

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 1. IME ZDRAVILA

Azitromicin Krka 250 mg filmsko obložene tablete  
 Azitromicin Krka 500 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Azitromicin Krka 250 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg azitromicina (v obliki azitromicin dihidrata).

### Azitromicin Krka 500 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg azitromicina (v obliki azitromicin dihidrata).

### Pomožna snov z znanim učinkom:

#### Azitromicin Krka 250 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje do 0,50 mg natrija.

#### Azitromicin Krka 500 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje do 1 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

250 mg: bele ali skoraj bele filmsko obložene tablete v obliki kapsule (dolžina: 13,8–14,2 mm, širina: 6,3–6,7 mm), z oznako "S19" na eni strani.

500 mg: bele ali skoraj bele filmsko obložene tablete v obliki kapsule (dolžina: 16,7–17,3 mm, širina: 8,2–8,8 mm), z oznako "S5" na eni strani in z razdelilno zarezo na drugi strani. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Azitromicin Krka je indicirano za zdravljenje naslednjih bakterijskih okužb, ki jih povzročajo za azitromicin občutljivi mikroorganizmi (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- akutni bakterijski sinusitis (primerno diagnosticiran)
- akutno bakterijsko vnetje srednjega ušesa (primerno diagnosticirano)
- faringitis, tonzilitis
- akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa (primerno diagnosticiranega)
- blaga do srednje huda zunajbolnišnična pljučnica
- blage do srednje hude okužbe kože in mehkih tkiv, npr. folikulitis, celulitis, erizipel
- nezapleten uretritis in cervicitis, ki ju povzroča *Chlamydia trachomatis*

Upoštevati je treba uradne smernice o ustrezni uporabi protibakterijskih zdravil.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

PI_Text036655_3	- Updated:	Page 1 of 17
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### Odmerjanje

Zdravilo Azitromicin Krka se vzame kot enkratni dnevni odmerek. Trajanje zdravljenja za različne infekcijske bolezni je navedeno spodaj.

#### Otroci in mladostniki s telesno maso 45 kg ali več, odrasli in starejši:

Skupni odmerek je 1500 mg, ki ga bolniki jemljejo tri dni zapored po 500 mg enkrat na dan.

Alternativno lahko enak skupni odmerek (1500 mg) bolniki jemljejo pet dni zapored, in sicer prvi dan 500 mg v enkratnem odmerku ter nato od drugega do petega dne po 250 mg enkrat na dan.

Pri nezapletenem uretritisu in cervicitisu, ki ju povzroča *Chlamydia trachomatis*, je odmerjanje 1000 mg kot enkratni peroralni odmerek.

#### Otroci in mladostniki s telesno maso pod 45 kg:

Zdravilo Azitromicin Krka v obliki tablet ni primerno za uporabo pri bolnikih s telesno maso pod 45 kg. Za to skupino bolnikov so na voljo druge farmacevtske oblike.

#### Starejši bolniki:

Odmerjanje za starejše bolnike je enako kot za odrasle. Ker so lahko pri starejših bolnikih prisotna proaritmična stanja, je pri teh bolnikih priporočljiva posebna previdnost zaradi tveganja za pojav srčne aritmije in *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.4).

#### Bolniki z okvaro ledvic:

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije 10–80 ml/min) odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4).

Pri dajanju azitromicina bolnikom s hudo okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 10 ml/min) je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### Bolniki z okvaro jeter:

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (razred A ali B po Child-Pughu) odmerka ni treba prilagajati. Ker se azitromicin presnavlja v jetrih in izloča z žolčem, ga je pri bolnikih s hudo boleznijo jeter treba uporabljati previdno. Študij o uporabi azitromicina pri teh bolnikih niso izvedli (glejte poglavje 4.4).

#### Način uporabe

Tablete se lahko vzame s hrano ali brez nje. Tablete je treba vzeti z vodo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na azitromicin, eritromicin, kateri koli makrolidni ali ketolidni antibiotik ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Preobčutljivost

Tako kot pri eritromicinu in drugih makrolidih so poročali o redkih resnih alergijskih reakcijah, vključno z angionevrotičnim edemom in anafilaksijo (redko s smrtnim izidom), dermatološkimi reakcijami, vključno z akutno generalizirano eksantematozno pustulozo (AGEP), Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) (redko s smrtnim izidom) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). Pri nekaterih izmed teh reakcij na azitromicin je prišlo do ponovitve simptomov, zato je bilo potrebno daljše obdobje opazovanja in zdravljenja.

