

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Sumamed 125 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 125 mg azitromycínu vo forme dihydrátu azitromycínu.

Pomocná látka so známym účinkom:  
Obsahuje sodík. (Pozri časť 4.4)  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta  
Svetlomodré okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s vytlačeným PLIVA na jednej strane a 125 na druhej strane. Jadro tablety je biele alebo takmer biele.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liek Sumamed 125 mg je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií u dospelých a dospelievajúcich s telesnou hmotnosťou najmenej 45 kg (pozri časti 4.4.a 5.1):

- akútna streptokoková tonzilitída a faryngitída,
- akútna bakteriálna sinusitída,
- akútny bakteriálny zápal stredného ucha,
- pneumónia získaná v komunite (CAP, *Community-acquired pneumonia*),
- akútne bakteriálne infekcie kože a kožných tkanív (ABSSSI, *Acute bacterial skin and skin structure infections*),
- *erythema migrans* (skoré štádium Lymfkej boreliózy),

Liek Sumamed 125 mg je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s akútnou exacerbáciou chronickej bronchitídy.

Je potrebné zohľadniť oficiálne usmernenie o vhodnom používaní antibakteriálnych látok.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Dospelí a dospelievajúci s telesnou hmotnosťou najmenej 45 kg*  
Azitromycín sa má podávať ako jedna denná dávka.

Tabuľka 1: Odporúčania na dávkovanie pre dospelých a dospelievajúcich s telesnou hmotnosťou najmenej 45 kg

| Indikácia  | Dávkovací režim azitromycínu   |
|--|--|
| Akútna streptokoková tonzilitída a faryngitída   | 500 mg/deň počas 3 dní<br>alebo<br>500 mg v 1. deň, potom nasleduje 250 mg/deň v 2.-5. deň |
| Akútna bakteriálna sinusitída  |  |
| Akútny bakteriálny zápal stredného ucha  |  |
| Akútna exacerbácia chronickej bronchitídy*   |  |
| Pneumónia získaná v komunite#  |  |
| Akútne bakteriálne infekcie kože a kožných tkanív  |  |
| <i>Erythema migrans</i> (skoré štádium Lymsej boreliózy)   | 1 000 mg v 1. deň, potom nasleduje 500 mg/deň v 2.-10. deň                                 |
| <p>* len na liečbu dospelých<br/># u dospelých môže po intravenózne liečbe nasledovať aj perorálna liečba, ak je to klinicky indikované na dokončenie 7- až 10-dňového liečebného režimu (informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre i.v. liekové formy azitromycínu).</p> <p>Je potrebné zohľadniť liečebné režimy, dávky a trvanie liečby podľa odporúčaní v aktualizovaných liečebných usmerneniach pre každú indikáciu.</p> |  |

#### *Vynechaná dávka*

Ak od vynechanej dávky uplynulo 12 hodín alebo menej, pacienta je potrebné poučiť, aby ju užil čo najskôr a potom užil ďalšiu dávku v pravidelnom čase. Ak uplynulo viac ako 12 hodín od času, kedy sa dávka zvyčajne užíva, pacienta je potrebné poučiť, aby počkal do ďalšej naplánovanej dávky.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s GFR  $\geq$  10 ml/min nie je potrebná úprava dávky. U pacientov s GFR < 10 ml/min sa má azitromycín podávať s opatnosťou (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha) alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) nie sú k dispozícii žiadne údaje. Preto sa má u týchto pacientov azitromycín podávať s opatnosťou (pozri časť 4.4).

##### *Starší pacienti*

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2). Keďže u starších pacientov je pravdepodobnejší výskyt proarytmických stavov, z dôvodu rizika srdcovej arytmie a *torsade de pointes* sa odporúča opatnosť (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Použitie lieku Sumamed 125 mg sa netýka liečby akútnych exacerbácií chronickej bronchitídy u pediatrických pacientov.

Dostupné sú iné liekové formy, ktoré môžu byť vhodnejšie na liečbu pacientov neschopných prehltnúť tablety, ako aj pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 45 kg.

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa majú prehltnúť celé ako jedna denná dávka a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla. Podanie bezprostredne pred jedlom môže zvýšiť gastrointestinálnu znášanlivosť.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo, erytromycín, akékoľvek makrolidové alebo ketolidové antibiotikum alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Možnosť rezistencie

Azitromycín môže podporovať rozvoj rezistencie v dôsledku súvisiacich dlhodobo pretrvávajúcich a klesajúcich hladín v plazme a tkanivách po ukončení liečby (pozri časť 5.2). Liečba azitromycínom sa má začať len po dôkladnom zhodnotení prínosu a rizík, so zohľadnením miestnej prevalencie rezistencie, a ak nie sú indikované preferované liečebné režimy.

#### Závažné kožné reakcie a reakcie z precitlivenosti

V súvislosti s liečbou azitromycínom boli hlásené zriedkavé závažné alergické reakcie vrátane angioedému a anafylaxie (zriedkavo smrteľné), závažných kožných nežiaducich reakcií (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) a akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy (AGEP), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.8). Pri predpisovaní je potrebné pacientov poučiť o ich prejavoch a príznakoch a pacienti majú byť starostlivo sledovaní kvôli kožným reakciám. Niektoré z týchto reakcií na azitromycín viedli k opakujúcim sa príznakom a vyžadovali dlhšie obdobie sledovania a liečby. Ak sa vyskytne alergická reakcia, liečba azitromycínom sa má ukončiť a má sa podať vhodná liečba. Lekári by si mali byť vedomí toho, že po ukončení symptomatickej liečby môže dôjsť k opätovnému výskytu alergických príznakov.

#### Predĺženie QT intervalu

Pri liečbe inými makrolidmi vrátane azitromycínu sa pozorovala predĺžená srdcová repolarizácia a QT interval, ktoré zvyšujú riziko rozvoja srdcovej arytmie a torsades de pointes (pozri časť 4.8). Keďže nasledujúce situácie môžu viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnych arytmií (vrátane torsades de pointes), čo môže viesť k zastaveniu srdca, azitromycín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s existujúcimi proarytmickými stavmi (najmä u žien a starších pacientov), ako sú pacienti:

- s vrodeným alebo dokumentovaným predĺžením QT intervalu,
- aktuálne liečení inými liečivami, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval (pozri časť 4.5),
- s poruchou rovnováhy elektrolytov, najmä v prípadoch hypokaliémie a hypomagneziémie,
- s klinicky významnou bradykardiou, srdcovou arytmiou alebo závažnou srdcovou insuficienciou,
- starší pacienti: starší pacienti môžu byť náchylnejší na účinky lieku na QT interval.

#### Hepatotoxicita

Keďže pečeň predstavuje hlavnú cestu eliminácie azitromycínu, azitromycín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s významným ochorením pečene. V súvislosti s azitromycínom sa hlásili prípady fulminantnej hepatitídy, ktorá môže viesť k život ohrozujúcemu zlyhaniu pečene. V súvislosti s azitromycínom sa hlásila aj hepatitída, cholestatická žltacka, nekróza pečene a zlyhanie pečene, z ktorých niektoré boli smrteľné (pozri časť 4.8). Niektorí pacienti mohli mať už existujúce ochorenie pečene alebo mohli užívať iné hepatotoxické lieky. Pacientov je potrebné poučiť, aby prestali užívať azitromycín a kontaktovali svojho lekára, ak sa u nich vyvinú prejavy a príznaky dysfunkcie pečene ako je rýchlo sa rozvíjajúca asténia spojená so žltackou, tmavý moč, sklon ku krvácaniu alebo pečenná encefalopatia. V takých prípadoch sa musia ihneď vykonať pečenné testy/vyšetrenia.

### Hnačka súvisiaca s *Clostridoides difficile* (*Clostridoides Difficile Associated Diarrhoea*, CDAD), pseudomembranózna kolitída

V súvislosti s azitromycínom boli hlásené CDAD a pseudomembranózna kolitída, ktoré sa môžu pohybovať v rozsahu závažnosti od miernej hnačky až po smrteľnú kolitídu (pozri časť 4.8).

U pacientov s hnačkou počas alebo po podávaní azitromycínu sa musí vziať do úvahy výskyt CDAD a pseudomembranózneho kolitídy. Treba zvážiť ukončenie liečby azitromycínom a zavedenie podporných opatrení spolu s podaním špecifickej liečby na *C. difficile*. Nemajú sa podávať lieky inhibujúce peristaltiku.

### Pohlavne prenosné choroby

Pre *Neisseria gonorrhoeae* je veľmi pravdepodobná rezistencia voči makrolidom vrátane azalidu azitromycínu (pozri časť 5.1). Preto sa azitromycín neodporúča na liečbu nekomplikovanej gonorey a zápalového ochorenia panvy, pokiaľ sa laboratórnymi výsledkami nepotvrdí citlivosť mikroorganizmu na azitromycín. Neliečené alebo neprimerane liečené ochorenie môže viesť k neskorším komplikáciám ako je neplodnosť a mimomaternicová gravidita.

Zároveň, pri zvažovaní jednorazovej dávky azitromycínu na liečbu uretritídy a cervicitídy spôsobenými *N. gonorrhoeae* alebo *C. trachomatis* (pozri časť 4.2) sa má vylúčiť súbežná urogenitálna infekcia spôsobená *Mycoplasma genitalium* vzhľadom na vysoké riziko vzniku rezistencie pri tomto mikroorganizme.

Okrem toho sa má vylúčiť aj súbežná infekcia spôsobená *Treponema pallidum*, pretože sa môžu zamaskovať príznaky syfilisu v inkubačnej dobe, čo oneskorí diagnózu.

U všetkých pacientov s pohlavne prenosnými urogenitálnymi infekciami sa má začať vhodná antimikrobiálna liečba a kontrolné mikrobiologické vyšetrenia.

### Myasténia gravis

U pacientov liečených azitromycínom sa hlásili exacerbácie príznakov myasténie gravis a nový nástup myastenického syndrómu (pozri časť 4.8).

### Necitlivé mikroorganizmy

Používanie azitromycínu môže mať za následok nadmerný rast necitlivých mikroorganizmov. Ak sa vyskytne superinfekcia, môže byť potrebné prerušenie liečby alebo iné vhodné opatrenia.

### Deriváty námeľových alkaloidov

U pacientov liečených derivátmi námeľových alkaloidov vyvolalo súbežné používanie niektorých makrolidových antibiotík ergotizmus. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o možnej interakcii medzi námeľovými alkaloidmi a azitromycínom. Vzhľadom na teoretickú možnosť ergotizmu sa však azitromycín a deriváty námeľových alkaloidov nesmú podávať súbežne.

### Pomocné látky so známym účinkom

#### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Aj keď je azitromycín slabý inhibítor CYP450 a významne vzájomne nepôsobí so substrátmi CYP450, inhibíciu CYP3A4 nie je možné úplne vylúčiť. Preto sa v prípade súbežného podávania so substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom odporúča opatrnosť.

Azitromycín je inhibítor transportéru P-glykoproteínu (P-gp). Súbežné podávanie azitromycínu so substrátmi P-gp, ako je digoxín a kolchicín, môže zvýšiť ich expozíciu. Pre lieky s úzkym terapeutickým indexom sa odporúča opatrnosť a klinické sledovanie a/alebo terapeutické

monitorovanie hladiny lieku a podľa potreby úprava dávky. V tomto kontexte je potrebné zohľadniť relatívne dlhý polčas azitromycínu (pozri časť 5.2).

#### Lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval

Azitromycín sa má používať opatrne u pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval (pozri časť 4.4) ako sú antiarytmiká tried IA (napr. chinidín a prokaínamid) a III (napr. dofetilid, amiodarón a sotalol), antipsychotické látky (napr. pimozid), antidepresíva (napr. citalopram), fluórchinolóny (napr. moxifloxacín a levofloxacín), cisaprid, chlóróchín a hydroxychlóróchín.

Informácie o liekových interakciách pre azitromycín s možnými súbežne podávanými liekmi sú zhrnuté v tabuľke a v texte nižšie. Opísané liekové interakcie sa zakladajú na klinických liekových interakčných štúdiách vykonaných s azitromycínom, alebo kde to je uvedené, ide o potenciálne liekové interakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť s azitromycínom.

Tabuľka 2: Klinicky významné liekové interakcie medzi azitromycínom a inými liekmi

| Liek (terapeutická oblasť)   | Interakcia<br>Účinok na expozíciu   | Mechanizmus  | Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania  |
|--|---|--|--|
| Atorvastatín (inhibitor HMG CoA reduktázy)<br><br>Azitromycín 500 mg perorálne, jedenkrát denne počas 3 dní.<br><br>Atorvastatín 10 mg perorálne, jedenkrát denne. | Azitromycín: ND<br><br>Atorvastatín:<br>↔ AUC<br>↔ C <sub>max</sub>                       | Atorvastatín je substrátom CYP3A4 a P-gp.  | Je potrebná opatrnosť, pretože u pacientov, ktorí dostávali azitromycín súbežne so statínmi, sa po uvedení lieku na trh hlásili prípady rabdomyolýzy.                              |
| Cyklosporín (imunosupresívum)<br><br>Azitromycín 500 mg perorálne, jedenkrát denne počas 3 dní.<br><br>Cyklosporín 10 mg/kg perorálne, jednorazová dávka.          | Azitromycín: ND<br><br>Cyklosporín:<br>↔ AUC<br>↑C <sub>max</sub> 24 %                    | Cyklosporín je substrátom CYP3A4 a P-gp s úzkym terapeutickým indexom a/alebo kompetíciou pre vylučovanie žlčou. | Podľa potreby sa má počas a po liečbe azitromycínom vykonávať klinické sledovanie a terapeutické monitorovanie hladiny lieku. Ak je to potrebné, má sa upraviť dávka cyklosporínu. |
| Kolchicín (dna)  | Azitromycín: ND<br><br>Kolchicín:<br>↑ 57 % AUC <sub>0-t</sub><br>↑ 22 % C <sub>max</sub> | Kolchicín je substrátom P-gp s úzkym terapeutickým indexom.  | Počas a po liečbe azitromycínom je potrebné klinické sledovanie.   |
| Dabigatran (perorálne antikoagulancium)  | ND<br><br>Očakáva sa:<br>↑ Dabigatran   | Dabigatran je substrátom P-gp s úzkym terapeutickým indexom.   | Je potrebná opatrnosť, pretože údaje po uvedení lieku na trh naznačujú zvýšené riziko hemorágií u pacientov, ktorí dostávajú azitromycín súbežne s dabigatranom.                   |
| Digoxín (srdcové glykozidy)  | ND<br><br>Očakáva sa:<br>↑ Digoxín  | Digoxín je substrátom P-gp s úzkym terapeutickým indexom.  | Počas a po liečbe azitromycínom je potrebné klinické sledovanie a prípadne   |

|   |  |          |  |
|---|--|----------|--|
|   |  |          | sledovanie hladiny digoxínu.   |
| Warfarín (perorálne antikoagulancium)<br><br>Azitromycín 500 mg perorálne, jedenkrát denne počas 1 dňa a potom nasleduje 250 mg perorálne, jedenkrát denne počas 4 dní.<br><br>Warfarín 15 mg perorálne, jednorazová dávka. | Azitromycín: ND<br><br>Warfarín: ND<br><br>Žiadna zmena protrombínového času v klinickej liekovej interakčnej štúdií, avšak po uvedení lieku na trh hlásenia o zosilnení antikoagulačného účinku antikoagulancií kumarínového typu po súbežnom podaní s azitromycínom. | Neznámy. | Počas a po liečbe azitromycínom sa má zväziť zvýšená frekvencia sledovania protrombínového času. |
| Poznámka: štatisticky významné zmeny o viac ako 10 % sú označené ako „↑“ alebo „↓“, žiadna zmena ako „↔“, nestanovené ako „ND“ ( <i>Not Determined</i> ).   |  |          |  |

V klinických štúdiách hodnotiacich potenciál liekových interakcií azitromycínu s perorálnymi antacidami (hydroxid hlinitý/hydroxid horečnatý), karbamazepínom, cetirizínom, cimetidínom, efavirenzom, flukonazolom, metylprednizolónom, midazolamom, rifabutínom, sildenafilom, teofylínom, triazolamom, trimetoprimom/sulfametoxazolom a zidovudínom sa nepozorovala žiadna klinicky významná zmena expozície azitromycínu ani súbežne podávaných liekov.

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Reprodukčné štúdie na zvieratách sa uskutočnili v dávkach vedúcich k až stredne toxickým koncentráciám pre matku. V týchto štúdiách neboli dokázané žiadne teratogénne účinky. Nie sú však k dispozícii žiadne dobre kontrolované štúdie u gravidných žien.

K dispozícii je veľké množstvo údajov z pozorovacích štúdií týkajúcich sa expozície azitromycínu počas gravidity (viac ako 7 000 gravidít vystavených azitromycínu). Väčšina týchto štúdií nenaznačuje zvýšené riziko nežiaducich účinkov na plod ako sú významné vrodené malformácie alebo kardiovaskulárne malformácie.

Epidemiologický dôkaz súvisiaci s rizikom potratu po expozícii azitromycínu v skorom štádiu gravidity je nepresvedčivý. Štúdie na zvieratách nepoukazujú na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Azitromycín sa má počas gravidity používať, len ak si to klinický stav vyžaduje.

#### Dojčenie

Azitromycín sa v značnej miere vylučuje do ľudského mlieka. Nepozorovali sa žiadne závažné nežiaduce účinky azitromycínu na dojčené deti, avšak u dojčených novorodencov/detí sa môžu vyskytnúť účinky ako hnačka, hubová infekcia sliznice ako aj precitlivenosť, a to aj pri subterapeutických dávkach. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušit' liečbu azitromycínom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

#### Fertilita

V štúdiách fertility vykonaných na potkanoch sa po podaní azitromycínu zaznamenali znížené miery gravidity. Význam tohto zistenia pre ľudí nie je známy.

#### 4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sumamed 125 mg má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov užívajúcich azitromycín sa hlásil závrat, ospalosť a kŕče, a u niektorých pacientov sa vyskytli zhoršenie zraku a/alebo poruchy sluchu. Treba to zväžiť pri hodnotení schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby zahŕňajú hnačku, bolesť hlavy, vracanie, bolesť brucha, nauzeu a abnormálne výsledky laboratórných testov. Ďalšie dôležité nežiaduce reakcie zahŕňajú anafylaktické reakcie, *torsade de pointes*, arytmiu vrátane ventrikulárnej tachykardie, pseudomembranóznu kolitídu a zlyhanie pečene (pozri časť 4.4). V súvislosti s liečbou azitromycínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) a akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.4).

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie identifikované zo skúseností v klinických skúšaní a počas sledovania po uvedení lieku na trh sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie.

Frekvencie výskytu nežiaducich reakcií sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

| Trieda orgánových systémov                 | Veľmi časté | Časté  | Menej časté  | Zriedkavé | Neznáme                             |
|--|-------------|--|--|-----------|-------------------------------------|
| <b>Infekcie a nákazy</b>                   |             |  | infekcia spôsobená kvasinkami <i>Candida</i> , pneumónia, hubová infekcia, bakteriálna infekcia, vaginálna infekcia, faryngitída, gastroenteritída, rinitída, orálna kandidóza |           |                                     |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b> |             | znížený počet lymfocytov, zvýšený počet eozinofilov, zvýšený počet bazofilov, zvýšený počet monocytov, zvýšený počet neutrofilov | leukopénia, neutropénia, eozinofília, zvýšený počet trombocytov, znížený hematokrit  |           | trombocytopénia, hemolytická anémia |
| <b>Poruchy</b>                             |             |  | angioedém,   |           | anafylaktická                       |

|  |        |                                 |   |          |   |
|--|--------|---------------------------------|---|----------|---|
| <b>imunitného systému</b>                              |        |                                 | precitlivenosť (pozri časť 4.4)   |          | reakcia   |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>                    |        |                                 | znížená chuť do jedla   |          |   |
| <b>Psychické poruchy</b>                               |        |                                 | nervozita, nespavosť  | agitácia | úzkosť, delírium, halucinácie, agresia  |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                       |        | bolesť hlavy                    | závrat, dysgeúzia, parestézia, somnolencia  |          | myasténia gravis (pozri časť 4.4), záchvat, anosmia, ageúzia, hypestézia, psychomotorická hyperaktivita, parosmia, synkopa                                      |
| <b>Poruchy oka</b>                                     |        |                                 | zhoršenie zraku   |          |   |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>                        |        |                                 | porucha ucha, vertigo   |          | hluchota, hypoakúzia, tinitus   |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>               |        |                                 | palpitácie  |          | torsades de pointes (pozri časť 4.4), arytmia vrátane ventrikulárnej tachykardie (pozri časť 4.4), predĺžený QT interval na elektrokardiograme (pozri časť 4.4) |
| <b>Poruchy ciev</b>                                    |        |                                 | návaly horúčavy   |          | hypotenzia  |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> |        |                                 | dyspnoe, porucha dýchania, epistaxa   |          |   |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>             | hnačka | vracanie, bolesť brucha, nauzea | gastritída, zápcha, dyspepsia, dysfágia, abdominálna distenzia, sucho v ústach, vredy v ústach, hypersekrécia slín, erukácia, flatulencia |          | pankreatitída, pseudomembranózna kolitída (pozri časť 4.4), zafarbenie jazyka   |

|   |  |                 |  |  |  |
|---|--|-----------------|--|--|--|
| <b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>                             |  |                 | zvýšená hladina aspartátamino-transferázy, zvýšená hladina alanínamino-transferázy, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi | abnormálna funkcia pečene, cholestatická žltacka   | zlyhanie pečene (pozri časť 4.4), fulminantná hepatitída, nekróza pečene       |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>                          |  |                 | vyrážka, pruritus, urtikária, dermatitída, suchá koža, hyperhidróza  | akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), fotosenzitívna reakcia | toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> |  |                 | osteoartritída, myalgia, bolesť chrbta, bolesť krku  |  | artralgia  |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>                          |  |                 | dyzúria, bolesť obličiek, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi   |  | akútne poškodenie obličiek, tubulointerstičiálna nefritída                     |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>                   |  |                 | intermenštruačné krvácanie, porucha semenníkov   |  |  |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>                 |  |                 | edém, asténia, celkový pocit choroby, únava, edém tváre, bolesť hrudníka, pyrexia, bolesť, periférny edém  |  |  |
| <b>Laboratórne</b>  |  | znížená hladina | abnormálna   |  |  |

|   |  |                            |  |  |  |
|---|--|----------------------------|--|--|--|
| <b>a funkčné vyšetrenia</b>                           |  | hydrogen-uhličitanu v krvi | hladina draslíka v krvi,<br>zvýšená hladina chloridov v krvi,<br>zvýšená hladina glukózy v krvi,<br>zvýšená hladina hydrogenuhličitanu v krvi,<br>abnormálna hladina sodíka v krvi |  |  |
| <b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b> |  |                            | komplikácia liečebného postupu   |  |  |

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

**4.9 Predávkovanie**Príznaky

Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa s vyššími ako sú odporúčané dávky boli podobné, ako nežiaduce reakcie pozorované pri normálnych dávkach (pozri časť 4.8). Typické príznaky predávkovania azitromycínom zahŕňajú gastrointestinálne príznaky, t.j. vracanie, hnačku, bolesť brucha a nauzeu.

Liečba

V prípade predávkovania je indikovaná symptomatická liečba a podpora životných funkcií, a v prípade potreby podanie aktívneho uhlia alebo výplach žalúdka.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch dialýzy na elimináciu azitromycínu. Vzhľadom na mechanizmus eliminácie azitromycínu však nie je pravdepodobné, že by dialýza viedla k významnému odstráneniu liečiva.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI****5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, makrolidy  
ATC kód: J01FA10

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku azitromycínu sa zakladá na inhibícii syntézy bakteriálnych proteínov väzbou na ribozomálnu podjednotku 50 S a inhibíciou translokácie peptidov.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Účinnosť závisí hlavne od pomeru medzi AUC (plocha pod krivkou) a MIC (minimálna inhibičná koncentrácia) mikroorganizmu spôsobujúceho ochorenie.

Mechanizmus rezistencie

Rezistencia voči azitromycínu sa môže zakladať na nasledujúcich mechanizmoch:

- Eflux: Rezistencia môže byť spôsobená zvýšením počtu efluxných púmp v cytoplazmatickej membráne. Týka sa to len makrolidov so 14- a 15-členným kruhom (takzvaný fenotyp M).
- Zmena cieľovej štruktúry: Afinita k ribozomálnym väzobným miestam sa znižuje

metyláciou 23S rRNA, čo spôsobuje rezistenciu voči makrolidom (M), linkozamidom (L) a streptogramínom skupiny B (SB) (takzvaný fenotyp MLSB). Metylázy spôsobujúce rezistenciu sú kódované génmi *erm*. Afinita k ribozomálnym väzobným miestam sa tiež znižuje mutáciami cieľovej štruktúry v 23s rRNA alebo mutáciami proteínov veľkej ribozomálnej podjednotky.

- Enzymatická inaktivácia makrolidov má len menší klinický význam.

