

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Azitromycin Mylan 500 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg azitromycínu (vo forme dihydrátu azitromycínu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 6,16 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele až takmer biele, podlhovasté filmom obalené tablety s hlbokou deliacou ryhou na jednej strane a s deliacou ryhou na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Azitromycín je indikovaný na liečbu nasledovných infekcií, ak sú vyvolané mikroorganizmami citlivými na azitromycín (pozri časti 4.4 a 5.1):

- Akútna bakteriálna sinusitída (adekvátne diagnostikovaná)
- Akútna bakteriálna otitis média (adekvátne diagnostikovaná)
- Faryngitída, tonzilitída
- Akútna exacerbácia chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikovaná)
- Mierna až stredne závažná pneumónia získaná v komunite
- Mierne až stredne závažné infekcie kože a mäkkých tkanív, napr. folikulitída, celulitída, eryzipel
- Nekomplikovaná uretritída a cervicitída vyvolaná mikroorganizmom *Chlamydia trachomatis*

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne smernice o vhodnom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tablety Azitromycin Mylan 500 mg sa majú podávať v jednorazovej dennej dávke. Dĺžka trvania liečby jednotlivých infekčných ochorení sa uvádza v nasledovnom texte.

Dospelí, starší ľudia, deti a dospievajúci s telesnou hmotnosťou vyššou ako 45 kg

Celková dávka azitromycínu predstavuje 1 500 mg a je rozložená na tri dni (500 mg jedenkrát denne). Alternatívne môže byť dávka rozložená na päť dní (500 mg ako jednorazová dávka prvý deň a následne 250 mg raz denne).

V prípade nekomplikovanej uretritídy a cervicitídy vyvolanej mikroorganizmom *Chlamydia trachomatis* sa podáva jednorazová perorálna dávka 1 000 mg.

V prípade sinusitídy je liečba azitromycínom indikovaná u dospelých a dospievajúcich starších ako 16 rokov.

Deti a dospievajúci s telesnou hmotnosťou 45 kg a nižšou

Podávanie tabliet nie je indikované u týchto pacientov. Môžu sa použiť iné liekové formy azitromycínu, napr. suspenzie.

Starší ľudia

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky. Keďže starší pacienti môžu mať pretrvávajúce proarytmogénne ochorenia, odporúča sa osobitná opatrnosť z dôvodu rizika výskytu srdcovej arytmie a *torsade de pointes* (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR 30-80 ml/min/1,73 m²) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A alebo B) nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, na erytromycín alebo na ktorékoľvek z makrolidových alebo ketolidových antibiotík alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Alergické reakcie

Tak ako pri erytromycíne a iných makrolidoch, boli hlásené zriedkavé závažné alergické reakcie, vrátane angioneurotického edému a anafylaxie (zriedkavo fatálnej), spoločne s kožnými reakciami, vrátane akútnej generalizovanej exantémovej pustulózy (AGEP), Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) (zriedkavo fatálne) a syndrómu DRESS (lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami). Určitý počet týchto reakcií vyústil do opakovaných príznakov a vyžadoval si dlhší čas pozorovania a liečby.

Ak sa vyskytne alergická reakcia, užívanie tohto lieku sa musí ukončiť a začať s príslušnou liečbou. Lekári si musia byť vedomí toho, že alergické príznaky sa môžu znovu objaviť ak sa ukončí symptomatická liečba.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (klírens kreatinínu > 40 ml/min). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR < 10 ml/min), bol pozorovaný nárast systémovej expozície azitromycínu o 33 % (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Vzhľadom na to, že hlavnou cestou vylučovania azitromycínu je pečeň, u pacientov so závažným ochorením pečene sa musí azitromycín podávať s opatrnosťou. Po užití azitromycínu sa zaznamenali prípady fulminantnej hepatitídy, potenciálne vedúce k život ohrozujúcemu zlyhaniu pečene (pozri časť 4.8). Niektorí pacienti mohli mať alebo mali pre-existujúce ochorenie pečene alebo mohli užívať iné hepatotoxické lieky.

V prípade prejavov a príznakov hepatálnej dysfunkcie, ako je rapídne sa vyvíjajúca asténia súvisiaca so žltáčkou, tmavé sfarbenie moču, sklony ku krvácaniu alebo hepatálna encefalopatia, je potrebné ihneď vykonať hepatálne funkčné testy/vyšetrenia. Podávanie azitromycínu sa má ukončiť, ak sa vyvinie hepatálna dysfunkcia.

Boli zaznamenané poruchy funkcie pečene, hepatitída, cholestatická žltáčka, nekróza pečene a zlyhanie pečene a v mnohých prípadoch boli fatálne. Ak sa objavia prejavy a príznaky hepatitídy je nutné ukončiť liečbu azitromycínom.

Po použití makrolidových antibiotík bola hlásená pseudomembranózna kolitída. Preto je potrebné túto diagnózu zvážiť u pacientov, u ktorých sa objaví hnačka po začatí liečby azitromycínom.

Infantilná hypertrofická pylorická stenóza

U novorodencov po použití azitromycínu (liečba až do 42 dní života) bola hlásená infantilná hypertrofická pylorická stenóza (IHPS). Rodičia a opatrovatelia majú byť informovaní, aby kontaktovali detského lekára, ak pri kŕmení dôjde k vracaniu alebo podráždenosti.

