

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Azitromicin Sandoz forte 200 mg/5 ml prašak za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Azitromicin Sandoz forte 200 mg/5 ml

5 ml pripremljene suspenzije sadrži 200 mg azitromicina u obliku azitromicin dihidrata.

Jedan ml pripremljene suspenzije sadrži 40 mg azitromicina u obliku azitromicin dihidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

5 ml pripremljene suspenzije sadrži 3,70 g saharoze, 0,030 g aspartama (E951) i do 130 ng sulfita.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu suspenziju

Bijeli ili gotovo bijeli kristalni prašak

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Suspenzija Azitromicin Sandoz namijenjena je za liječenje sljedećih infekcija uzrokovanih mikroorganizmima osjetljivim na azitromicin (vidjeti dio 4.4 i 5.1):

- akutni bakterijski sinusitis (odgovarajuće dijagnosticiran)
- akutni bakterijski otitis media (odgovarajuće dijagnosticiran)
- faringitis, tonzilitis
- akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa (odgovarajuće dijagnosticirana)
- blaga do umjereno teška izvanbolnički stečena pneumonija
- infekcije kože i mekih tkiva
- nekomplicirani uretritis i cervicitis uzrokovan bakterijom *Chlamydia trachomatis*

Kod određivanja terapije treba se pridržavati službenih smjernica o pravilnoj uporabi antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Za liječenje nekompliciranih uretritisa i cervicitisa uzrokovanih s *Chlamydia trachomatis* doza je 1000 mg oralno jednokratno.

Za sve ostale indikacije doza je 1500 mg, koja treba biti primijenjena kao 500 mg na dan kroz 3 uzastopna dana. Alternativno, ista doza ukupna (1500 mg) može biti primijenjena kroz 5 uzastopnih dana, pri čemu 500 mg prvi dan, a zatim 250 mg jednom dnevno, od drugog do petog dana.

Za liječenje ovih bolesnika dostupni su i drugi farmaceutski oblici.

Stariji bolesnici

U liječenju starijih bolesnika koriste se jednake doze kao i u odraslih bolesnika. Kako stariji bolesnici mogu bolovati od postojećih proaritmickih stanja, preporuča se osobit oprez zbog rizika od nastanka srčanih aritmija i *torsades de pointes* (vidjeti dio 4.4).

Djeca i adolescenti (< 18 godina)

Za djecu u dobi od jedne godine ili stariju primjenjuje se 30 mg/kg i to 10 mg/kg jedanput na dan tijekom 3 dana, ili tijekom 5 dana počevši s 10 mg/kg prvog dana a zatim po 5 mg/kg tjelesne mase na dan tijekom naredna 4 dana, u skladu sa sljedećim tablicama. Malo je podataka o primjeni azitromicina u djece mlađe od 1 godine.

Azitromicin Sandoz forte 200 mg/5 ml

Tjelesna masa (kg)	Trajanje liječenja			Sadržaj bočice
	3 dana	5 dana		
	1. – 3. dan 10 mg/kg/dan	1. dan 10 mg/kg/dan	2. – 5. dan 5mg/kg/dan	
10 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml
12 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	15 ml
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17 – 25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml
26 - 35 kg	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	22,5 ml
36 - 45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	22,5 ml + 15 ml

Izuzetak je doziranje u liječenju faringitisa čiji je uzrok *Streptococcus pyogenes*: pri liječenju faringitisa čiji je uzrok *Streptococcus pyogenes* dokazana je učinkovitost azitromicina kada se daje djeci u jednokratnoj dozi od 10 mg/kg tjelesne mase ili 20 mg/kg tjelesne mase jedanput na dan tijekom tri dana, pri čemu najveća dozvoljena dnevna doza iznosi 500 mg. Uz takva dva načina doziranja postignuti su usporedivi klinički učinci, iako je eradikacija bakterije bila značajnija pri dnevnoj dozi od 20 mg/kg.

Međutim, penicilin je lijek prvog izbora u liječenju faringitisa uzrokovanog *Streptococcusom pyogenes* i u prevenciji nastanka reumatske groznice.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR 10 – 80 ml/min) (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Prije primjene prašak treba otopiti vodom dok ne nastane bijela do gotovo bijela homogena suspenzija, vidjeti dio 6.6. Nakon otapanja lijek se može primijeniti koristeći PE/PP štrcaljku za oralnu primjenu.

Gorak okus koji ostaje u ustima može se izbjeći uzimanjem voćnog soka odmah nakon gutanja suspenzije.

Azitromicin Sandoz prašak za oralnu suspenziju primjenjuje se jedanput na dan. Suspenziju se može uzeti s hranom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, eritromicin, druge makrolidne ili ketolidne antibiotike, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Kao s eritromicinom i drugim makrolidima, zabilježene su rijetke ozbiljne alergijske reakcije, uključujući angioneurotski edem i anafilaksiju (rijetko sa smrtnim ishodom), dermatološke reakcije uključujući akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) (rijetko sa smrtnim ishodom) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Neke od ovih reakcija na azitromicin su rezultirale rekurentnim simptomima te su zahtijevale dulje razdoblje promatranja i liječenja.

Ako se pojavi alergijska reakcija, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka i uvesti odgovarajuću terapiju. Liječnici bi trebali biti svjesni da se simptomi alergije mogu ponovno pojaviti nakon prekida simptomatske terapije.

Hepatotoksičnost

Budući je jetra glavni put eliminacije azitromicina, azitromicin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika sa značajnom bolešću jetre. Pri primjeni azitromicina zabilježeni su i slučajevi fulminantnog hepatitisa koji može dovesti do zatajenja jetre opasnog po život (vidjeti dio 4.8). Neki bolesnici su možda imali prethodno postojeću bolest jetre ili su uzimali druge hepatotoksične lijekove.

U slučaju pojave znakova ili simptoma disfunkcije jetre, poput brzog razvoja astenije povezane sa žuticom, tamnog urina, sklonosti krvarenju ili jetrene encefalopatije moraju se odmah napraviti funkcionalni jetreni testovi/pretrage. Primjena azitromicina mora se prekinuti u slučaju pojave poremećaja funkcije jetre.

Tijekom primjene azitromicina prijavljeni su slučajevi abnormalne funkcije jetre, hepatitisa, kolestatskog ikterusa, nekroze i zatajenja jetre, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.8). Ako se jave znakovi i simptomi hepatitisa primjena azitromicina se mora odmah prekinuti.

Pseudomembranozni kolitis

Pseudomembranozni kolitis zabilježen je prilikom primjene makrolidnih antibiotika. Stoga ovu dijagnozu treba uzeti u obzir kod bolesnika koji razviju proljev nakon početka liječenja azitromicinom.

Infantilna hipertrofična stenoza pilorusa

Pojava hipertrofične stenozе pilorusа zabilježena je pri primjeni azitromicina kod novorođenađi (lijećenje u prvih 42 dana života). Roditelje je potrebno savjetovati da kontaktiraju liječnika u slučaju pojave povraćanja ili iritacije prilikom hranjenja.

Derivati ergotamina

U bolesnika koji primaju derivate ergotamina, pojava ergotizma može se ubrzati usporednom primjenom nekih makrolidnih antibiotika. Ne postoje podaci koji se odnose na moguću interakciju derivata ergotamina i azitromicina. Međutim zbog teoretske mogućnosti pojave ergotizma, azitromicin i derivati ergotamina ne smiju se primjenjivati istovremeno (vidjeti dio 4.5).

Superinfekcije

Kao i u slučaju drugih antibiotskih pripravaka, preporučuje se praćenje znakova sekundarnih infekcija neosjetljivim organizmima, uključujući i gljivice.

Križna preosjetljivost

Križna preosjetljivost postoji između azitromicina i drugih makrolida (eritromicina, klaritromicina, roksitromicina), linkozamida i streptogramina B (MLSB fenotip). Istovremena primjena nekoliko lijekova iz iste ili povezanih skupina antibakterijskih lijekova se ne preporučuje.

Proljev povezan s *Clostridium difficile*

Proljev povezan s *Clostridium difficile* se javlja prilikom uporabe gotovo svih antibakterijskih lijekova, uključujući i azitromicin, a može se javiti u rasponu ozbiljnosti od blagih proljeva do kolitisa s fatalnim ishodom. Lijećenje antibakterijskim sredstvima mijenja normalnu crijevnu floru i dovodi do pretjeranog rasta organizama *Clostridium difficile*.

Bakterija *Clostridium difficile* proizvodi hipertoksine A i B koji doprinose razvoju proljeva povezanog s *Clostridium difficile*. Sojevi *Clostridium difficile* koji proizvode hipertoksine uzrokuju povećani morbiditet i mortalitet, budući da ove infekcije mogu biti neosjetljive na antimikrobnu terapiju i stoga zahtijevati kolektomiju. Proljev povezan s *Clostridium difficile* mora se uzeti u obzir u svih bolesnika u kojih se javi proljev tijekom ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika. Nužno je uzeti detaljnu anamnezu budući da je pojava proljeva povezanog s *Clostridium difficile* zabilježena čak i nakon više od 2 mjeseca poslije primjene antibakterijskih lijekova.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR <10 mL/min) utvrđeno je 33%-tno povećanje sistemske ekspozicije azitromicinu (vidjeti dio 5.2).

Kardiovaskularni događaji

Produljena srčana repolarizacija i QT interval, koji povećavaju rizik od razvoja srčanih aritmija i *torsades de pointes*, primijećeni su u bolesnika liječenih drugim makrolidnim antibioticima uključujući azitromicin (vidjeti dio 4.8).

Budući da sljedeće situacije mogu dovesti do povećanog rizika od ventrikularnih aritmija (uključujući *torsades de pointes*), koje mogu prouzročiti srčani zastoj, azitromicin treba s oprezom primjenjivati u bolesnika s trajnim proaritmijским poremećajima (posebno žena i starijih osoba), poput:

- bolesnika s nasljednim ili potvrđenim produženjem QT-intervala
- bolesnika koji istodobno uzimaju druge djelatne tvari za koje se zna da produžuju QT-interval, kao što su antiaritmici IA (kinidin i prokainamid) i skupine III (dofetilid, amiodaron i sotalol), cisaprid i terfenadin (vidjeti dio 4.5); antipsihotici poput pimozida; antidepresivi poput citaloprama i fluorokinoloni poput moksifloksacina i levofloksacina.

- bolesnika s poremećajem ravnoteže elektrolita, naročito u slučajevima hipokalemije i hipomagnezije
- bolesnika s klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom.

Epidemiološka ispitivanja rizika od neželjenih kardiovaskularnih ishoda s makrolidima dala su promjenjive rezultate. U nekoliko opservacijskih ispitivanja utvrđen je kratkoročni rizik od aritmije, infarkta miokarda i kardiovaskularne smrti u vezi s makrolidima, među kojima je i klaritromicin. Kod propisivanja azitromicina valja voditi računa s ovim rezultatima i odvagnuti ih u odnosu na prednosti liječenja.

Miastenija gravis

Egzacerbacija simptoma miastenije gravis i pojava novih slučajeva miastenije gravis zabilježena je u bolesnika koji su primali azitromicin (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene za prevenciju ili liječenje infekcija uzrokovanih *Mycobacterium Avium Complex* u djece nije utvrđena.

Prije početka liječenja azitromicinom treba uzeti u obzir sljedeće:

Teške infekcije

Azitromicin prašak za oralnu suspenziju nije prikladan za liječenje teških infekcija, pri kojima je potrebno brzo postići visoke razine antibiotika u krvi.

Azitromicin nije lijek prvog izbora za empirijsko liječenje infekcija u područjima gdje je prevalencija rezistentnih bakterijskih izolata 10% ili veća (vidjeti dio 5.1.).

U područjima gdje je visoka incidencija rezistencije na eritromicin A, posebno je važno razmotriti razvoj modela osjetljivosti na azitromicin i druge antibiotike.

Kao i kod drugih makrolida, utvrđena je visoka rezistencija *Streptococcus pneumoniae* (>30%) na azitromicin u nekim europskim zemljama (vidjeti dio 5.1.). Navedeno treba uzeti u obzir kada se liječe infekcije uzrokovane bakterijom *Streptococcus pneumoniae*.

Dugotrajna primjena

Nema iskustava u sigurnosti i djelotvornosti dugotrajne primjene azitromicina u navedenim indikacijama. Ako brzo dođe do ponovne pojave infekcije, potrebno je razmotriti liječenje drugim antibiotikom.

Faringitis/tonzilitis

Azitromicin nije lijek prvog izbora u liječenju faringitisa i tonzilitisa uzrokovanih bakterijom *Streptococcus pyogenes*. Penicilini su lijek prvog izbora u liječenju ovih bolesti i u prevenciji nastanka akutne reumatske groznice.

Sinusitis

Azitromicin često nije lijek prvog izbora u liječenju sinusitisa.

Akutni otitis media

Azitromicin često nije lijek prvog izbora u liječenju akutne upale srednjeg uha.

Infekcije kože i mekih tkiva

Najčešći uzročnik infekcija mekih tkiva, *Staphylococcus aureus*, često je rezistentan na azitromicin. Stoga se test osjetljivost bakterije na azitromicin, smatra preduvjetom za liječenje infekcija mekih tkiva s azitromicinom.

Inficirane opekline

Azitromicin nije namijenjen za liječenje inficiranih opekline.

Spolno prenosive bolesti

U slučaju spolno prenosivih bolesti treba isključiti konkomitantnu infekciju uzrokovanu *Treponemom pallidum*.

Neurološke ili psihijatrijske bolesti

Azitromicin se mora davati uz oprez bolesnicima s neurološkim ili psihijatrijskim poremećajima.

Azitromicin Sandoz forte sadrži saharozu, aspartam, sulfite i natrij

Azitromicin Sandoz forte 200 mg/5 ml sadrži saharozu

Pažnja u bolesnika koji boluju od šećerne bolesti: 5 ml pripremljene suspenzije sadrži 3,70 g saharoze.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Azitromicin Sandoz forte 200 mg/5 ml sadrži aspartam

Aspartam je izvor fenilalanina. Može Vam naškoditi ako bolujete od fenilketonurije, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.

Nisu dostupni neklinički ni klinički podaci za ocjenu primjene aspartama u dojenčadi mlađe od 12 tjedana.

Azitromicin Sandoz forte 200 mg/5 ml sadrži sulfite

Rijetko može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti i bronhospazam.

Azitromicin Sandoz forte 200 mg/5 ml sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antacidi

U farmakokinetičkom ispitivanju učinaka istodobne primjene anatacida i azitromicina, nije zabilježen učinak na cjelokupnu bioraspoloživost, iako su vršne koncentracije u serumu smanjene za oko 24%. U bolesnika koji uzimaju i azitromicin i antacide, lijekovi se ne smiju uzeti istodobno.

Cetirizin

U zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena azitromicina tijekom 5 dana s cetirizinom u dozi od 20 mg u stanju dinamičke ravnoteže nije dovela do farmakokinetičkih interakcija ili značajnih promjena u QT intervalu.

Didanozin (dideoksinozin)

Istodobna primjena 1200 mg azitromicina na dan sa 400 mg didanozina na dan kod 6 HIV pozitivnih ispitanika nije utjecala na farmakokinetiku didanozina u stanju dinamičke ravnoteže u usporedbi s placebom.

Digoksin i kolhicin (supstrati P-gp)

Zabilježeno je da istodobna primjena makrolidnih antibiotika, uključujući i azitromicin, sa supstratima P-glikoproteina kao što su digoksin i kolhicin dovodi do porasta razine supstrata P-glikoproteina u serumu. Stoga je u slučaju istodobne primjene azitromicina i supstrata P-glikoproteina kao što je digoksin potrebno uzeti u obzir mogućnost porasta koncentracije digoksina u serumu. Tijekom liječenja azitromicinom i nakon prestanka njegove primjene potrebno je kliničko praćenje, a po mogućnosti i praćenje razina digoksina u serumu.

Derivati ergotamina

Zbog teorijske mogućnosti ergotizma, ne preporučuje se istodobna primjena azitromicina i derivata ergotamina (vidjeti dio 4.4.)

Zidovudin

Jednokratne doze od 1000 mg i višekratne doze od 1200 mg ili 600 mg azitromicina imale su mali učinak na farmakokinetiku u plazmi ili izlučivanje zidovudina ili njegovog metabolita glukuronida mokraćom. Međutim, primjena azitromicina povećala je koncentracije fosforiliranog zidovudina, klinički aktivnog metabolita u mononuklearnim stanicama u perifernom krvotoku. Klinički značaj ovih nalaza nije jasan, no za bolesnike može biti koristan.

Azitromicin nema značajnih interakcija s jetrenim citokrom P450 sustavom. Ne smatra se da ulazi u farmakokinetičke interakcije za razliku od eritromicina i drugih makrolida. Pri primjeni azitromicina ne dolazi do indukcije jetrenog citokrom P450 sustava ili inaktivacije putem kompleksa citokroma i metabolita.

Provedena su ispitivanja farmakokinetičkih interakcija između azitromicina i sljedećih lijekova za koje je poznato da prolaze kroz značajan metabolizam posredovan s citokromom P450.

Astemizol, alfentanil

Nama poznatih podataka o interakcijama s astemizolom ili alfentanilom. Preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni ovih lijekova s azitromicinom jer je poznato da imaju pojačavajući učinak ako se uzimaju istodobno s makrolidnim antibiotikom eritromicinom.

Atorvastatin

Istodobna primjena atorvastatina (10 mg dnevno) i azitromicina (500 mg dnevno) nije promijenila koncentracije atorvastatina u plazmi (na osnovi pokusa inhibicije HMG CoA reduktaze). No nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi rabdomiolize u bolesnika koji su istodobno uzimali azitromicin i statine.

Karbamazepin

U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija provedenom u zdravih dobrovoljaca, azitromicin nije značajno djelovao na razine karbamazepina ili njegovog aktivnog metabolita u plazmi.

Cisaprid

Cisaprid se metabolizira u jetri pomoću enzima CYP 3A4. Budući da makrolidi inhibiraju ovaj enzim, istodobna primjena cisaprida s azitromicinom može dovesti do pogoršanja produženja QT-intervalu, ventrikularne aritmije i pojave *torsades de pointes*.

Cimetidin

U farmakokinetičkom ispitivanju učinaka jednokratne doze cimetidina, primijenjene 2 sata prije azitromicina, na farmakokinetiku azitromicina, nisu zamijećene promijene u farmakokinetici azitromicina.

Oralni antikoagulansi kumarinskog tipa

U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, azitromicin nije promijenio antikoagulacijski učinak jednokratne doze varfarina od 15 mg, primijenjene u zdravih dobrovoljaca. Nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježen je potencirani antikoagulacijski učinak nakon istodobne primjene azitromicina i oralnih antikoagulansa kumarinskog tipa. Iako uzročno posljedična veza nije utvrđena, potrebno je obratiti pažnju na učestalost praćenja prototrombinskog vremena kad se azitromicin daje bolesnicima koji uzimaju i oralne antikoagulanse kumarinskog tipa.

Ciklosporin

U farmakokinetičkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima koji su primali dnevnu dozu od 500 mg azitromicina, oralno tijekom 3 dana, i koji su nakon toga primili jednokratnu oralnu dozu od 10 mg/kg ciklosporina, C_{max} i AUC_{0-5} vrijednosti ciklosporina bile su značajno povišene. Posljedično, potrebno je primijeniti oprez prije razmatranju istodobne primjene ovih lijekova. Ako je neophodna istodobna primjena ovih lijekova, treba pratiti razine ciklosporina i prema tome prilagoditi njegovu dozu.

Efavirenz

Istodobna primjena jednokratne doze od 600 mg azitromicina i 400 mg efavirenza na dan, tijekom 7 dana, nije dovela do klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.

Flukonazol

Istodobna primjena jednokratne doze od 1200 mg azitromicina nije promijenila farmakokinetiku jednokratne doze od 800 mg flukonazola. Ukupna izloženost i poluvrijeme eliminacije azitromicina nisu promijenjeni istodobnom primjenom s flukonazolom, međutim, zabilježeno je klinički beznačajno smanjenje C_{max} (18%) azitromicina.

Indinavir

Istodobna primjena jednokratne doze od 1200 mg azitromicina nije statistički značajno utjecala na farmakokinetiku indinavira primijenjenog u dozi od 800 mg tri puta na dan tijekom 5 dana.

Metilprednizolon

U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija provedenom u zdravih dobrovoljaca, azitromicin nije značajno utjecao na farmakokinetiku metilprednizolona.

Midazolam

U zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena azitromicina od 500 mg na dan tijekom 3 dana nije uzrokovala klinički značajne promjene u farmakokinetici i farmakodinamici jednokratne doze od 15 mg midazolama.

Nelfinavir

Istodobna primjena azitromicina (1200 mg) i nelfinavira u stanju dinamičke ravnoteže (750 mg 3 puta na dan) rezultira povećanjem koncentracije azitromicina. Nisu zabilježene klinički značajne nuspojave i nije potrebno prilagođavanje doze.

Rifabutin

Istodobna primjena azitromicina i rifabutina nije utjecala na serumske koncentracije bilo kojeg od ta dva lijeka.

Neutropenija je zabilježena u ispitanika koji su primali konkomitantnu terapiju azitromicina i rifabutina. Iako je pojava neutropenije povezana s uporabom rifabutina, uzročno-posljedična veza s kombinacijom s azitromicinom nije utvrđena (vidjeti dio 4.8).

Sildenafil

U zdravih muških dobrovoljaca, nije bilo dokaza o učinku azitromicina (500 mg na dan tijekom 3 dana) na AUC i C_{max} vrijednosti sildenafilu ili njegovog glavnog metabolita u krvi.

Terfenadin

U farmakokinetičkim ispitivanjima nisu zabilježeni dokazi o interakciji azitromicina i terfenadina. Zabilježeni su rijetki slučajevi u kojima se mogućnost takvih interakcija nije mogla u potpunosti isključiti. Ne postoje, međutim, specifični dokazi da je do takvih interakcija i došlo.

Teofilin

Ne postoje dokazi o klinički značajnim farmakokinetičkim interakcijama tijekom istodobne primjene azitromicina i teofilina u zdravih dobrovoljaca.

Triazolam

U 14 zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena azitromicina 500 mg prvi dan i 250 mg drugi dan uz 0,125 mg triazolama drugog dana nije značajno utjecala na farmakokinetičke varijable triazolama u odnosu na istodobnu primjenu triazolama i placeba.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Istodobna primjena trimetoprim/sulfametoksazol DS (160 mg/800 mg) tijekom 7 dana i azitromicina od 1200 mg na 7. dan nije značajno utjecala na vršne koncentracije, ukupnu izloženost ili izlučivanje mokraćom bilo trimetoprima ili sulfametoksazola. Koncentracije azitromicina u serumu bile su slične onima zabilježenim u drugim ispitivanjima.

Inhibitori proteaze

Do danas nisu dostupni podaci o mogućoj interakciji s inhibitorima proteaze.

Tvari koje produljuju QT interval

Azitromicin se ne smije primjenjivati istodobno s drugim djelatnim tvarima koje produljuju QT interval, poput hidroksiklorokina (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih i kontroliranih ispitivanja u trudnica. Objavljene studije s retrospektivno prikupljenim podacima trenutno ne ukazuju na povećani rizik od urođenih abnormalnosti. U istraživanjima reproduktivne toksičnosti na životinjama utvrđeno je da azitromicin prolazi posteljicu, no nisu uočeni teratogeni učinci. Sigurnost primjene azitromicina nije potvrđena, vezano za uzimanje ove djelatne tvari tijekom trudnoće. Stoga se azitromicin smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako korist nadilazi rizik.

Dojenje

Azitromicin se izlučuje u majčino mlijeko. Nakupljanje u mlijeku je moguće zbog dugog poluvijeka. Međutim, podaci dostupni iz objavljene literature ukazuju na to da kratkotrajna primjena ne dovodi do klinički značajnih količina u mlijeku. Nisu primijećeni ozbiljni štetni učinci azitromicina na dojenčad. Potrebno je procijeniti da li je bolje prekinuti dojenje ili prekinuti terapiju azitromicinom, odnosno prekinuti liječenje. Pri tom treba uzeti u obzir koristi dojenja za dijete i koristi liječenja za majku.

Plodnost

U provedenim ispitivanjima plodnosti na štakorima primijećeno je smanjenje stope gravidnosti nakon primjene azitromicina. Nepoznata je relevantnost ovih podataka za ljude.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nema podataka koji bi ukazivali da azitromicin utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Prilikom izvođenja ovih radnji treba uzeti u obzir pojavu vrtoglavice i poremećaje vida kao neželjeni učinak (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Donja tablica prikazuje nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, a navedene su po organskim sustavima i učestalosti.

Nuspojave su razvrstane po kategorijama učestalosti kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($> 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Nuspojave se u svakoj kategoriji učestalosti navode u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Nuspojave koje su možda ili vjerojatno povezane s azitromicinom na osnovi kliničkih ispitivanja ili praćenja lijeka na tržištu.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Manje često	Kandidijaza Oralna kandidijaza Vaginalna infekcija Pneumonija Gljivična infekcija Bakterijska infekcija Faringitis Gastroenteritis Respiratorni poremećaj Rinitis
	Nepoznato	Pseudomembranski kolitis (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Manje često	Leukopenija Neutropenija Eozinofilija
	Nepoznato	Trombocitopenija Hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Angioedem Preosjetljivost
	Nepoznato	Anafilaktička reakcija (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaj metabolizma i prehrane	Manje često	Anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Nervoza Nesanica
	Rijetko	Agitacija
	Nepoznato	Agresija

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
		Anksioznost Delirij Halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica Glavobolja Somnolencija Disgeuzija Parestezija
	Manje često	Hipoestezija
	Nepoznato	Sinkopa Konvulzije Psihomotorička hiperaktivnost Anosmija Ageuzija Parosmija Miastenija gravis (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji oka	Često	Poremećaji vida
Poremećaji uha i labirinta	Često	Gluhoća
	Manje često	Bolesti uha Vrtoglavica Oštećenje sluha, uključujući gluhoću i/ili tinitus
Srčani poremećaji	Manje često	Palpitacije
	Nepoznato	<i>Torsade de pointes</i> (vidjeti dio 4.4.), aritmija (vidjeti dio 4.4.) uključujući ventrikularnu tahikardiju, <i>QT produženje na elektrokardiogramu</i> (vidjeti dio 4.4.)
Krvožilni poremećaji	Manje često	Navala vrućine
	Nepoznato	Hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Manje često	Dispneja Epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Dijareja Bol u abdomenu Mučnina Flatulencija
	Često	Povraćanje Dispepsija
	Manje često	Konstipacija Gastritis Disfagija Abdominalna distenzija Suhoća u ustima Eruktacija Ulceracije u ustima

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji jetre i žuči		Hipersekrecija sline
	Nepoznato	Pankreatitis Diskoloracije jezika Diskoloracije zubi
	Manje često	Abnormalna funkcija jetre Hepatitis
	Rijetko	Kolestaza Žutica
	Nepoznato	Zatajenje jetre koje je rijetko rezultiralo smrću) (vidjeti dio 4.4.) Fulminantni hepatitis Nekroza jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip Pruritus
	Manje često	Urtikarija Dermatitis Suhoća kože Hiperhidroza Stevens-Johnsonov sindrom Fotosenzitivna reakcija
	Rijetko	Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom)
	Nepoznato	Toksična epidermalna nekroliza (TEN) Multiformni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Artralgiya
	Manje često	Osteoartritis Mialgija Bol u leđima Bol u vratu
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	Dizurija Bol u bubregu
	Nepoznato	Akutno zatajenje bubrega Intersticijski nefritis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često	Metroragija Poremećaj testisa
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor
		Edem Astenija Malaksalost Edem lica Bol u prsištu Pireksija Bol

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
		Periferni edem
Pretrage	Često	Smanjen broj limfocita Povišen broj eozinofila Smanjeni bikarbonati u krvi Povišeni bazofili Povišeni monociti Povišeni neutrofili
	Manje često	Povišena aspartat aminotransferaza Povišena alanin aminotransferaza Povišen bilirubin u krvi Povišena urea u krvi Povišen kreatinin u krvi Abnormalne vrijednosti kalija u krvi Povišena alkalna fosfataza u krvi Povišeni kloridi Povišena glukoza Povišeni trombociti Snižen hematokrit Povišeni bikarbonati Abnormalne vrijednosti natrija
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Manje često	Komplikacije nakon zahvata

Nuspojave koje su moguće ili vjerojatno povezane s profilaksom i liječenjem *Mycobacterium Avium Complexa*, dobivene tijekom kliničkih ispitivanja i post-marketinškog nadzora. Ove nuspojave se razlikuju od onih prijavljenih kod formulacija s trenutnim ili produljenim otpuštanjem, kako po vrsti tako i po učestalosti.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Poremećaj metabolizma i prehrane	Često	Anoreksija
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica Glavobolja Parestezija Dizgeuzija
	Manje često	Hipoestezija
Poremećaji oka	Često	Oštećenje vida
Poremećaji uha i labirinta	Često	Gluhoća
	Manje često	Oštećenje sluha Tinitus
Srčani poremećaji	Manje često	Palpitacije
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Dijareja Bol u abdomenu Mučnina Flatulencija Nelagoda u abdomenu

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
		Meka stolica
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip Pruritus
	Manje često	Steven-Johnsonov sindrom Reakcije fotoosjetljivosti
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor
	Rijetko	Astenija Malaksalost

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nuspojave koje se javljaju prilikom primjene doza većih od preporučenih slične su onima nakon primjene normalnih doza.

Simptomi

Uobičajeni simptomi predoziranja makrolidnim antibioticima uključuju reverzibilni gubitak sluha, jaku mučninu, povraćanje i proljev.

Liječenje

U slučaju predoziranja, ako je potrebno, indicirano je primijeniti medicinski ugljen i opće simptomatsko liječenje, kao i mjere za održavanje vitalnih funkcija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za liječenje sustavnih infekcija; makrolidi; azitromicin, ATK oznaka: J01FA10

Mehanizam djelovanja

Azitromicin je azalidni antibiotik iz podskupine makrolidnih antibiotika. Veže se za 50S ribosomsku podjedinicu, te sprječava translokaciju peptidnog lanca s jedne na drugu stranu ribosoma. Posljedično u osjetljivim mikroorganizmima sprječava sintezu proteina ovisnu o RNK.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Za azitromicin omjer AUC/MIC je glavni farmakokinetički/farmakodinamički parametar koji najbolje iskazuje učinkovitost azitromicina.

Kardijalna elektrofiziologija

Prolongacija QT intervala ispitivana je u randomiziranom, placebo kontroliranom paralelnom ispitivanju u 116 zdravih dobrovoljaca koji su primali klorokin (1000 mg) u monoterapiji ili u kombinaciji s azitromicinom (500 mg, 1000 mg ili 1500 mg jednom dnevno). Istodobna primjena azitromicina povećala je QT_C interval u smislu ovisnosti i o dozi i o koncentraciji. U usporedbi sa samim klorokinom, najveće srednje vrijednosti (95% gornjeg intervala pouzdanosti) povećanja u QT_C bile su 5 (10) ms, 7 (12) ms i 9 (14) ms uz istodobnu primjenu 500 mg, 1000 mg ili 1500 mg azitromicina.

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na azitromicin može biti prirođena ili stečena. Tri su osnovna mehanizma rezistencije u bakterija: promjena veznog mjesta, promjena u prijenosu antibiotika i promjena samog antibiotika.

Potpuna križna rezistencija prisutna je kod sljedećih bakterija: *Streptococcus pneumoniae*, beta-hemolitički streptokok skupine A, *Enterococcus faecalis* i *Staphylococcus aureus*, uključujući meticilin rezistentan *S. aureus* (MRSA) na eritromicin, azitromicin, te ostale makrolide i linkozamide.

Granične koncentracije (breakpoints)

Određene su sljedeće minimalne inhibitorne koncentracije za osjetljive i otporne uzročnike:

EUCAST (Europsko Povjerenstvo za testiranje osjetljivosti na antimikrobne spojeve od engl. European Committee in Antimicrobial Susceptibility Testing)

Uzročnik	Osjetljiv (mg/L)	Otporan (mg/L)
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (skupina A,B,C,G) ¹⁾	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹⁾	≤ 0,25	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	Vidjeti napomenu pod točkom ²⁾	Vidjeti napomenu pod točkom ²⁾
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹⁾	≤ 0,25	>0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Vidjeti napomenu pod točkom ³⁾	Vidjeti napomenu pod točkom ³⁾

¹⁾ Eritromicin se može upotrebljavati u određivanju osjetljivosti na azitromicin

²⁾ Klinički dokazi o učinkovitosti makrolida u respiratornim infekcijama s *H. influenzae* su proturječni zbog visokih stopa spontanog izlječenja. Ako postoji potreba za testiranjem bilo kojeg makrolida protiv ove vrste, treba koristiti epidemiološke granične vrijednosti (ECOFF) za otkrivanje sojeva sa stečenim mehanizmom rezistencijom. ECOFF za azitromicin je 4 mg/L

³⁾ Azitromicin se uvijek koristi zajedno s drugim učinkovitim sredstvom. Za potrebe ispitivanja s ciljem otkrivanja stečenih mehanizama rezistencije, ECOFF je 1 mg/L

Osjetljivost

Prevalencija stečene otpornosti može se varirati geografski i s vremenom za odabrane uzročnike, te je poželjno raspolagati s lokalnim informacijama otpornosti, posebice pri liječenju teških infekcija. Kada je potrebno, treba zatražiti savjet stručnjaka ukoliko je lokalna prevalencija otpornosti takva da je upitna korist lijeka bar za neke tipove infekcija.

Bakterije kod kojih rezistencija može predstavljati problem: su one čija prevalencija otpornosti iznosi 10% ili više, u najmanje jednoj zemlji Europske unije.

Osjetljivost na azitromicin

Obično osjetljive bakterijske vrste

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

*Haemophilus influenzae**

*Moraxella catarrhalis**

Ostali mikroorganizmi <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae*</i>
Uzročnici čija stečena otpornost može biti problem
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi <i>Staphylococcus aureus*</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae*</i> <i>Streptococcus pyogenes*</i>
Ostali mikroorganizmi <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Prirođeno otporni mikroorganizmi
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi <i>Staphylococcus aureus</i> – meticilin i eritromicin rezistentni sojevi <i>Streptococcus pneumoniae</i> – penicilin rezistentni sojevi Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella spp.</i> Anerobni Gram-negativni mikroorganizmi <i>Bacteroides fragilis</i> – skupina

* Klinička učinkovitost je potvrđena za navedene izdvojene osjetljive mikroorganizme u odobrenim kliničkim indikacijama.

Pedijatrijska populacija

Nakon procjene studija provedenih u djece, uporaba azitromicina se ne preporuča za liječenje malarije, niti kao monoterapija niti u kombinaciji s lijekovima na bazi klorokina ili artemizina jer nije utvrđena neinferiornost anti-malarijskih lijekova preporučenih za liječenje nekomplikirane malarije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bioraspoloživost azitromicina nakon oralne primjene iznosi približno 37 %. Vršne koncentracije u plazmi postižu se za 2-3 sata nakon uzimanja lijeka.

Distribucija

Nakon oralne primjene, azitromicin se raspodjeljuje po čitavom tijelu.

Farmakokinetičke studije su jasno pokazale više razine azitromicina u tkivima nego li u plazmi (koncentracije i do 50 puta veće od najveće utvrđene koncentracije u plazmi). To ukazuje na značajno vezanje djelatne tvari za tkiva.

Nakon jednokratne doze od 500 mg koncentracija azitromicina u inficiranim tkivima kao što su pluća, tonzile i prostata nadilaze MRC_{90} (MRC, od engl. Minimum Restrictive Concentration) za najčešće uzročnike. Postotak vezanja azitromicina za proteine u serumu je varijabilan, ovisno o koncentraciji u serumu i kreće se u rasponu od 52 % pri koncentraciji od 0,05 mg/L do 12 % pri koncentraciji od 0,5 mg/L. Volumen distribucije kod stanja dinamičke ravnoteže iznosi oko 31,1 l/kg.

Eliminacija

Terminalno poluvrijeme eliminacije iz plazme vrlo je blisko poluvremenu deplecije ovog antibiotika iz tkiva, a iznosi 2 do 4 dana.