S fenotypom M sa pozoruje úplná skrížená rezistencia medzi azitromycínom, klaritromycínom, erytromycínom a roxitromycínom. Fenotyp MLSB preukazuje dodatočnú skříženú rezistenciu s klindamycínom a streptogramínom B. S makrolidom so 16-členným kruhom spiramycínom dochádza k čiastočnej skřízenej rezistencii.

Vzhľadom na nízku permeabilitu vonkajšej membrány je väčšina gramnegatívnych druhov prirodzene rezistentných voči makrolidom.

#### Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)* pre azitromycín a sú uvedené tu: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### Prevalencia získanej rezistencie

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pre vybrané druhy líšiť geograficky a v čase a vyžadujú sa miestne informácie o rezistencii, a to najmä pri liečbe závažných infekcií. Odporúča sa podľa potreby vyhľadať radu odborníka, ak je miestna prevalencia rezistencie taká, že je užitočnosť látky prinajmenšom pri niektorých typoch infekcií otázná. Najmä v prípadoch závažných infekcií alebo pri zlyhaní liečby sa má vykonať mikrobiologická diagnóza s identifikáciou patogénu a stanovením jeho citlivosti voči azitromycínu.

Tabuľka 4: Prevalencia získanej rezistencie

|  |
|--|
| <b>Bežne citlivé druhy</b>                                       |
| <i>Aeróbnne grampozitívne mikroorganizmy</i>                     |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>                                    |
| <i>Aeróbnne gramnegatívne mikroorganizmy</i>                     |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                                    |
| <i>Legionella pneumophila</i> <sup>o</sup>                       |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                                     |
| <i>Anaeróbnne mikroorganizmy</i>                                 |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp.                                   |
| <i>Iné mikroorganizmy</i>  |
| <i>Borrelia burgdorferi</i>                                      |
| <i>Chlamydophila pneumoniae</i>                                  |
| <i>Chlamydophila psittaci</i>                                    |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>o</sup>                        |
| <b>Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia</b> |
| <i>Aeróbnne grampozitívne mikroorganizmy</i>                     |
| <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>+</sup>                        |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>                                |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i>                               |
| <i>Staphylococcus hominis</i>                                    |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>                                  |

|   |
|---|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>++</sup> |
| Viridujúce streptokoky                        |
| <b>Anaeróbne mikroorganizmy</b>               |
| <i>Fusobacterium</i> spp.                     |
| <i>Prevotella</i> spp.                        |
| <b>Prirodzene rezistentné mikroorganizmy</b>  |
| <b>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</b>   |
| <i>Escherichia coli</i>                       |
| <i>Klebsiella</i> spp.                        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                 |
| <b>Anaeróbne mikroorganizmy</b>               |
| <i>Bacteroides</i> spp.                       |

<sup>o</sup>Pri vydaní tabuliek neboli dostupné aktualizované údaje. V primárnej literatúre, štandardnej vedeckej literatúre a liečebných odporúčaní sa predpokladá citlivosť.

<sup>+</sup>Aspoň jeden región preukazuje miery rezistencie vyššie ako 50 % pre meticilín rezistentný *Staphylococcus aureus*.

<sup>++</sup>Je pravdepodobnejšie, že kmene *Streptococcus pneumoniae* citlivé na penicilín sú citlivé na azitromycín, v porovnaní s kmeňmi *Streptococcus pneumoniae* rezistentnými voči penicilínu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Maximálne sérové koncentrácie ( $C_{max}$ ) azitromycínu po podaní 500 mg v perorálnej suspenzii (40 mg/ml), 1 000 mg v prášku na perorálnu suspenziu, 500 mg (2 x 250 mg) vo forme tabliet a 1 000 mg (4 x 250 mg) vo forme kapsúl zdravým dobrovoľníkom nalačno boli 0,29; 0,75; 0,34 a 1,07 mg/l, v uvedenom poradí. Čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických ( $T_{max}$ ) koncentrácií azitromycínu po perorálnom podaní je v rozsahu od 2 do 3 hodín. Priemerná absolútna biologická dostupnosť u zdravých dobrovoľníkov po podaní 500 mg v perorálnej suspenzii a 1 000 mg v prášku na perorálnu suspenziu vo vrecku nalačno bola 37 % a 44 %, v uvedenom poradí.

Účinok jedla na relatívnu biologickú dostupnosť azitromycínu závisí od liekovej formy. Po podaní 500 mg v perorálnej suspenzii (40 mg/ml), 1 000 mg vo forme prášku na perorálnu suspenziu a 500 mg perorálnej dávky azitromycínu vo forme tabliet (2 x 250 mg) sa dosiahla podobná expozícia pri podaní s jedlom s vysokým obsahom tukov ako pri podaní nalačno. Po podaní jednorazovej dávky 500 mg (2 x 250 mg) vo forme kapsúl s jedlom s vysokým obsahom tukov oproti podaniu nalačno bol priemerný pomer hodnôt  $C_{max}$  a  $AUC_{0-24}$  o 52 % a 43 % nižší.

Tabuľka 5 uvádza priemerné (SD) farmakokinetické parametre u dospelých zdravých dobrovoľníkov po štandardných dávkovacích režimoch tabletami a kapsulami.

Tabuľka 5:  $AUC_{0-24}$  a  $C_{max}$  azitromycínu pri 3-dňovom a 5-dňovom režime posledný deň podania dávky

| Dávkovací režim, lieková forma                      | $AUC_{0-24}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) | $C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) |
|---|---|---------------------------------------|
| 3-dňový režim (500 mg denne), tableta               | 1,88 (0,96)   | 0,42 (0,21)                           |
| 5-dňový režim (500 mg D1, 250 mg D2 až D5), tableta | 0,80 (0,42)   | 0,18 (0,10)                           |
| 5-dňový režim (500 mg D1, 250 mg D2 až D5), kapsula | 2,1 (0,6)   | 0,24 (0,08)                           |

### Distribúcia

Azitromycín sa rozsiahlo a rýchlo distribuuje z plazmy do extravaskulárneho priestoru, vrátane tkanív ako sú mandle, pľúca a gynekologické tkanivá, ako aj do intracelulárneho priestoru, a to najmä polymorfonukleárných leukocytov, makrofágov a monocytov. Farmakokinetické štúdie preukázali významne vyššie koncentrácie azitromycínu v niektorých tkanivách (až 50-násobok maximálnej koncentrácie pozorovanej v plazme). To poukazuje na rozsiahlu väzbu na tieto tkanivá s distribučným objemom v ustálenom stave v rozsahu od 23 do 31 l/kg. Redistribučná fáza z intracelulárneho do extracelulárneho priestoru a plazmy môže viesť k dlhodobejším nízkym koncentráciám po ukončení liečby.

Azitromycín preukazuje nízku väzbu na plazmatické proteíny, hlavne na alfa 1-kyslý glykoproteín, ktorá sa znižuje so zvyšujúcimi sa koncentraciami antibiotika: 50 %, 23 % a 7 % väzba na proteíny pri koncentráciách 0,05, 0,1 a 1 mg/l, v uvedenom poradí.

### Biotransformácia

Azitromycín sa v minimálnom rozsahu metabolizuje v pečeni. Primárna cesta biotransformácie je N-demetylácia dezozamínového cukru. Ďalšie cesty zahŕňajú O-demetyláciu, hydrolýzu kladinózy (dekonjugáciu kladinózového cukru) a hydroxyláciu dezozamínového cukru a makrolidového kruhu.

Nebola dokázaná klinicky významná indukcia alebo inhibícia cytochrómu CYP 3A4 v pečeni prostredníctvom tvorby komplexu cytochrómu a metabolitu. Nezaznamenal sa ani autoindukovaný metabolizmus azitromycínu touto cestou.

### Eliminácia

Azitromycín sa eliminuje hlavne (aktívnym) vylučovaním žľou, väčšinou ako nezmenené liečivo, avšak tiež ako metabolity bez antibakteriálnej aktivity. Vylučovanie močom predstavuje menej významnú cestu eliminácie s menej ako 6 % perorálnej dávky liečiva a približne 20 % liečiva, ktoré sa dostalo do systémovej cirkulácie, vylúčenými močom. Viac ako 50 % liečiva vylúčeného stolicou a 12 % liečiva vylúčeného močom je v nezmenenej forme.

Po podaní jednorazovej 500 mg dávky azitromycínu bol odhadovaný plazmatický klírens 630 ml/min s terminálnym polčasom približne 68 hodín. Renálny klírens je vo všeobecnosti v rozsahu 100-189 ml/min výrazne menší ako plazmatický klírens, čo sa očakáva vzhľadom na relatívne nízky podiel renálnej cesty na eliminácii.

### Linearita/nelinearita

Po perorálnom podaní liekovej formy s okamžitým uvoľňovaním sa v rozsahu 250 mg až 1 000 mg preukázala úmernosť dávky a hodnôt  $AUC_{0-24}$  a  $C_{max}$ .

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

Farmakokinetické vlastnosti azitromycínu sa skúmali u 43 dospelých (vo veku 21 až 85 rokov) po perorálnom podaní jednorazovej 1,0 g dávky azitromycínu (4 x 250 mg kapsuly) osobám s GFR > 80 ml/min (n = 12), osobám s GFR medzi 10 a 80 ml/min (n = 12) a osobám s GFR < 10 ml/min (n = 19).

Farmakokinetické vlastnosti azitromycínu u osôb s GFR medzi 10 a 80 ml/min neboli ovplyvnené (priemerné hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{0-120}$  sa zvýšili o 5,1 % a 4,2 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s osobami s GFR > 80 ml/min). Priemerné hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{0-120}$  sa u osôb s GFR < 10 ml zvýšili o 61 % a 35 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s osobami s GFR > 80 ml/min.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje u osôb podstupujúcich dialýzu, avšak vzhľadom na mechanizmus eliminácie azitromycínu nie je pravdepodobné, že by viedla k významnému odstráneniu liečiva.

#### *Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetické vlastnosti azitromycínu sa skúmali u 22 dospelých po perorálnom podaní jednorazovej 500 mg dávky azitromycínu (2 x 250 mg kapsuly) osobám s normálnou funkciou pečene (n = 6), triedou A podľa Childa-Pugha (n = 10) a triedou B podľa Childa-Pugha B (n = 6). Farmakokinetické vlastnosti azitromycínu u osôb s triedami A a B podľa Childa-Pugha boli pre hodnotu  $AUC_{0-inf}$  o 3 % a 19 % nižšie, a pre hodnotu  $C_{max}$ , o 34 % a 72 % vyššie, v uvedenom poradí, v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene.

#### *Staršie osoby*

U starších dobrovoľníkov (> 65 rokov), ktorým bol podaný azitromycín 500 mg (2 x 250 mg kapsuly) v 1. deň a potom 250 mg od 2. do 5. dňa nalačno boli hodnoty  $AUC_{0-24}$  v 1. a 5. deň 3,0 a 2,7  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , v uvedenom poradí. V 5. deň sa pozorovala o 29 % vyššia hodnota  $AUC_{0-24}$ , o 8 % vyššia hodnota  $C_{max}$  a o 37,5% vyššia hodnota  $T_{max}$  v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi (< 40 rokov). Keďže tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné, u starších osôb s normálnou funkciou obličiek a pečene sa nevyžaduje úprava dávky.

#### Pediatrická populácia

Farmakokinetické vlastnosti perorálnej suspenzie azitromycínu boli charakterizované u 14 detí vo veku 6 až 15 rokov s faryngitídou a u 7 detí vo veku 1 rok až 5 rokov s *otitis media*. V týchto dvoch štúdiách sa perorálna suspenzia azitromycínu dávkovala ako 10 mg/kg v 1. deň a potom 5 mg/kg v 2. až 5. deň. Po 5 dňoch liečby boli priemerné hodnoty  $AUC_{0-24}$  3,1  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  a 1,8  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , v uvedenom poradí. Priemerná hodnota  $C_{max}$  bola 0,38  $\mu\text{g}/\text{ml}$  a príslušná priemerná hodnota  $T_{max}$  bola 2,4 hodiny u detí vo veku 6 až 15 rokov a 0,22  $\mu\text{g}/\text{ml}$  a 1,9 hodiny u detí vo veku 1 až 5 rokov. Priemerné hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{0-24}$  sú 1,7-násobne vyššie u detí vo veku 6 až 15 rokov v porovnaní s deťmi vo veku 1 až 4 rokov.

Farmakokinetické vlastnosti pri 3-dňovom režime perorálnej suspenzie azitromycínu v dávke 10 mg/kg/deň sa hodnotili aj u 16 detí s bakteriálnymi infekciami vo veku 6 mesiacov až 10 rokov. Priemerná hodnota  $AUC_{0-24}$  u 7 detí vo veku 2 až 4 roky bola 2,90  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , zatiaľ čo u 8 detí vo veku 5 až 10 rokov bola táto hodnota 2,08  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . U jedného dieťaťa vo vekovej skupine 6 mesiacov až 2 roky sa zaznamenala nízka hodnota  $AUC_{0-24}$  0,74  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ .

Farmakokinetické vlastnosti jednorazovej dávky azitromycínu u pediatrických pacientov s danými dávkami 30 mg/kg sa neskúmali.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity nepreukázali nežiaduce reakcie s jasným významom pre ľudí, ktoré už nie sú uvedené v iných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku.

V niekoľkých tkanivách myší, potkanov a psov, ktorým sa podávali viaceré dávky azitromycínu, sa však pozorovala fosfolipidóza (intracelulárne nahromadenie fosfolipidov). Fosfolipidóza sa pozorovala v podobnom rozsahu v tkanivách novorodených potkanov a psov. Preukázalo sa, že účinok je reverzibilný po ukončení liečby azitromycínom. Význam tohto zistenia pre ľudí nie je vo všeobecnosti známy.

V štúdiách na zvieratách skúmajúcich embyrotoxicke účinky vykonaných v dávkach, ktoré boli až stredne toxické pre matku (2- až 3-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky u dospelých (500 mg na základe povrchu tela), sa u myší a potkanov nepozoroval žiadny teratogénny účinok. Pre azitromycín sa preukázalo, že prechádza cez placentu. U potkanov viedli dávky azitromycínu 100 a 200 mg/kg telesnej hmotnosti/deň (2- až 3-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky 500 mg u dospelých na základe povrchu tela) k miernemu oneskoreniu osifikácie u plodu a nárastu telesnej hmotnosti u matky. V peri- a postnatálnych štúdiách na potkanoch sa pozorovala mierna retardácia po liečbe azitromycínom v dávkach 200 mg/kg/deň (3-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky u dospelých 500 mg na základe povrchu tela).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### **Jadro:**

hydrogénfosforečnan vápenatý  
hydroxypropylmetylcelulóza  
kukuričný škrob  
predželatinovaný škrob  
mikrokryštalická celulóza  
laurylsíran sodný  
stearát horečnatý

#### **Obal:**

hydroxypropylmetylcelulóza  
indigokarmín (E132)  
oxid titaničitý (E171)  
polysorbát 80  
mastenec

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister (PVC/Al fólia) v papierovej škatuľke; 6 tabliet v blistri.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Teslova 26  
82102 Bratislava  
Slovenská republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

15/0351/92-C/S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 3. júna 1992

Dátum posledného predĺženia registrácie: 3. februára 2004

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2026