkankach (do 50-krotnie przewyższającego maksymalne stężenia obserwowane w osoczu). To wskazuje, że substancja jest w dużym stopniu wiązana przez tkanki (objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 31 l/kg). Podczas stosowania zgodnie z zalecanym dawkowaniem nie występuje kumulacja w surowicy ani w osoczu. Kumulacja nie występuje w tkankach, gdzie stężenia są dużo wyższe niż w surowicy (lub w osoczu). Po podaniu pojedynczej dawki 500 mg, stężenia w tkankach narządów docelowych, takich jak płuco, migdałek i gruczoł krokowy, są większe niż stężenia MIC₉₀ oznaczone dla najczęściej występujących patogenów.

W badaniach doświadczalnych przeprowadzonych *in vitro* i *in vivo* stwierdzono, że azytromycyna gromadzi się w fagocytach i jest uwalniana w procesie aktywnej fagocytozy. W modelach zwierzęcych proces ten przyczyniał się prawdopodobnie do kumulacji azytromycyny w tkankach.

Stopień wiązania azytromycyny z białkami osocza jest zmienny i różni się w zależności od stężenia i wynosi od 52% przy stężeniu 0,005 µg/ml do 18% przy stężeniu 0,5 µg/ml.

Metabolizm i eliminacja

Końcowy okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji następuje po 2 do 4-dniowym okresie półtrwania w tkankach. Około 12% dawki podanej dożylnie jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem przez okres 3 dni, większa część w ciągu pierwszych 24 godzin. Dwa dni po 5-dniowym okresie leczenia, w żółci u ludzi wykryto azytromycynę w stężeniu wynoszącym do 237 mg/ml, oraz 10 metabolitów (powstałych przez N- i O-demetylację, hydroksylację dezoaminy i pierścieni aglikonowych oraz poprzez rozszczepienie koniugatów kładynozy). Badania wskazują na to, że metabolity te nie odgrywają roli w mikrobiologicznej aktywności azytromycyny.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego, ang. glomerular filtration rate - GFR) od 30 do 80 ml/min/1,73m² po podaniu jednorazowej doustnej dawki azytromycyny, wynoszącej 1 g, średnie C_{max} i AUC₀₋₁₂₀ zwiększały się odpowiednio o 5,1% i 4,2%, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (GFR >80 ml/min). U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min/1,73m²) średnie C_{max} i AUC₀₋₁₂₀ zwiększały się odpowiednio o 61% i 35% w porównaniu do osób zdrowych.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie występują znaczące zmiany farmakokinetyki azytromycyny w surowicy w porównaniu do osób zdrowych. Nie ma danych na temat stosowania azytromycyny w przypadkach ciężkich zaburzeń czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka azytromycyny u mężczyzn w podeszłym wieku była podobna do młodych dorosłych; choć u kobiet w podeszłym wieku obserwowano większe maksymalne stężenia maksymalne (wzrost o 30-50%), nie dochodziło do znaczącej kumulacji leku.

Po 5-dniowej terapii, zawsze obserwowano większe wartości pola powierzchni pod krzywą (AUC, 29 %) u ochotników w podeszłym wieku (>65 lat), niż u ochotników młodszych (<45 lat). Jednakże różnice te są klinicznie nieistotne i dlatego nie zaleca się modyfikowania dawki.

Dzieci i młodzież

Oceniano farmakokinetykę azytromycyny u dzieci w wieku 4 miesiące - 15 lat, przyjmujących kapsułki, granulat lub zawiesinę. Podczas stosowania dawki 10 mg/kg mc. w 1. dniu, a następnie 5 mg/kg mc. w dniach od 2. do 5., uzyskane wartości C_{max} były nieznacznie mniejsze niż u dorosłych i wynosiły: 224 µg/l u dzieci w wieku 0,6-5 lat po 3 dniach stosowania leku i 383 µg/l u dzieci w wieku 6-15 lat. Wartość t_{1/2} rzędu 36 godzin u dzieci starszych mieściła się w granicach typowych dla osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach, którym podawano dawki 40-krotnie większe niż kliniczne terapeutyczne dawki stosowane u ludzi, stwierdzono, że azytromycyna powodowała odwracalną fosfolipidozę, która z reguły nie powodowała działania toksycznego. Nie jest znane znaczenie tego zjawiska dla ludzi otrzymujących azytromycynę zgodnie z zaleceniami.

Badania elektrofizjologiczne wykazały, że azytromycyna powoduje wydłużenie odstępu QT.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono długoterminowych badań u zwierząt w celu określenia potencjalnej rakotwórczości.

Genotoksyczność

W modelach *in vivo* oraz *in vitro* nie stwierdzono dowodów przemawiających za możliwością powstawania mutacji genetycznych i chromosomalnych.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Po doustnym podaniu azytromycyny podczas badań nad embriotoksycznością u szczurów, nie stwierdzono właściwości teratogennych leku. Azytromycyna podawana szczurom w dawce 100 mg/kg mc. i 200 mg/kg mc. na dobę powodowała lekkie opóźnienie kostnienia u płodu i zwiększenie masy ciała u samic. W badaniach około- i poporodowych, po podaniu szczurom dawki 50 mg/kg mc. na dobę, obserwowano podobne zaburzenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Lecytyna sojowa
Guma ksantan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium

Wielkości opakowań:

Azigen, 250 mg, tabletki powlekane: 4, 6, 12, 24, 50 lub 100 tabletek powlekanych.

Azigen, 500 mg, tabletki powlekane: 2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych zaleceń.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Azigen, 250 mg, tabletki powlekane: pozwolenie nr 18095

Azigen, 500 mg, tabletki powlekane: pozwolenie nr 18096

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 kwietnia 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 marca 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO