

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZMAX
ЗИМАКС

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-13451/19.06.06

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия 2.0 g: Azithromycin dihydrate, еквивалентен на 2.0 g azithromycin база.

За помощните вещества вж. раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ZMAX гранули с удължено освобождаване е показан за лечение на леки до средно тежки инфекции на респираторния тракт, причинени от чувствителни бактериални щамове, както следва:

Остри бактериални екзацербации на хронични бронхити, причинени от *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae* или *Streptococcus pneumoniae*;

Остри бактериални синусити, причинени от *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* или *Streptococcus pneumoniae*;

Пневмонии, придобити в обществото, причинени от *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* или *Streptococcus pneumoniae*;

Фарингити/тонзилити, причинени от *Streptococcus pyogenes*.

4.2 Дозирание и начин на приложение

Препоръчва се пациентите да приемат ZMAX гранули с удължено освобождаване на празен стомах (най-малко 1 час преди или 2 часа след хранене) – вж. раздел 5.2 Фармакокинетични свойства.

Приложение при възрастни и подрастващи

Препоръчителната доза при възрастни и подрастващи е еднократна доза от 2.0 g ZMAX гранули с удължено освобождаване.

В редки случаи, ако пациентът повърне в рамките на 5 минути след приема на ZMAX гранули с удължено освобождаване, е необходимо да се приеме втора доза.

Приложение при деца

ZMAX гранули с удължено освобождаване не се препоръчва при деца на 12 години или по-малки.



Приложение при пациенти в напреднала възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в напреднала възраст, при които е необходимо лечение с azithromycin (вж. раздел 5.2 Фармакокинетични свойства).

Приложение при пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (СГФ 10-80 ml/min). Необходимо е повишено внимание, когато ZMAX гранули с удължено освобождаване се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (СГФ <10 ml/min).

Приложение при пациенти с чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на azithromycin при пациенти с чернодробно увреждане не е установена за ZMAX гранули с удължено освобождаване. Въз основа на проучвания с лекарствени форми с незабавно освобождаване не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Azithromycin трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към azithromycin, erythromycin или към който и да е друг макролиден или кетолиден антибиотик.

Свръхчувствителност към някои от помощните вещества, изброени в раздел 6.1.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Както при erythromycin и други макролиди, има съобщения за редки сериозни алергични реакции, включително ангиоедем и анафилаксия (рядко фатална). Някои от тези реакции с azithromycin са довели до рецидивиращи симптоми и са изисквали по-дълъг период на наблюдение и лечение.

Тъй като главният път на елиминиране на azithromycin е през черния дроб, необходимо е повишено внимание при приложението на azithromycin при пациенти с тежко чернодробно заболяване (вж. раздел 5.2 Фармакокинетични свойства).

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (СГФ <10 ml/min) е наблюдавано 33%-но повишение на системната експозиция на azithromycin.

При пациенти, получаващи производни на моравото рогче (ерго-производни), ерготизмът е бил ускорен при едновременно приложение на някои макролидни антибиотици. Няма данни относно вероятността за взаимодействие между ерго-производни и azithromycin. Въпреки това, поради теоретичната възможност за ерготизъм, ZMAX и ерго-производни не трябва да се прилагат едновременно.

Както при всички антибиотици, необходимо е наблюдение за белези на суперинфекция с нечувствителни микроорганизми, включително гъбички.

При лечение с други макролиди са наблюдавани удължени сърдечна реполяризация и QT-интервал, които са били свързани с риск от развитие на сърдечна аритмия и torsades de pointes. Подобен ефект при azithromycin не може да бъде напълно изключен при пациенти с повишен риск за сърдечна аритмия.

ZMAX гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия съдържа 12,36 g захароза. Пациенти с редки вродени заболявания като фруктозна непоносимост, глюкозо-



галактозна малабсорбция или дефицит на захараза-изомалтаза не трябва да приемат това лекарство.

ZMAX гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия съдържа 148 mg натрий.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Необходимо е повишено внимание, когато *azithromycin* се прилага при пациенти, приемащи други лекарствени продукти, които могат да удължават QT-интервала (вж. раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Антиациди: Едновременното приложение на ZMAX гранули с удължено освобождаване с еднократна доза от 20 ml перорална суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид, не промени степента и размера на абсорбцията на *azithromycin*.

Всички останали проучвания за лекарствени взаимодействия на ZMAX гранули с удължено освобождаване са проведени с лекарствени форми с незабавно освобождаване, даващи сравнима обща експозиция на *azithromycin* (дозовите режими варират от 500 до 1200 mg).

Cetirizine: При здрави доброволци едновременното приложение на 5-дневен курс с *azithromycin* и *cetirizine* 20 mg в условията на равновесни плазмени концентрации не е предизвикало фармакокинетични взаимодействия и значими промени в QT-интервала.

Didanosine (Dideoxyinosine): Едновременното приложение на 1200 mg дневно *azithromycin* с 400 mg дневно *didanosine* при 6 HIV-позитивни лица не промени равновесната фармакокинетика на *didanosine* в сравнение с плацебо.

Digoxin: Има съобщения, че някои макролидни антибиотици нарушават микробния метаболизъм на *digoxin* в червата при някои пациенти. При пациенти, получаващи съпътстващо лечение с *azithromycin*, сходен азалиден антибиотик, и *digoxin* трябва да се има предвид вероятността за повишаване на нивата на *digoxin*.

Zidovudine: Еднократни дози от 1000 mg и многократни дози от 1200 mg или 600 mg *azithromycin* имат слаб ефект върху плазмената фармакокинетика или екскрецията с урината на *zidovudine* или неговия глюкурониран метаболит. Приложението на *azithromycin* обаче повишава концентрацията на фосфорилирания *zidovudine*, клинично активния метаболит, в периферните мононуклеарни кръвни клетки. Клиничното значение на тази находка е неясно, но е възможно това да е в полза за пациентите.

Azithromycin не взаимодейства сигнификантно с чернодробната цитохром P450 система. Не се предполага да е подложен на фармакокинетичните лекарствени взаимодействия, наблюдавани при *erythromycin* и други макролиди. При *azithromycin* не се появява чернодробна цитохром P450 индукция или инактивация чрез цитохром-метаболитен комплекс.

Производни на моравото рогче: Поради теоретична възможност за ерготизъм едновременното приложение на *azithromycin* с производни на моравото рогче не се препоръчва (вж. раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Проведени са фармакокинетични проучвания между *azithromycin* и следните лекарства, за които е известно, че са подложени на значителен цитохром P450 медиран метаболизъм.

Atorvastatin: Едновременното приложение на *atorvastatin* (10 mg дневно) и *azithromycin* (500 mg дневно) не промени плазмените концентрации на *atorvastatin* (базирано на тест за инхибиране на HMG CoA-редуктазата).



Carbamazepine: В проучване за фармакокинетично взаимодействие при здрави доброволци не е наблюдаван сигнификантен ефект върху плазмените нива на carbamazepine или неговия активен метаболит при пациенти на съпътстващо лечение с azithromycin.

Cimetidine: При фармакокинетично проучване, изследващо ефектите на еднократна доза cimetidine върху фармакокинетиката на azithromycin, не е наблюдавана промяна на фармакокинетиката на azithromycin, когато cimetidine е приложен 2 часа преди azithromycin.

Перорални антикоагуланти от кумаринов тип: В проучване за фармакокинетично взаимодействие azithromycin не промени антикоагулантния ефект на еднократна доза warfarin 15 mg, приложена при здрави доброволци. През постмаркетинговия период са получени съобщения за засилена антикоагулация след едновременно приложение на azithromycin и антикоагуланти от кумаринов тип. Въпреки че не е установена причинно-следствена връзка, необходимо е да се има предвид по-често мониториране на протромбиновото време, когато azithromycin се прилага при пациенти, получаващи антикоагуланти от кумаринов тип.

Cyclosporin: Във фармакокинетично проучване при здрави доброволци, при които е приложена перорална доза от 500 mg дневно azithromycin за 3 дни, последвана от еднократна перорална доза cyclosporin 10 mg/kg, е установено, че получените C_{max} и AUC_{0-5} на cyclosporin са сигнификантно повишени. Следователно е необходимо внимание преди да се предприеме съпътстващо приложение на тези лекарства. Ако е необходимо едновременно приложение на тези лекарства, нивата на cyclosporin трябва да бъдат мониторирани и дозата трябва да се коригира по съответен начин.

Efavirenz: Едновременно приложение на 600 mg еднократна доза azithromycin и 400 mg efavirenz дневно за 7 дни не предизвиква клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Fluconazole: Едновременно приложение на еднократна доза от 1200 mg azithromycin не промени фармакокинетиката на еднократна доза от 800 mg fluconazole. Общата експозиция и полуживотът на azithromycin не са променени при едновременно приложение на fluconazole, въпреки че се наблюдава клинично незначимо намаляване на C_{max} (18%) на azithromycin

Indinavir: Едновременно приложение на еднократна доза от 1200 mg azithromycin няма статистически значим ефект върху фармакокинетиката на indinavir, приложен в доза от 800 mg три пъти дневно за 5 дни.

Methylprednisolone: В проучване за фармакокинетично взаимодействие при здрави доброволци azithromycin няма сигнификантен ефект върху фармакокинетиката на methylprednisolone.

Midazolam: При здрави доброволци едновременно приложение на azithromycin 500 mg дневно за 3 дни не предизвиква клинично значими промени във фармакокинетиката и фармакодинамиката на еднократна доза от 15 mg midazolam.

Nelfinavir: Проучвания, проведени с azithromycin с незабавно освобождаване, показват, че едновременно приложение на nelfinavir при равновесни плазмени концентрации предизвиква повишени серумни концентрации на azithromycin. Въпреки че не се препоръчва корекция на дозата на azithromycin при комбинирано приложение с nelfinavir, има основание за внимателно проследяване за известни нежелани лекарствени реакции на azithromycin.

Rifabutin: Едновременно приложение на azithromycin и rifabutin не повлиява серумните концентрации и на двете лекарства.

Наблюдавана е неутропения при лица, получаващи съпътстваща терапия с azithromycin и rifabutin. Въпреки че неутропенията се асоциира с приложението на rifabutin, не е била установена причинно-следствена връзка с комбинацията с azithromycin (вж. раздел 4.8. Нежелани лекарствени реакции).



Sildenafil: При нормални здрави доброволци от мъжки пол няма данни за ефект на azithromycin (500 mg дневно за 3 дни) върху AUC и C_{max} на sildenafil или неговия главен циркулиращ метаболит.

Terfenadine: Фармакокинетични проучвания не съобщават за данни за взаимодействие между azithromycin и terfenadine. Съобщавани са редки случаи, където вероятността за подобно взаимодействие не може да бъде напълно изключена; въпреки това не е имало специфични данни, че подобни взаимодействия са се появили.

Theophylline: Няма данни за клинично значимо фармакокинетично взаимодействие при едновременно приложение на azithromycin и theophylline при здрави доброволци.

Triazolam: При 14 здрави доброволци едновременно приложение на azithromycin 500 mg на ден 1 и 250 mg на ден 2 и 0.125 mg triazolam на ден 2 нямаше сигнификантен ефект върху която и да е фармакокинетична променлива на triazolam в сравнение с triazolam и плацебо.

Trimethoprim/sulfamethoxazole: Едновременно приложение на trimethoprim/sulfamethoxazole (160 mg/800 mg) за 7 дни с azithromycin 1200 mg на ден 7 нямаше сигнификантен ефект върху пиковите концентрации, общата експозиция или екскрецията с урината на trimethoprim или sulfamethoxazole. Серумните концентрации на azithromycin бяха сходни с тези, наблюдавани в други проучвания.

4.6 Бременност и кърмене

Репродуктивни проучвания при животни са проведени в дози до умерено токсични за майката дозови концентрации. При тези проучвания няма данни за увреждане на плода, дължащо се на azithromycin. Няма обаче адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Тъй като репродуктивните проучвания при животни не винаги могат да предвидят отговора при хора, azithromycin трябва да се прилага по време на бременност само ако това е явно необходимо.

Няма данни за секречия в майчиното мляко. Azithromycin трябва да се прилага при кърмещи жени само ако няма адекватни алтернативи.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни, които да предполагат, че ZMAX може да повлияе способността на пациента да шофира или да работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на клинични проучвания фаза III при 23% от лицата в зряла възраст, получаващи azithromycin гранули с удължено освобождаване, са се появили свързани с лечението нежелани реакции. Повечето пациенти (69%) са имали гастро-интестинални реакции като диария/редки изпражнения, гадене, абдоминална болка или повръщане. Повечето гастро-интестинални събития са били леки до умерено тежки и при 68% от тези пациенти симптомите са изчезнали в рамките на 2 дни.

Свързаните с лечението нежелани събития, наблюдавани по време на клинични проучвания фаза III с azithromycin гранули с удължено освобождаване, са изброени по-долу според стандартната система за органна класификация на MedDRA. Нежеланите събития са подредени, използвайки следната класификация: много чести (>1/10); чести (>1/100, ≤1/100); нечести (>1/1000, <1/100) и редки (>1/10 000, <1/1000).

Инфекции и паразитози

Нечести: вагинити и орална кандидоза



Нарушения на нервната система

Чести: главоболие

Нечести: замаяване и дисгеузия

Нарушения на слуха и равновесието

Редки: вертиго

Сърдечни нарушения

Редки: палпитации

Гастро-интестинални нарушения

Много чести: диария

Чести: гадене, коремна болка и повръщане

Нечести: редки изпражнения, флатуленция, диспепсия, гастрит и запек

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Нечести: обрив и сърбеж

Редки: уртикария

Общи нарушения и реакции на мястото на приложение:

Нечести: астения и болка в гърдния кош

По време на клиничните проучвания с azithromycin гранули с удължено освобождаване при лица с нормални изходни стойности са съобщавани следните клинично значими лабораторни отклонения (независимо от причинно-следствената връзка с лекарството).

Нарушения на кръвната и лимфната система

Нечести: левкопения и неутропения

Изследвания

Чести: намален брой лимфоцити, повишен брой еозинофили и намалени бикарбонати

Нечести: повишени нива на билирубина, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена аланин аминотрансфераза, повишена урея, повишен креатинин и променени стойности на калия в кръвта.

В случаите на проведени проследяващи визити се оказва, че промените в лабораторните изследвания са обратими.

4.9 Предозиране

Опитът с azithromycin показва, че нежеланите събития, получени при дози, по-високи от препоръчителните, са подобни на тези, които се наблюдават при нормални дози. В случай на предозиране се препоръчват общи симптоматични и поддържащи мерки според необходимостта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Антибактериален агент, макролиди

АТС код: J01F A10

Механизъм на действие



Azithromycin е първият от подклас макролидни антибиотици, известни като азалиди, и е химически различен от erythromycin. Химически се получава чрез прибавяне на азотен атом в лактонния пръстен на erythromycin A. Неговото химично име е 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A. Молекулната маса е 749.0.

Механизмът на действие на azithromycin е инхибиране на бактериалната протеинова синтеза чрез свързване с 50s рибозомната субединица и предотвратяване на транслокацията на пептидите без да се повлиява полинуклеотидната синтеза.

Механизъм на резистентност

Съществуват две преобладаващи детерминанти на резистентност при клинични изолати на *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*: *mef* и *erm*. *Mef* кодира ефлуксната помпа, която медира резистентността само към 14- и 15-членните макролиди. *Mef* също така е описан при множество други видове. Генът *erm* кодира 23S-рРНК метилтрансфераза, която добавя метилни групи към аденин 2058 на 23S-рРНК (система за номериране на рРНК на *E.coli*). Метилираният нуклеотид е в домейн V и е установено, че взаимодейства с линкозамиди и streptogramin B в допълнение към макролидите, което води до фенотип, известен като MLS_B резистентност. *Erm(B)* и *erm(A)* са открити в клинични изолати на *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*.

Помпата AcrAB-ToiC в *Haemophilus influenzae* е отговорна за присъщите високи стойности на минималните инхибиращи концентрации (МИК) към макролидите.