Námel'ové alkaloidy a azitromycín

Bolo zistené, že súbežné použitie námel'ových alkaloidov a makrolidových antibiotík urýchľuje rozvoj ergotizmu. Interakcie medzi námel'ovými alkaloidmi a azitromycínom neboli študované. Avšak je možné rozvinutie ergotizmu, preto sa azitromycín nemá podávať súbežne s námel'ovými alkaloidmi.

Predĺženie QT intervalu

Pri liečbe makrolidmi vrátane azitromycínu bolo pozorované predĺženie repolarizácie srdca a QT intervalu zvyšujúce riziko výskytu srdcovej arytmie a *torsade de pointes*. Pretože tento stav môže viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnej arytmie (vrátane *torsade de pointes*), čo môže spôsobiť zástavu srdca, má sa azitromycín používať s opatrnosťou u pacientov s pretrvávajúcim proarytmogénnym ochorením (najmä u žien a starších pacientov) ako sú:

- Pacienti s kongenitálnym alebo zdokumentovaným získaným predĺžením QT intervalu.
- Pacienti, ktorí sú v súčasnosti liečení súbežne inými liečivami, ktoré predlžujú QT interval, ako sú antiarytmiká triedy IA (chinidín a prokaínamid) a triedy III (dofetilid, amiodarón a sotalol), cisaprid a terfenadín, antipsychotiká ako je pimozid, antidepresíva ako je citalopram a fluorochinolóny ako je moxifloxacin a levofloxacin. (pozri časť 4.5).
- Pacienti s narušenou rovnováhou elektrolytov, hlavne v prípadoch hypokaliémie a hypomagneziémie.
- Pacienti s klinicky významnou bradykardiou, srdcovou arytmiou alebo závažnou srdcovou nedostatočnosťou.

Myasthenia gravis a azitromycín

U pacientov liečených azitromycínom sa zaznamenalo zhoršenie symptómov myasthenia gravis a nový nástup syndrómu myasténie (pozri časť 4.8).

Superinfekcie

Tak ako pri všetkých antibiotikách, odporúča sa sledovať prejavy superinfekcie mikroorganizmami, vrátane plesní, ktoré nie sú citlivé na liečbu.

Hnačka súvisiaca s *Clostridium difficile*

Po užívaní takmer všetkých antibiotík, vrátane azitromycínu, boli hlásené hnačky súvisiace s *Clostridium difficile* (CDAD; *Clostridium difficile* associated diarrhea), ktorých závažnosť sa môže pohybovať v rozmedzí od miernych hnačiek až po fatálnu kolitídu. Liečba antibiotikami mení normálnu črevnú flóru, čo má za následok nadmerný rast *C. difficile*.

C. difficile produkuje toxíny A a B, ktoré prispievajú k rozvoju CDAD. Kmene *C. difficile*, ktoré produkujú hypertoxín, zvyšujú morbiditu a mortalitu, nakoľko tieto infekcie môžu byť rezistentné na liečbu antibiotikami a môžu vyžadovať kolektómiu. U všetkých pacientov, u ktorých sa po užívaní antibiotík objaví hnačka, sa musí zvážiť CDAD. Keďže výskyt CDAD sa hlásil viac ako 2 mesiace od užívania antibiotík, je potrebná dôkladná zdravotná anamnéza.

Pred predpísaním azitromycínu je potrebné zvážiť nasledujúce aspekty:

Filmom obalené tablety Azitromycin Mylan 500 mg nie sú vhodné na liečbu ťažkých infekcií, kde je urýchlene potrebná vysoká koncentrácia antibiotika v krvi.

Podobne ako v prípade iných makrolidov, v niektorých európskych krajinách bol hlásený vysoký výskyt rezistencie *Streptococcus pneumoniae* voči azitromycínu (pozri časť 5.1). Toto je potrebné vziať do úvahy pri liečbe infekcií spôsobených *Streptococcus pneumoniae*.

Hlavný infekčný agens infekcií mäkkých tkanív *Staphylococcus aureus* býva často voči azitromycínu rezistentný. Testovanie citlivosti mikroorganizmu je preto považované za podmienku liečby infekcií mäkkých tkanív azitromycínom.

Faryngitída/tonzilitída

Azitromycín nie je liekom prvej voľby pri liečbe faryngitídy a tonzilitídy spôsobenej *Streptococcus pyogenes*. Pre tieto prípady a na profylaxiu akútnej reumatickej horúčky je liekom prvej voľby penicilín.

Sinusitída

Azitromycín často nie je liekom prvej voľby pri liečbe sinusitídy.

Otitis media acuta (akútny zápal stredného ucha)

Azitromycín často nie je liekom prvej voľby pri liečbe akútneho zápalu stredného ucha.

Infikované popáleniny

Azitromycín nie je indikovaný na liečbu infikovaných popálenín.

Pohlavne prenosné ochorenia

V prípade pohlavne prenosných ochorení sa má vylúčiť súbežná infekcia spôsobená *T. pallidum*.

Neurologické alebo psychické ochorenia

Azitromycín sa má podávať s opatnosťou u pacientov trpiacich neurologickými alebo psychickými ochoreniami.

Dlhodobé užívanie

Neexistujú žiadne skúsenosti týkajúce sa bezpečnosti a účinnosti dlhodobého používania azitromycínu vo vyššie uvedených indikáciách. V prípade rýchlo sa opakujúcich infekcií sa má zvážiť liečba iným antibiotikom.

Keďže medzi jednotlivými makrolidovými antibiotikami existuje skrížená rezistencia, v oblastiach so zvýšenou incidenciou rezistencie voči erytromycínu je obzvlášť dôležité vziať do úvahy vývoj obrazu citlivosti voči azitromycínu a ostatným makrolidom (pozri časť 5.1).

Azitromycín nie je liekom prvej voľby pri empirickej liečbe infekcií v oblastiach, kde prevalencia rezistentných izolátov je 10 % alebo viac (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť pri prevencii alebo liečbe infekcie komplexom *Mycobacterium avium* u detí sa nestanovila.

Tento liek obsahuje laktózu.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Antacidá

Pri štúdiu účinku súbežného podávania antacid na farmakokinetiku azitromycínu sa nepozoroval žiaden celkový vplyv na biologickú dostupnosť, aj keď maximálne plazmatické koncentrácie azitromycínu poklesli o približne 25 %. U pacientov užívajúcich azitromycín aj antacidá sa lieky nemajú užívať súčasne. Azitromycín sa má užívať aspoň jednu hodinu pred užitím antacid alebo dve hodiny po užití antacid.

Cetirizín

U zdravých dobrovoľníkov súbežné 5-dňové užívanie azitromycínu spolu s 20 mg cetirizínu v rovnovážnom stave nevedlo k žiadnym farmakokinetickým interakciám ani k významným zmenám intervalu QT.

Didanozín (dideoxyvinozín)

U 6 HIV-pozitívnych jedincov súbežné užívanie 1200 mg azitromycínu denne spolu so 400 mg didanozínu denne pravdepodobne nemalo vplyv na farmakokinetiku didanozínu počas rovnovážneho stavu v porovnaní s placebom.

Digoxín a kolchicín (P-gp substráty)

Bolo hlásené, že súbežné užívanie makrolidových antibiotík, vrátane azitromycínu so substrátmi P-glykoproteínu, ako je digoxín a kolchicín, spôsobuje zvýšené hladiny substrátu P-glykoproteínu v sére. Preto, ak sa azitromycín a P-gp substráty, ako je digoxín, podávajú súbežne, je potrebné zvážiť možnosť zvýšených koncentrácií substrátu v sére. Počas liečby azitromycínom a po ukončení liečby je nutné klinické monitorovanie a prípadne aj sledovanie hladín digoxínu v sére.

Zidovudín

Jednorazové dávky 1000 mg azitromycínu a opakované dávky 1200 mg alebo 600 mg azitromycínu mali malý vplyv na farmakokinetiku zidovudínu alebo jeho glukuronidového metabolitu v plazme alebo na ich renálne vylučovanie. Po podaní azitromycínu sa však zvýšila koncentrácia fosforylovaného zidovudínu, klinicky účinného metabolitu, v mononukleárných bunkách v periférnom obehu. Klinický význam tohto zistenia nie je jasný, môže to však byť pre pacientov výhodné.

Azitromycín významne neinteraguje so systémom cytochrómu P450 v pečeni. Nepredpokladá sa, že by podliehal farmakokinetickým liekovým interakciám, aké sa pozorujú pri erytromycíne alebo iných makrolidoch. Po azitromycíne sa nevyskytuje indukcia alebo inaktivácia hepatálneho cytochrómu P450 prostredníctvom komplexu cytochróm-metabolit.

Deriváty ergotamínu

Vzhľadom na teoretickú možnosť ergotizmu sa súbežné užívanie azitromycínu a derivátov ergotamínu neodporúča (pozri časť 4.4).

Vykonal sa farmakokinetické štúdie s azitromycínom a nasledovnými liekmi, o ktorých je známe, že podliehajú signifikantnému metabolizmu prostredníctvom cytochrómu P450.

Astemizol a alfentanil

Nie sú známe žiadne údaje týkajúce sa interakcií s astemizolom a alfentanilom. Pri súbežnom podávaní týchto liečiv s azitromycínom sa odporúča opatrnosť vzhľadom na popísané zosilnenie ich účinku počas súbežného užívania s makrolidovým antibiotikom erytromycínom.

Atorvastatín

Súčasné užívanie atorvastatínu (10 mg denne) s azitromycínom (500 mg denne) nezmenilo plazmatické koncentrácie atorvastatínu (stanovené pomocou testu inhibície HMG CoA-reduktázy). Avšak, po uvedení na trh boli hlásené prípady rabdomyolýzy u pacientov užívajúcich azitromycín so statínmi.

Karbamazepín

Vo farmakokinetickej interakčnej štúdii u zdravých dobrovoľníkov sa u pacientov užívajúcich súbežne azitromycín nepozoroval žiadny významný vplyv na plazmatické hladiny karbamazepínu alebo jeho účinných metabolitov.

Cisaprid

Cisaprid je metabolizovaný v pečeni prostredníctvom enzýmu CYP 3A4. Keďže makrolidy inhibujú tento enzým, súbežné podávanie cisapridu môže spôsobiť narastanie predĺženia QT intervalu, ventrikulárne arytmie a *torsades de pointes*.

Cimetidín

Vo farmakokinetickej štúdii sledujúcej vplyv jednorazovej dávky cimetidínu na farmakokinetiku azitromycínu sa nepozorovala žiadna zmena farmakokinetiky azitromycínu, ak sa cimetidín podával 2 hodiny pred azitromycínom.

Perorálne antikoagulačné kumarínového typu

Vo farmakokinetickej interakčnej štúdii azitromycín neovplyvňoval antikoagulačný účinok jednorazovej 15 mg dávky warfarínu podávanej zdravým dobrovoľníkom. Po uvedení na trh sa objavili údaje o zosilnení antikoagulačného účinku následne po súbežnom užívaní azitromycínu a perorálnych antikoagulačných kumarínového typu. Aj keď sa kauzálny vzťah nepreukázal, u pacientov súbežne užívajúcich azitromycín s perorálnymi antikoagulanciami kumarínového typu je treba zvážiť frekvenciu monitorovania protrombínového času.

Cyklosporín

Vo farmakokinetickej štúdii so zdravými dobrovoľníkmi, ktorí užívali perorálne 500 mg azitromycínu denne počas troch dní a následne sa im podala jednorazová perorálna 10 mg/kg dávka cyklosporínu, sa zistilo, že výsledné hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{0-5} boli významne zvýšené. Z toho dôvodu je potrebné

s opatrnosťou vopred zvážiť súbežné užívanie týchto liekov. Ak je súbežné užívanie týchto liekov nevyhnutné, je potrebné sledovať hladiny cyklosporínu a adekvátne upraviť jeho dávku.

Efavirenz

Súbežné podanie jednorazovej 600 mg dávky azitromycínu a 400 mg efavirenu denne po dobu 7 dní nemalo za následok žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

Flukonazol

Súčasné podanie jednorazovej 1 200 mg dávky azitromycínu neovplyvnilo farmakokinetiku jednorazovej 800 mg dávky flukonazolu. Súčasným užívaním flukonazolu sa celková expozícia ani počas azitromycínu nezmenili, pozoroval sa však klinicky nevýznamný pokles $C_{\max}$ (18 %) azitromycínu.

Hydroxychlórochín

Azitromycín sa má používať opatrne u pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a môžu vyvolať srdcovú arytmiu (napr. hydroxychlórochín). Pozri časť 4.4.

Indinavir

Súčasné podanie jednorazovej 1200 mg dávky azitromycínu nemalo žiaden štatisticky významný vplyv na farmakokinetiku indinaviru podávaného v dávke 800 mg 3-krát denne po dobu 5 dní.

Metylprednizolón

Vo farmakokinetickej interakčnej štúdii u zdravých dobrovoľníkov nemal azitromycín významný účinok na farmakokinetiku metylprednizolónu.

Midazolam

U zdravých dobrovoľníkov súčasné podávanie 500 mg azitromycínu denne počas 3 dní nevyvolalo klinicky významné zmeny vo farmakokinetike a farmakodynamike jednorazovej 15 mg dávky midazolamu.

Nelfinavir

Súbežné podávanie azitromycínu (1200 mg) a nelfinaviru v rovnovážnom stave (750 mg 3-krát denne) viedli k zvýšeným koncentráciám azitromycínu. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné nežiaduce účinky a nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Rifabutín

Súbežné užívanie azitromycínu a rifabutínu neovplyvnilo sérové koncentrácie ani jedného z liečiv. U jedincov súbežne užívajúcich azitromycín a rifabutín sa pozorovala neutropénia. Aj keď sa neutropénia dáva do súvislosti s užívaním rifabutínu, kauzálna súvislosť s kombináciou s azitromycínom sa nepreukázala (pozri časť 4.8).

Sildenafil

U normálnych, zdravých mužských dobrovoľníkov sa neobjavil žiaden dôkaz o vplyve azitromycínu (v dávke 500 mg denne počas 3 dní) na hodnoty AUC a $C_{\max}$ sildenafilu alebo jeho hlavného cirkulujúceho metabolitu.

Terfenadín

Farmakokinetické štúdie nepotvrdili interakcie medzi azitromycínom a terfenadínom. Boli hlásené zriedkavé prípady, kedy sa možnosť takejto interakcie nedala úplne vylúčiť; nebol však žiaden konkrétny dôkaz o tom, že sa takáto interakcia aj vyskytla.

Teofylín

Neexistuje dôkaz o klinicky významnej farmakokinetickej interakcii, keď sa zdravým dobrovoľníkom súčasne podal azitromycín a teofylín.

Triazolam

U 14 dobrovoľníkov súbežné podávanie azitromycínu 500 mg počas 1. dňa a 250 mg počas 2. dňa a 0,125 mg triazolamu počas 2. dňa nemalo žiaden významný vplyv na farmakokinetické parametre triazolamu v porovnaní s podaním triazolamu s placebom.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Súbežné podávanie trimetoprimu/sulfametoxazolu (160 mg/800 mg) počas 7 dní s azitromycínom 1 200 mg počas 7. dňa nemalo významný vplyv na maximálne koncentrácie trimetoprimu alebo sulfametoxazolu, ich celkovú expozíciu alebo ich vylučovanie močom. Sérové koncentrácie azitromycínu boli podobné tým, aké sa pozorovali v iných štúdiách.

Inhibitory proteázy

O novej interakcii s inhibítormi proteázy nie sú k dispozícii dostatočné informácie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú žiadne dostatočné a dobre kontrolované klinické štúdie o použití azitromycínu u gravidných žien. Zverejnené štúdie so spätne zozbieranými údajmi doteraz nenaznačujú zvýšené riziko vrodených malformácií. V štúdiách reprodukčnej toxicity na zvieratách sa preukázal prechod cez placentu, no neboli pozorované žiadne teratogénne účinky. Nebola potvrdená bezpečnosť azitromycínu v súvislosti s použitím liečiva počas gravidity. Z tohto dôvodu sa azitromycín má používať počas gravidity iba ak prínos prevažuje riziko.

Dojčenie

Azitromycín sa vylučuje do materského mlieka.

Z dôvodu dlhého polčasu je možné hromadenie v mlieku. Informácie dostupné z publikovanej literatúry naznačujú, že pri krátkodobom použití to nevedie ku klinicky relevantným množstvám v mlieku. U dojčených detí neboli pozorované žiadne závažné nežiaduce účinky spôsobené azitromycínom. Je potrebné rozhodnúť, či sa preruší dojčenie alebo sa ukončí liečba azitromycínom, prípadne či sa preruší dojčenie a začne s liečbou alebo nie, pri zohľadnení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

V štúdiách fertility vykonaných na potkanoch, bol po podaní azitromycínu zaznamenaný znížený počet gravidít. Význam týchto zistení u ľudí nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neexistujú žiadne štúdie o vplyve azitromycínu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak pri vykonávaní týchto činností je potrebné vziať do úvahy možnosť výskytu nežiaducich účinkov, ako sú závrat a krče.

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľka uvedená nižšie uvádza zoznam nežiaducich reakcií zistených z klinických štúdií a po uvedení lieku na trh podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu. Zaradenie do skupín frekvencie výskytu je určené podľa nasledujúcej konvencie: 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 (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce reakcie pravdepodobne alebo možno súvisiace s azitromycínom vychádzajúce zo skúseností z klinických štúdií a po uvedení lieku na trh:

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy			kandidóza, vaginálna infekcia, pneumónia, plesňová infekcia, bakteriálna infekcia, faryngytída, gastroenterití -da, ochorenie dýchacích ciest, rinitída, orálna kandidóza			pseudomem- branózna kolitída (pozri časť 4.4)
Poruchy krvi a lymfatického systému			leukopénia, neutropénia, eozinofília			trombocyto- pénia, hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému			angioedém, precitlivosť			anafylaktická reakcia (pozri časť 4.4)
Poruchy metabolizmu a výživy			anorexia			
Psychické poruchy			nervozita, nespavosť	agitovanosť precitlivosť		agresivita, úzkosť, delírium, halucinácie
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy, závrat, somnolen cia, dysgeúzia , parestézia	hypestézia			synkopa, kŕče, psychomoto- rická hyperaktivita, anosmia, ageúzia, parosmia, myasthenia gravis (pozri časť 4.4)
Poruchy oka		poruchy zraku				
Poruchy ucha a labyrintu		hluchota	porucha ucha, vertigo, poruchy sluchu vrátane straty sluchu, tinnitus			
Poruchy srdca a srdcovej			palpitácie			<i>torsades de pointes</i> (pozri

činnosti						časť 4.4), arytmia (pozri časť 4.4) vrátane komorovej tachykardie, predĺženie QT intervalu na elektrokardiog rame (pozri časť 4.4)
Poruchy ciev			návaly tepla			hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			dýchavičnosť , epistaxa			
Poruchy gastrointestiná lneho traktu	hnačka, bolesť brucha, nauzea, flatulencia	vracanie, dyspepsia	zápcha, gastritída, dysfágia, abdominálna distenzia, sucho v ústach, grganie, vredy v ústach, nadmerná tvorba slín			pankreatitída, zmena farby jazyka, zmena farby zubov
Poruchy pečene a žľových ciest			hepatitída, abnormálna hepatálna funkcia	cholestatická žltáčka		hepatálne zlyhanie (ktoré zriedkavo viedlo k úmrtiu) (pozri časť 4.4), fulminantná hepatitída, hepatálna nekróza
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, pruritus	urtikária, dermatitída, suchá koža, nadmerné potenie, Stevensov- Johnsonov syndróm, fotosenzitív a reakcia	akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP)	syndróm DRESS (lieková reakcia s eozinofíli u a systémový mi symptómami)	toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia	osteoartróza, bolesť svalov, bolesť chrbta, bolesť krku			
Poruchy obličiek			dyzúria, obličková			akútne renálne zlyhanie,

a močových ciest			bolesť			intersticiálna nefritída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			metrorágia, porucha semenníkov			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		vyčerpanosť	opuch, asténia, malátnosť, opuch tváre, bolesť hrude, horúčka, bolesť, periférny edém			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		znížený počet lymfocytov, zvýšený počet eozinofilov, znížená hladina bikarbonátu v krvi, zvýšený počet bazofilov, zvýšený počet monocytov, zvýšený počet neutrofilov	zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, abnormálna hladina draslíka v krvi, zvýšená hladina alkalickej fosfatázy, zvýšená koncentrácia chloridov, zvýšená hladina glukózy, zvýšený počet krvných doštičiek, znížený hematokrit, zvýšená hladina			

			hydrogenuhli čitanu, abnormálna hladina sodíka			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			komplikácie po liečebnom postupe			

Nežiaduce reakcie možno alebo pravdepodobne súvisiace s profylaxiou alebo liečbou komplexu *Mycobacterium avium* získané na základe skúseností z klinického skúšania a sledovania po uvedení lieku na trh. Tieto nežiaduce reakcie sa líšia typom alebo frekvenciou od tých, ktoré boli hlásené pri liekových formách s okamžitým alebo predĺženým uvoľňovaním:

	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy		anorexia	
Poruchy nervového systému		závrat, bolesť hlavy, parestézia, dysgeúzia	hypestézia
Poruchy oka		porucha zraku	
Poruchy ucha a labyrintu		hluchota	Porucha sluchu, tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			palpitácie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, bolesť brucha, nauzea, plynatosť, abdominálne ťažkosti, riedka stolica		
Poruchy pečene a žlčových ciest			hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, svrbenie	Stevensov-Johnsonov syndróm, fotosenzitívna reakcia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		atralgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		vyčerpanosť	asténia, malátnosť

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

Nežiaduce účinky, ktoré sa pozorovali pri vyšších než odporúčaných dávkach, boli podobné ako nežiaduce účinky pri normálnom dávkovaní. Charakteristické príznaky predávkovania makrolidovými antibiotikami zahŕňajú: reverzibilnú stratu sluchu, silnú nauzeu, vracanie a hnačku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie; makrolidy
ATC kód: J01FA10

Azitromycín je makrolidové antibiotikum zo skupiny azalidov.

Molekula azitromycínu vzniká pridaním atómu dusíka do laktónového kruhu erytromycínu A. Chemický názov azitromycínu je 9-deoxy-9a-aza-9a-metyl-9a-homo-erytromycín A. Relatívna molekulová hmotnosť je 749,0.

Mechanizmus účinku

Azitromycín väzbou na ribozomálnu podjednotku 50S bráni translokácii peptidových reťazcov z jednej starny ribozómu na druhú. Dôsledkom toho je blokáda RNA- závislej syntézy proteínov u citlivých organizmov.

Elektrofyziológia srdca

Predĺženie intervalu QTc sa skúmalo v randomizovanej, placebom kontrolovanej paralelnej štúdii u 116 zdravých jedincov, ktorí dostávali chlorochín (1000 mg) buď samotný alebo v kombinácii s azitromycínom (500 mg, 1000 mg a 1500 mg jedenkrát denne). Súbežné podávanie azitromycínu zvýšilo interval QTc v závislosti od dávky a koncentrácie. V porovnaní so samotným chlorochínom sa maximálna priemerná hodnota (95% horná hranica intervalu spoľahlivosti) QTcF zvýšila o 5 (10) ms, 7 (12) ms a 9 (14) ms pri súbežnom podávaní 500 mg, 1000 mg a 1500 mg azitromycínu, v uvedenom poradí.

Mechanizmus rezistencie

Dva najčastejšie sa vyskytujúce mechanizmy rezistencie na makrolidy, vrátane azitromycínu, sú cieľová modifikácia (najčastejšie metyláciou 23S rRNA) a aktívny eflux. Výskyt týchto mechanizmov rezistencie sa líši v závislosti od druhu a v rámci jedného druhu sa frekvencia rezistencie líši podľa geografickej polohy.

Najdôležitejšou ribozomálnou modifikáciou, ktorá určuje zníženú väzbu makrolidov je post-transkripčná (N6) -dimetylácia adenínu na nukleotide A2058 (systém číslovania *Escherichia coli*) 23S rRNA metylázami kódovanými erm (erytromycín ribozóm metyláza) génmi.

Ribozomálne modifikácie často určujú krížovú rezistenciu (fenotyp MLSB) na iné skupiny antibiotík, ktorých ribozomálne väzobné miesta sa prekrývajú s väzobnými miestami makrolidov: linkosamidy (vrátane klindamycínu) a streptogramin B (ktoré zahŕňajú napríklad chinupristínovú zložku chinupristín/dalfopristínu). Rôzne erm gény sú prítomné u rôznych bakteriálnych druhov, najmä streptokokov a stafylokokov. Citlivosť na makrolidy môže byť tiež ovplyvnená menej často vyskytujúcimi mutačnými zmenami v nukleotidoch A2058 a A2059 a v niektorých ďalších polohách 23S rRNA alebo v proteínoch L4 a L22 veľkej podjednotky ribozómu.

Efluxové pumpy sa vyskytujú u mnohých druhov, vrátane gramnegatívnych baktérii, ako je *Haemophilus influenzae* (kde môžu určiť vnútorne vyššie MIC) a Staphylokokov. U streptokokov a enterokokov je efluxná pumpa, ktorá rozpoznáva 14- a 15-členné makrolidy (ktoré zahŕňajú erytromycín a azitromycín) kódovaná mef (A) génmi.

U *Streptococcus pneumoniae*, betahemolytických streptokokov skupiny A, *Enterococcus spp.* a *Staphylococcus aureus*, vrátane *S. aureus* rezistentného na meticilín (MRSA) existuje úplná skrížená rezistencia medzi erytromycínom, azitromycínom, inými makrolidmi a linkozamidmi.

Zníženie citlivosti na makrolidy v priebehu času bolo pozorované najmä u *Streptococcus pneumoniae* a *Staphylococcus aureus* a je tiež pozorované u *Streptococcus viridans* a *Streptococcus agalactiae*.

Kmene *S. pneumoniae* citlivé voči penicilínu budú s väčšou pravdepodobnosťou citlivé voči azitromycínu než kmene *S. pneumoniae* rezistentné voči penicilínu. U *S. aureus* rezistentného voči meticilínu (MRSA) je nižšia pravdepodobnosť citlivosti voči azitromycínu než u *S. aureus* citlivého voči meticilínu (MSSA).

Hraničné hodnoty citlivosti:

Hraničné hodnoty citlivosti EUCAST sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Hraničné hodnoty citlivosti EUCAST voči azitromycínu:

Patogén	Hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (mg/l)	
	Citlivý	Rezistentný
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (vrátane tried A, B, C, G)	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,12$	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$

EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, MIC = Minimálna inhibičná koncentrácia

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže odlišovať v závislosti od geografickej polohy a času pre vybrané druhy a obzvlášť pri liečbe závažných infekcií sú potrebné miestne informácie o rezistencii. V prípade potreby pri takej miestnej prevalencii rezistencie, pri ktorej prospešnosť liečiva je prinajmenšom u niektorých typov infekcií sporná, je potrebné sa poradiť s odborníkom.

Patogény, pre ktoré môže byť rezistencia problémom: prevalencia rezistencie je rovnaká alebo vyššia ako 10 % v minimálne jednej krajine Európskej Únie.

Tabuľka č. 1: Antibakteriálne spektrum azitromycínu

Druhy
Bežne citlivé druhy
Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Erytromycín-citlivý
Penicilín-citlivý
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Erytromycín-citlivý
Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Escherichia coli</i> -ETEC
<i>Escherichia coli</i> -EAEC
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Legionella spp.</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>

Druhy
Erytromycín-citlivý
Erytromycín-stredne citlivý
<i>Pasteurella multocida</i>
Anaeróbne mikroorganizmy
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Porphyromonas</i> spp.
<i>Propionibacterium</i> spp.
Ostatné mikroorganizmy
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Listeria</i> spp.
<i>Mycobacterium avium</i> Komplex
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Druhy, pri ktorých môže byť získaná rezistencia problémom
Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy
<i>Staphylococcus aureus</i>
Meticilín-citlivý
Koagulázovo-negatívne stafylokoky
Meticilín-citlivý ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Penicilín-stredne citlivý
Penicilín-rezistentný
Erytromycín-stredne citlivý
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Erytromycín-stredne citlivý
<i>Streptococci viridans</i> skupina
Penicilín-stredne citlivé
Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Erytromycín-rezistentný
Anaeróbne mikroorganizmy
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
Inherentne rezistentné mikroorganizmy
Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Erytromycín-rezistentný
Penicilín a Erytromycín rezistentný
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Erytromycín-rezistentný
<i>Streptococci viridans</i> skupina
Penicilín-rezistentné
Erytromycín-rezistentné
Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaeróbne mikroorganizmy
<i>Bacteroides fragilis</i> skupina

⁺ Rezistencia je vyššia než 50 %.

Po vyhodnotení štúdií vykonaných u detí, sa používanie azitromycínu neodporúča na liečbu malárie, a to ani v monoterapii, ani v kombinácii s liekmi na báze chlorochínu alebo artemisinínu, pretože nebola dokázaná neinferiorita v porovnaní s liekmi proti malárii odporúčanými na liečbu nekomplikovanej malárie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní je biologická dostupnosť azitromycínu približne 37 %. Maximálne plazmatické hladiny sa dosahujú po 2-3 hodinách. Priemerná maximálna koncentrácia pozorovaná po jednorazovej dávke 500 mg je približne 0,4 µg/ml.

Distribúcia

Po perorálnom podaní sa azitromycín distribuuje do celého tela. Farmakokinetické štúdie preukázali zreteľne vyššie hladiny azitromycínu v tkanivách (až do 50-násobku maximálnej koncentrácie pozorovanej v plazme). To naznačuje, že liečivo je v značnom rozsahu viazané v tkanivách (distribučný objem v rovnovážnom stave predstavuje približne 31 l/kg). Priemerná maximálna pozorovaná sérová koncentrácia ($C_{\max}$) po jednorazovej dávke 500 mg je približne 0,4 mg/ml, 2 – 3 hodiny po podaní. Pri podávaní odporúčaných dávok nedochádza ku kumulácii liečiva v sére/plazme. Ku kumulácii dochádza v tkanivách, kde sú hladiny liečiva omnoho vyššie než hladiny v sére/plazme. Tri dni po podaní jednorazovej dávky 500 mg alebo v rozdelených dávkach boli zistené koncentrácie 1,3 až 4,8 mg/g v pľúcach, 0,6 až 2,3 mg/g v prostate, 2,0 až 2,8 mg/g v mandliach a 0 až 0,3 mg/ml v sére. Koncentrácie v týchto cieľových tkanivách prekračujú hodnotu MIC₉₀ pre najčastejšie sa vyskytujúce patogény.

V experimentálnych *in vitro* a *in vivo* štúdiách sa azitromycín kumuluje vo fagocytoch; uvoľňovanie liečiva je podporované aktívnou fagocytózou. Na zvieracích modeloch sa ukázalo, že tento proces zrejme prispieva ku kumulácii azitromycínu v tkanive.

Väzba azitromycínu na plazmatické proteíny je variabilná a pohybuje sa v rozmedzí od 52 % pri 0,005 µg/ml do 18 % pri 0,5 µg/ml, v závislosti od sérovej koncentrácie.

Biotransformácia a eliminácia

Terminálny plazmatický polčas eliminácie zodpovedá polčasu deplécie z tkanív, ktorý je v rozmedzí od 2 do 4 dní.

Približne 12 % intravenózne podanej dávky azitromycínu sa vylúči v nezmenenej forme močom v priebehu 3 dní; najväčšia časť sa vylúči v priebehu prvých 24 hodín. Koncentrácia až 237 µg/ml azitromycínu sa zaznamenala v žlči ľudí 2 dni po uplynutí 5-dňovej liečby, spolu s 10 metabolitmi (vytvorenými N- a O-demetyláciou, hydroxyláciou dezozamínového a aglykónového kruhu a štiepením kladinózového konjugátu). Výskumy naznačujú, že metabolity nehrajú úlohu v mikrobiologickej aktivite azitromycínu.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Porucha funkcie obličiek

U osôb s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie 30-80 ml/min/1,73 m²) sa po podaní jednorazovej perorálnej dávky azitromycínu 1 g zvýšila priemerná $C_{\max}$ o 5,1 % a AUC₀₋₁₂₀ o 4,2 % v porovnaní s normálnou funkciou obličiek (GFR > 80 ml/min). U jedincov so ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) sa priemerná $C_{\max}$ zvýšila o 61 % a AUC₀₋₁₂₀ o 35 % v porovnaní s normálnou funkciou obličiek.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene neexistuje dôkaz o výraznej zmene sérovej farmakokinetiky azitromycínu v porovnaní s normálnou funkciou pečene. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o podávaní azitromycínu u osôb s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Starší ľudia

Farmakokinetika azitromycínu u starších mužov bola podobná ako u mladých dospelých pacientov; aj napriek tomu, že u starších žien boli pozorované vyššie maximálne koncentrácie (zvýšené o 30-50 %), nevyskytla sa žiadna významná kumulácia.

U starších dobrovoľníkov (> 65 rokov) boli pozorované vždy vyššie hodnoty AUC (29 %) po 5 dňovej liečbe než u mladších dobrovoľníkov (< 45 rokov). Avšak tieto rozdiely nie sú považované za klinicky významné; nie je preto odporúčaná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika sa sledovala u detí vo veku od 4 mesiacov do 15 rokov, ktoré užívali kapsuly, granulát alebo suspenziu. Pri dávkovaní azitromycínu 10 mg/kg prvý deň, následne 5 mg/kg druhý až piaty deň, dosiahnutá hodnota C_{max} je mierne nižšia ako u dospelých, a to 224 µg/l u detí vo veku 0,6-5 rokov a po 3 dňoch dávkovania a 383 µg/l u detí vo veku 6-15 rokov. Hodnota $t_{1/2}$ 36 hodín u starších detí bola v rámci rozmedzia predpokladaného u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách na zvieratách, pri ktorých boli použité dávky dosahujúce až 40-násobok klinických terapeutických dávok, sa zistilo, že azitromycín spôsoboval reverzibilnú fosfolipidózu, spravidla sa však nepozorovali žiadne súvisiace toxikologické dôsledky. Význam tohto zistenia pre ľudí užívajúcich azitromycín v súlade s odporúčaniami nie je známy.

Elektrofyziológické skúmania preukázali, že azitromycín predlžuje QT interval.

Karcinogénny potenciál

Neuskutočnili sa dlhodobé štúdie na zvieratách, ktoré by hodnotili karcinogénny potenciál.

Mutagénny potenciál

V *in vivo* a *in vitro* testovacích modeloch sa nedokázali možné genetické ani chromozómové mutácie.

Reprodukčná toxicita

V štúdiách embryotoxicity u potkanov sa po perorálnej aplikácii azitromycínu nepozorovali žiadne teratogénne účinky. U potkanov viedli dávky azitromycínu 100 a 200 mg/kg telesnej hmotnosti/deň k miernemu spomaleniu fetálnej osifikácie a k prírastku na hmotnosti matky. V perinatálnych a postnatálnych štúdiách na potkanoch sa pozorovalo mierne spomalenie telesného vývoja po liečbe azitromycínom v dávke 50 mg/kg/deň a viac.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza (E 460)
predželatínovaný kukuričný škrob
sodná soľ karboxymetylškrobu (Typ A)
koloidný oxid kremičitý bezvodý (E 551)
laurylsíran sodný

stearát horečnatý (E 470b)

Filmový obal tablety:

hypromelóza
monohydrát laktózy
oxid titaničitý (E 171)
makrogol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/Al blistrové balenie.

Veľkosti balenia:

2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 a 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublín 13
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0116/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. februára 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2022