Oko 12% intravenski primijenjenog azitromicina izluči se mokraćom u nepromijenjenom obliku tijekom 3 dana. Kod čovjeka su visoke koncentracije nepromijenjenog azitromicina nađene u žuči. U žuči je također utvrđeno i deset metabolita (nastali N- i O demetilacijom, hidrosilacijom dezozamina i aglikonskih prstena, te cijepanjem kladinoznih konjugata). Usporedba tekućinske kromatografije i metoda mikrobiološke procijene pokazala je kako su metaboliti mikrobiološki neaktivni.

Ispitivanja na životinjama su pokazala da se azitromicin u visokim koncentracijama nakuplja u fagocitima. Također se pokazalo kako se tijekom aktivne fagocitoze oslobađaju veće koncentracija azitromicina nego tijekom inaktivne fagocitoze. Na životinjskim modelima se pokazalo kako ovaj proces doprinosi nakupljanju azitromicina u inficiranim tkivima.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Bolesnici s insuficijencijom bubrega

Nakon jednokratne oralne doze azitromicina od 1 g, srednje vrijednosti C_{max} povećale su se 5,1 % i AUC_{0-120} za 4,2 % u osoba s blagim do umjerenim bubrežnim oštećenjem (GFR 10 – 80 ml/min) u usporedbi s osobama s normalnom bubrežnom funkcijom (GFR > 80 ml/min).

U osoba s teškim oštećenjem funkcije bubrega srednja vrijednost C_{max} porasla je za 61% a AUC_{0-120} za 33% u usporedbi s osobama s normalnom bubrežnom funkcijom.

Bolesnici s insuficijencijom jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nisu dokazane značajne promjene u farmakokinetici azitromicina u serumu u usporedbi s bolesnicama s normalnom funkcijom jetre. U takvih bolesnika čini se da je povećano izlučivanje azitromicina mokraćom, vjerojatno kako bi se kompenzirao njegov smanjen jetreni klirens.

Starije osobe

Farmakokinetika azitromicina u starijih muškaraca bila je slična onima u mladih odraslih osoba. U starijih žena, međutim iako je utvrđena viša vršna koncentracija (povećana za 30-50%) nije primijećeno značajno nakupljanje azitromicina.

Dojenčad, mala djeca, djeca i adolescenti

Istraživana je farmakokinetika kod djece u dobi od 4 mjeseca do 15 godina koji su uzimali kapsule, granule ili suspenziju. Pri tome je dnevna doza prvog dana iznosila 10 mg/kg, a od 2.- 5. dana 5 mg/kg/dan. Postignuta vrijednost C_{max} nakon 3 dana kod djece u dobi od 0,6 do 5 godina iznosila je 224 µg/l, a kod djece u dobi od 6 do 15 godina 383 µg/l i bila je blago niža negoli kod odraslih.

U starije djece $t_{1/2}$ iznosilo je 36 sati i bilo je unutar očekivanog raspona za odrasle osobe.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja na životinjama pokazala su da je azitromicin u dozi 40 puta većoj od terapijske doze u kliničkoj praksi uzrokovao reverzibilnu fosfolipidozu, najčešće bez značajnih toksičnih posljedica s tim povezanih. Značaj ovih podataka za ljude koji primaju azitromicin u preporučenim terapijskim dozama nije poznat.

Elektrofiziološka ispitivanja pokazuju da azitromicin produžava QT interval.

Mutagenost

Azitromicin nije pokazao potencijal genske i kromosomske mutagenosti u *in vivo* i *in vitro* ispitivanjima.

Reproduktivna toksičnost

U istraživanjima embriotoksičnosti na miševima i štakorima nisu utvrđeni teratogeni učinci. U štakora azitromicin u dozama od 100 i 200 mg/kg tjelesne težine/dan uzrokovao je lagano zaostajanje u okoštavanju plodova i prirastu tjelesne težine gravidnih štakorica. U perinatalnom i postanatalnom istraživanju na štakorima, primjenom doze 50 mg/kg/dan ili više utvrđeno je blago zaostajanje u tjelesnom razvoju i kašnjenje u razvoju refleksa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

saharoza
ksantanska guma
hidroksipropilceluloza
natrijev fosfat, bezvodni
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
aspartam (E951)
aroma banane
aroma vanilije
aroma trešnje

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

Neotvorena bočica sa suhim praškom: 3 godine
Rekonstituirana suspenzija: 10 dana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorena bočica: Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Rekonstituirana suspenzija: Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE bočice s PP/PE zatvaračem sa sigurnosnim prstenom.
PE/PP odmjerne štrcaljke (10 ml), s podjelama po 0,25 ml.

Azitromicin Sandoz forte 200 mg/5 ml

Sadržaj bočice nakon rekonstitucije: 15 ml (600 mg).

Priložena je plastična odmjerne štrcaljke (10 ml), s podjelama po 0,25 ml.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Azitromicin Sandoz forte 200 mg/5 ml

Pripremanje suspenzije:

Protresite bočicu s praškom. Dodajte 8,0 ml pročišćene vode u bočicu s praškom. Dobro protresite dok ne nastane bijela do gotovo bijela homogena suspenzija. Za uzimanje lijeka potrebno je plastični nastavak za štrcaljku staviti na otvor bočice, a čep otvoriti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Azitromicin Sandoz forte 200 mg/5 ml: HR-H-117564216

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

31.07.2008./17.01.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22. rujna 2022.