Če se pojavi alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravniki se morajo zavedati, da se ob prekinitvi simptomatskega zdravljenja alergijski simptomi lahko ponovno pojavijo.

#### Hepatotoksičnost

Ker se azitromicin izloča pretežno skozi jetra, je treba pri bolnikih s hudo boleznijo jeter azitromicin uporabljati previdno. Pri zdravljenju z azitromicinom so poročali o fulminantnem hepatitisu, ki bi lahko vodil v smrtno nevarno odpoved jeter (glejte poglavje 4.8). Nekateri bolniki so morda imeli že obstoječo bolezen jeter ali pa so jemali druga hepatotoksična zdravila.

Poročali so o primerih nenormalnega delovanja jeter, hepatitisa, holestatske zlatenice, jetrne nekroze in odpovedi jeter, od katerih so nekateri povzročili smrt.

V primeru pojava znakov in simptomov motenega delovanja jeter, kot so hitro razvijajoča se astenija, povezana z zlatenico, temen seč, nagnjenost h krvavitvam ali jetrna encefalopatija, je treba nemudoma opraviti teste/preiskave delovanja jeter. Jemanje azitromicina je treba ustaviti, če pride do motenj v delovanju jeter.

#### Infantilna hipertrofična pilorična stenoza (*IHPS-infantile hypertrophic pyloric stenosis*)

Po uporabi azitromicina pri novorojenčkih (starih do 42 dni) so poročali o infantilni hipertrofični pilorični stenozii. Starše in skrbnike je treba poučiti, da morajo v primeru bruhanja ali razdražljivost pri hranjenju obvestiti zdravnika.

#### Derivati ergot alkaloidov

Pri bolnikih, ki so prejeli derivate ergot alkaloidov, je sočasno jemanje nekaterih makrolidnih antibiotikov povzročilo ergotizem. Podatkov o možnosti medsebojnega delovanja med derivati ergot alkaloidov in azitromicinom ni. Kljub temu pa se zaradi teoretične možnosti pojava ergotizma, azitromicina in derivatov ergot alkaloidov ne sme jemati sočasno.

#### Superinfekcija

Tako kot pri vseh antibiotičnih zdravilih je priporočljivo opazovanje glede pojava znakov superinfekcije, ki jo povzročijo neobčutljivi organizmi, vključno z glivicami.

#### Driska, povezana s *Clostridioides difficile*

Pri uporabi skoraj vseh protibakterijskih zdravil, vključno z azitromicinom, so poročali o driski, povezani z bakterijo *Clostridioides difficile* (CDAD - *Clostridioides difficile associated diarrhea*). Resnost obolenja lahko sega od blage driske do kolitisa s smrtnim izidom. Zdravljenje s protibakterijskimi zdravili spremeni normalno floro v debelem črevesu, kar vodi v razrast *C. difficile*.

*C. difficile* proizvaja toksina A in B, ki prispevata k razvoju CDAD. Sevi *C. difficile*, ki proizvajajo hipertoksin, povzročajo povečano obolevnost in umrljivost, saj je mogoče, da se te okužbe ne odzivajo na zdravljenje s protimikrobnimi zdravili in bi utegnili biti pri njih potrebna kolektomija. Na CDAD je potrebno pomisliti pri vseh bolnikih, pri katerih po jemanju antibiotikov pride do driske. Treba je pridobiti natančno zdravstveno anamnezo, ker so poročali, da je do pojava CDAD prišlo tudi več kot dva meseca po jemanju protibakterijskih zdravil.

#### Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije 10–80 ml/min) odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 10 ml/min) so opazili 33 % povečanje sistemske izpostavljenosti azitromicinu (glejte poglavje 5.2).

#### Podaljšanje intervala QT

Med zdravljenjem z drugimi makrolidi, tudi z azitromicinom, so opazili podaljšanje repolarizacije srca in intervala QT, kar predstavlja tveganje za pojav srčnih aritmij in *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s proaritmičnimi stanji (zlasti ženskah in starejših bolnikih) je treba azitromicin uporabljati previdno, saj lahko pri njih obstaja povečano tveganje za pojav ventrikularnih aritmij (vključno s *torsades de pointes*), ki lahko vodijo v zastoj srca (lahko smrten). Med te bolnike

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

sodijo:

- bolniki s prirojenim ali dokumentiranim pridobljenim podaljšanim intervalom QT
- bolniki, ki se trenutno zdravijo z drugimi učinkovinami, za katere je znano, da podaljšujejo interval QT, kot so antiaritmiki skupine IA (kinidin in prokainamid) in skupine III (dofetilid, amiodaron in sotalol), cisaprid in terfenadin; antipsihotiki, kot je pimozid; antidepresivi, kot je citalopram; in fluorokinoloni, kot sta moksifloksacin in levofloksacin; ter klorokin ali hidroksiklorokin
- bolniki z elektrolitskimi motnjami, zlasti s hipokaliemijo in hipomagneziemijo
- bolniki s klinično pomembno bradikardijo, srčno aritmijo ali hudim srčnim popuščanjem
- starejši bolniki so lahko bolj dovzetni za učinke, povezane z vplivom zdravila na QT interval

#### Miastenija gravis

Pri bolnikih, ki so se zdravili z azitromicinom, so poročali o poslabšanju simptomov miastenije gravis in o novem pojavu sindroma miastenije (glejte poglavje 4.8).

#### Streptokokne okužbe

Za zdravljenje faringitisa/tonzilitisa, ki ju povzroča *Streptococcus pyogenes*, in za preprečevanje akutne revmatične vročice je zdravilo prve izbire penicilin. V splošnem je azitromicin učinkovit pri zdravljenju streptokoknih okužb orofarinksa, ni pa na voljo podatkov, ki bi dokazali učinkovitost azitromicina pri preprečevanju akutne revmatične vročice.

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost za preprečevanje ali zdravljenje MAC (*Mycobacterium avium complex*) pri otrocih nista bili dokazani.

Azitromicin ni primeren za zdravljenje hudih okužb, pri katerih je treba hitro doseči veliko koncentracijo antibiotika v krvi.

#### Predn se predpiše azitromicin, je treba upoštevati naslednje:

Pri izbiri azitromicina za zdravljenje posameznega bolnika je treba upoštevati primernost uporabe makrolidnega antibiotika na osnovi ustrezne diagnostike za potrditev bakterijske etiologije okužbe v odobrenih indikacijah in prevalence odpornosti na azitromicin ali druge makrolide.

Na področjih z veliko pojavnostjo odpornosti na eritromicin A je še posebej pomembno, da se upošteva razvoj vzorca občutljivosti na azitromicin in druge antibiotike.

Tako kot velja za druge makrolide, so v nekaterih evropskih državah poročali o visoki stopnji odpornosti *Streptococcus pneumoniae* na azitromicin (glejte poglavje 5.1). To je treba upoštevati pri zdravljenju okužb, ki jih povzroča *Streptococcus pneumoniae*.

Pri bakterijskem faringitisu je uporaba azitromicina priporočljiva samo v primerih, ko zdravljenje prvega izbora z betalaktami ni možno.

Okužbe kože in mehkih tkiv:

Najpogostejši povzročitelj okužb mehkih tkiv *Staphylococcus aureus* je pogosto odporen na azitromicin, zato je pred zdravljenjem okužb mehkih tkiv z azitromicinom treba opraviti test občutljivosti.

Okužene opeklinske rane:

Azitromicin ni indiciran za zdravljenje okuženih opeklinskih ran.

Spolno prenosljive bolezni:

V primeru spolno prenosljivih bolezni je treba izključiti sočasno prisotno okužbo s *T. pallidum*.

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Nevrološke ali psihiatrične bolezni:

Azitromicin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z nevrološkimi ali s psihiatričnimi boleznimi.

#### Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

*Antacidi:* V farmakokinetični raziskavi, v kateri so preučevali učinke sočasne uporabe antacidov in azitromicina, niso opazili vpliva na celokupno biološko uporabnost, čeprav so se največje koncentracije v serumu zmanjšale za približno 25 %. Bolniki, ki prejemajo azitromicin in antacide, ne smejo jemati obeh zdravil sočasno. Sočasna uporaba azitromicina v zrnih s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo in enkratnega odmerka 20 ml co-magaldroxa (aluminijev hidroksid in magnezijev hidroksid) ni vplivala na hitrost in obseg absorpcije azitromicina. Azitromicin je treba vzeti najmanj 1 uro pred antacidi ali 2 uri po antacidih.

*Cetirizin:* Pri zdravih prostovoljcih petdnevno sočasno jemanje azitromicina in 20 mg cetirizina v stanju dinamičnega ravnovesja ni povzročilo farmakokinetičnega medsebojnega delovanja in nobenih pomembnih sprememb v intervalu QT.

*Didanozin (dideoksiinozin):* Pri šestih preiskovancih, pozitivnih na HIV, ki so dnevno vzeli 1200 mg azitromicina skupaj s 400 mg didanozina, se v primerjavi s tistimi, ki so dobivali placebo, niso pokazali vplivi na farmakokinetiko didanozina v stanju dinamičnega ravnovesja.

*Digoksin in kolhicin:* Poročali so, da sočasna uporaba makrolidnih antibiotikov, vključno z azitromicinom, in substratov P-glikoproteina, kot je digoksin in kolhicin, povzroči povečanje ravni substrata P-glikoproteina v serumu. Pri sočasnem dajanju azitromicina in substratov P-glikoproteina, kot je digoksin, je zato treba upoštevati možnost povečanih koncentracij digoksina v serumu. Med zdravljenjem in po prekinitvi zdravljenja z azitromicinom sta potrebna klinično spremljanje in morebiti spremljanje ravni digoksina v serumu.

*Zidovudin:* Enkratni 1000 mg odmerki azitromicina in večkratni 600 mg ali 1200 mg odmerki azitromicina so le malo vplivali na plazemsko farmakokinetiko ali izločanje zidovudina oziroma njegovega glukuronidnega presnovka s sečem. Vendar pa so se ob jemanju azitromicina povečale koncentracije klinično aktivnega presnovka fosforiliranega zidovudina v perifernih mononuklearnih krvnih celicah. Klinični pomen te ugotovitve ni jasen, je pa lahko to koristno za bolnike.

Azitromicin nima pomembnega medsebojnega delovanja z jetrnim sistemom citokroma P450. Ni verjetno, da bi pri njem prihajalo do farmakokinetičnih interakcij z zdravili, kakršne je mogoče opaziti pri eritromicinu in drugih makrolidih. Azitromicin ne povzroča indukcije ali inaktivacije jetrnega citokroma P450 preko kompleksa citokrom-presnovok.

*Ergot alkaloidi:* Zaradi teoretične možnosti pojava ergotizma sočasna uporaba azitromicina in derivatov ergot alkaloidov ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Izvedene so bile farmakokinetične raziskave o medsebojnem delovanju azitromicina in naslednjih zdravil, za katera je znano, da se v veliki meri presnavljajo preko citokroma P450.

*Astemizol, alfentanil:* O medsebojnem delovanju z astemizolom in alfentanilom ni podatkov. Zaradi znanega povečanja učinka teh zdravil, kadar se uporabljata sočasno z makrolidnim antibiotikom eritromicinom, je pri sočasni uporabi teh zdravil z azitromicinom priporočljiva previdnost.

*Atorvastatin:* Sočasno jemanje atorvastatina (10 mg dnevno) in azitromicina (500 mg dnevno) ni spremenilo plazemskih koncentracij atorvastatina (na osnovi preizkusa zaviranja reduktaze HMG

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

CoA). Vendar pa so v obdobju trženja zdravila pri bolnikih, ki so sočasno prejeli azitromicin in statine, poročali o primerih rhabdomiolize.

*Karbamazepin:* V raziskavi farmakokinetičnih interakcij, v kateri so sodelovali zdravi prostovoljci, niso opazili pomembnega vpliva na ravni karbamazepina oziroma njegovega aktivnega presnovka v plazmi pri bolnikih, ki so sočasno prejeli azitromicin.

*Cisaprid:* Cisaprid se v jetrih presnavlja z encimom CYP 3A4. Ker makrolidi ta encim zavirajo, lahko sočasno dajanje cisaprida povzroči dodatno podaljšanje QT intervala, ventrikularne aritmije in *torsades de pointes*.

*Cimetidin:* V farmakokinetični raziskavi, v kateri so ugotavljali učinke enkratnega odmerka cimetidina, ki so ga dali dve uri pred azitromicinom, na farmakokinetiko azitromicina, niso opazili nobene spremembe farmakokinetike azitromicina.

*Peroralni antikoagulantni kumarinskega tipa:* V raziskavi farmakokinetičnih interakcij pri zdravih prostovoljcih azitromicin ni spremenil antikoagulacijskega učinka varfarina v enkratnem odmerku 15 mg. V obdobju trženja so po sočasni uporabi azitromicina in peroralnih antikoagulantov kumarinskega tipa poročali o okrepljenem antikoagulacijskem učinku. Čeprav vzročno razmerje ni bilo dokazano, je treba pri bolnikih, ki dobivajo azitromicin hkrati s peroralnimi antikoagulantni kumarinskega tipa, razmisliti o pogostnosti spremljanja protrombinskega časa.

*Ciklosporin:* V farmakokinetični raziskavi pri zdravih prostovoljcih, ki so tri dni prejeli peroralni odmerek azitromicina 500 mg/dan, nato pa so prejeli enkratni peroralni odmerek ciklosporina 10 mg/kg, sta bili vrednosti  $C_{max}$  in  $AUC_{0-5}$  ciklosporina pomembno povečani. Zato se je treba za sočasno uporabo teh zdravil odločiti previdno. Če je sočasno jemanje teh dveh zdravil nujno, je treba spremljati koncentracije ciklosporina, odmerek pa ustrezno prilagoditi.

*Efavirenz:* Pri sočasnem dajanju azitromicina v enkratnem odmerku 600 mg in efavirenza v dnevnem odmerku 400 mg 7 dni ni prišlo do klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

*Flukonazol:* Sočasno dajanje azitromicina v enkratnem odmerku 1200 mg ni vplivalo na farmakokinetiko enkratnega odmerka flukonazola 800 mg. Celokupna izpostavljenost in razpolovni čas azitromicina sta po sočasnem dajanju flukonazola ostala nespremenjena, so pa opazili klinično nepomembno zmanjšanje  $C_{max}$  (18 %) azitromicina.

*Indinavir:* Sočasna uporaba azitromicina v enkratnem odmerku 1200 mg ni statistično značilno vplivala na farmakokinetiko indinavirja, ki so ga v odmerku 800 mg trikrat na dan dajali 5 dni.

*Metilprednizolon:* V raziskavi farmakokinetičnih interakcij pri zdravih prostovoljcih azitromicin ni imel pomembnega vpliva na farmakokinetiko metilprednizolona.

*Midazolam:* Pri zdravih prostovoljcih sočasno dajanje azitromicina v odmerku 500 mg/dan 3 dni ni povzročilo klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki in farmakodinamiki enkratnega odmerka midazolama 15 mg.

*Nelfinavir:* Pri sočasnem dajanju azitromicina (1200 mg) in nelfinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja (750 mg trikrat na dan) se je povečala koncentracija azitromicina. Klinično pomembnih neželenih učinkov niso opazili in prilagajanje odmerka ni potrebno.

*Rifabutin:* Sočasno jemanje azitromicina in rifabutina ni vplivalo na serumske koncentracije katerega od obeh zdravil.

Pri preiskovancih, ki so sočasno prejeli azitromicin in rifabutin, so opazili nevtropenijo.

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Nevtropenijo so sicer povezali z uporabo rifabutina, vzročne povezave s kombinacijo z azitromicinom pa niso dokazali (glejte poglavje 4.8).

*Sildenafil*: Pri zdravih prostovoljcih moškega spola ni bilo dokazov o vplivu azitromicina (500 mg dnevno 3 dni) na AUC in  $C_{max}$  sildenafila ali njegovega glavnega presnovka v obtoku.

*Terfenadin*: V farmakokinetičnih raziskavah ni bilo dokazov o medsebojnem delovanju azitromicina in terfenadina. V redkih primerih možnosti takšnega medsebojnega delovanja niso mogli povsem izključiti, vendar pa ni bilo specifičnih dokazov, da je do takšne interakcije res prišlo.