В клинични изолати мутациите в 23S рРНК, по-специално в нуклеотидите 2057-2059 или 2611 в домейн V или мутациите в рибозомните протеини L4 или L22 са редки.

Гранични стойности

Препоръчителните „гранични стойности“ за МИК (µg/ml) на azithromycin (препоръчани от NCCLS) са:

Haemophilus spp.: S ≤ 4 без препоръки за гранична стойност на резистентност*

Стрептококи, включително *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*: S ≤ 0.5, R ≥ 2

*Настоящата липса на данни за резистентни щамове изключва дефинирането на категория, различна от чувствителни. Ако щамове дават резултати за МИК, различни от чувствителни, необходимо е да се подадат в референтна лаборатория за допълнително изследване.

Антибактериален спектър

Чувствителността на бактериалните видове към azithromycin е показана в таблицата по-долу.

Разпространението на придобита резистентност може да варира географски и с времето за определени видове и е желателно наличието на локална информация, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси експертен съвет, когато локалната честота на резистентност е такава, че ползата от агента е под въпрос поне при някои типове инфекции.

Обичайно чувствителни щамове

Аеробни Грам-положителни бактерии:

Staphylococcus aureus, *Streptococcus agalactiae*, Стрептококи (групи C, F, G) и стрептококи група Viridans.

Аеробни Грам-отрицателни бактерии:

Нива на резистентност¹



Bordetella pertussis, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae**^S,
*Haemophilus parainfluenzae**, *Legionella pneumophila*, *Moraxella*
*catarrhalis** и *Neisseria gonorrhoeae*.

Други:

*Chlamydia pneumoniae**, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma*
*pneumoniae** и *Ureaplasma urealyticum*.

Видове, при които придобитата резистентност може да е проблем

Аеробни Грам-положителни бактерии:

<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	13%
<i>Streptococcus pyogenes</i> *	10% - 14%

Забележка: Azithromycin демонстрира кръстосана резистентност с erythromycin-резистентни Грам-положителни щамове.

Естествено резистентни микроорганизми

Enterobacteriaceae
Pseudomonas

*Видове, при които ефикасността е била демонстрирана в клинични проучвания

^SВидове с естествена интермедиерна чувствителност

¹Нивата на резистентност отразяват стойности от наскоро публикувани обзори.

5.2 Фармакокинетични свойства

ZMAX гранули с удължено освобождаване е лекарствена форма с изменено освобождаване, която осигурява пълен курс на антибактериално лечение чрез еднократна перорална доза. Данните от отделни фармакокинетични проучвания при здрави възрастни доброволци показват, че се достигат по-висока пикова серумна концентрация (C_{max}) и по-голяма системна експозиция (AUC) на azithromycin в деня на дозирането след прием на еднократна доза ZMAX гранули с удължено освобождаване в сравнение с дозирането на конвенционални лекарствени форми с незабавно освобождаване.

Абсорбция

ZMAX гранули с удължено освобождаване са направени така, че да освобождават бавно azithromycin в тънките черва.

Относителната бионаличност на azithromycin гранули с удължено освобождаване в сравнение с лекарствената форма azithromycin прах за перорална суспензия е 83%. Пикови серумни концентрации са достигнати приблизително 2.5 часа по-късно.

Ефект на едновременния прием с храна

Когато доза от 2.0 g azithromycin гранули с удължено освобождаване е приложена при здрави лица след прием на храна с високо съдържание на мазнини, пиковата серумна концентрация и системната експозиция са се повишили (съответно 115% и 23%). След прием на стандартна храна при здрави лица пиковата серумна концентрация се е повишила със 119%, но системната експозиция не е била повлияна.

Резултатите от клинични проучвания предполагат, че ZMAX гранули с удължено освобождаване е с по-добра поносимост, когато се прилага на гладно.



Разпределение

Свързването с плазмените протеини на azithromycin зависи от концентрацията и намалява от 51% при 0.02 µg/ml до 7% при 2.0 µg/ml. След перорално приложение azithromycin се разпределя значително в целия организъм с явен обем на разпределение при равновесни концентрации от 31.1 l/kg.

Концентрациите на azithromycin са по-високи в тъканите, отколкото в плазмата и серума. Екстензивното разпределение на лекарството в тъканите може да има отношение към клиничната активност. Антимикробната активност на azithromycin е свързана с рН и изглежда намалява при понижаване на рН. Следователно, високите тъканни концентрации не трябва да се интерпретират като количествено свързани с клиничната ефикасност.

Метаболизъм

По-голямата част от системно наличния azithromycin се екскретира в непроменен вид чрез жлъчката. Не са били провеждани *in vitro* и *in vivo* проучвания, за да се оцени метаболизма на azithromycin.

Елиминирание

Серумните концентрации на azithromycin след еднократна доза от 2.0 g ZMAX гранули с удължено освобождаване спадат полифазно с терминален полуживот от 59 часа. Предполага се, че удълженият терминален полуживот се дължи на увеличен явен обем на разпределение.

Жлъчната екскреция на azithromycin, предимно в непроменен вид, е главният път на елиминирание. В хода на едноседмичен курс приблизително 6% от приложената доза се открива в непроменен вид в урината.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на azithromycin при лица с леко до умерено бъбречно увреждане (СГФ 10-80 ml/min) не се е повлияла след приложение на еднократна доза от 1 g azithromycin с незабавно освобождаване. Статистически значими разлики в AUC₀₋₁₂₀ (8.8 mg•h/ml спрямо 11.7 mg•h/ml), C_{max} (1.0 mg/ml спрямо 1.6 mg/ml) и бъбречен клирънс (2.3 ml/min/kg спрямо 0.2 ml/min/kg) са наблюдавани между групата с тежко бъбречно увреждане (СГФ <10 ml/min) и групата с нормална бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко (клас А) до умерено (клас В) чернодробно увреждане няма данни за подчертани промени в серумната фармакокинетика на azithromycin в сравнение с тези с нормална чернодробна функция. Клирънсът на azithromycin с урината изглежда се увеличава при тези пациенти, вероятно за да се компенсира редуцирания чернодробен клирънс.

Пациенти в напреднала възраст

Доброволци в напреднала възраст (>65 години) са имали малко по-високи стойности на AUC, отколкото млади доброволци (<40 години) след 5 дневен режим, но това не е било прието за клинично значимо и поради това не се препоръчват корекции на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Наблюдавана е фосфолипидоза (интрацелуларно натрупване на фосфолипиди) в някои тъкани (напр. око, ганглии на задното коренче, черен дроб, жлъчен мехур, бъбрек, далак и/или панкреас) при мишки, плъхове и кучета, на които са прилагани многократни дози azithromycin. Фосфолипидоза е била наблюдавана в подобен размер и в тъканите на новородени плъхове и



кучета. Ефектът се е оказал обратим след прекратяване на лечението с azithromycin. Значението на тези находки за животните и хората е неизвестно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Glycerol dibehenate
Poloxamers
Sucrose
Sodium phosphate tribasic anhydrous
Magnesium hydroxide
Hydroxypropylcellulose
Xanthan gum
Colloidal anhydrous silica
Titanium oxide
Artificial cherry flavour
Artificial banana flavour

6.2 Физико-химични несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

24 месеца за сухите гранули
12 часа след разтваряне

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C

Контейнерът да се съхранява плътно затворен.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ZMAX за възрастни се предлага в бутилки, съдържащи 2.0 g azithromycin (като dihydrate), и се разтваря с 60 ml вода.

Лекарственият продукт е опакован в бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца запушалка, запечатан във фолиева торбичка.

Приложена е полипропиленова дозировъчна чашка за измерване на водата за разтваряне.

6.6 Препоръки при употреба

Инструкции за фармацевта:

ZMAX гранули с удължено освобождаване 2.0 g:

Разтваряне: Добавете 60 ml вода и затворете капачката. Разклатете добре

Инструкции за пациента:



ZMAX гранули с удължено освобождаване 2.0 g бутилки: Пазете контейнера плътно затворен. Не съхранявайте при температура над 30°C. Използвайте приготвената суспензия в рамките на 12 часа. Разклатете добре преди употреба. Изпийте цялото количество на бутилката.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PFIZER EUROPE MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, England CT13 9NJ

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