*Teofilin*: Pri sočasnem dajanju azitromicina in teofilina zdravim prostovoljcem ni dokazov o klinično pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju. Glede na to, da so poročali o medsebojnem delovanju drugih makrolidov s teofilinom, je priporočljivo biti pozoren na znake, ki nakazujejo povečanje koncentracij teofilina.

*Triazolam*: Pri 14 zdravih prostovoljcih sočasno dajanje azitromicina v odmerku 500 mg prvi dan in 250 mg drugi dan skupaj z 0,125 mg triazolama drugi dan ni imelo pomembnega vpliva na nobeno farmakokinetično spremenljivko pri triazolamu v primerjavi s triazolamom in placebom.

*Trimetoprim/sulfametoksazol*: Sočasno dajanje trimetoprima/sulfametoksazola DS (160 mg/800 mg) 7 dni in azitromicina v odmerku 1200 mg sedmi dan ni imelo pomembnega vpliva na najvišje koncentracije, na celokupno izpostavljenost ali izločanje s sečem tako trimetoprima kot sulfametoksazola. Serumske koncentracije azitromicina so bile podobne kot v drugih raziskavah.

*Učinkovine, ki podaljšajo interval QT*: Azitromicin se ne sme uporabljati sočasno z drugimi učinkovinami, ki podaljšajo interval QT npr. hidroksiklorokin in klorokin (glejte poglavje 4.4).

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Ustreznih podatkov o uporabi azitromicina pri nosečnicah ni. V raziskavah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih so za azitromicin dokazali, da prehaja preko placent, vendar teratogenih učinkov niso opazili (glejte poglavje 5.3). Varnost uporabe azitromicina med nosečnostjo ni bila potrjena, zato ga med nosečnostjo dajemo samo, če so koristi večje od tveganja.

##### Dojenje

Poročali so, da se azitromicin izloča v materino mleko. Omejeni podatki, ki so na voljo iz objavljene literature, kažejo, da je azitromicin prisoten v materinem mleku v ocenjenem najvišjem srednjem dnevnem odmerku od 0,1 do 0,7 mg/kg/dan. Pri dojenih otrocih niso opazili resnih neželenih učinkov azitromicina. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitivjo zdravljenja z zdravilom Azitromicin Krka, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

##### Plodnost

V raziskavah plodnosti pri podganah so po dajanju azitromicina opazili zmanjšano število brejosti. Pomen tega odkritja za ljudi ni znan.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni dokazov, da bi azitromicin vplival na bolnikovo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Vendar pa se zaradi pojava neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8) lahko spremeni sposobnost reagiranja in zmanjša sposobnost aktivnega sodelovanja v cestnem prometu in upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

PI_Text036655_3	- Updated:	Page 7 of 17
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V spodnji razpredelnici so neželeni učinki, ki so jih ugotovili med kliničnimi raziskavami in spremljanjem v obdobju trženja, navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v obdobju trženja, so navedeni v poševnem tisku. Pogostnost je definirana v skladu z naslednjim dogovorom:

- zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ),
- pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ),
- redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ),
- zelo redki ( $< 1/10.000$ ),
- neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki, ki so morebiti ali verjetno povezani z azitromicinom in temeljijo na izkušnjah iz kliničnih raziskav in spremljanju v obdobju trženja:

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>			kandidoza, vaginalna okužba, pljučnica, glivična okužba, bakterijska okužba, faringitis, gastroenteritis, bolezen dihal, rinitis, oralna kandidoza		psevdomembranski kolitis (glejte poglavje 4.4)
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>			levkopenija, nevtropenija, eozinofilija		trombocitopenija, hemolitična anemija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			angioedem, preobčutljivost		anafilaktična reakcija (glejte poglavje 4.4)
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>			anoreksija		
<b>Psihiatrične motnje</b>			živčnost, nespečnost	agitacija	agresija, anksioznost, delirij, halucinacije
<b>Bolezni živčevja</b>		glavobol	omotica, zaspanost, disgevizija, parestezija		sinkopa, konvulzije, hipestezija, psihomotorična hiperaktivnost, anozmija, agevizija, parozmija,



1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

					miastenija gravis (glejte poglavje 4.4)
<b>Očesne bolezni</b>			okvara vida		
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>			ušesna bolezen, vrtoglavica		okvare sluha, vključno z gluhostjo in/ali s tinitusom
<b>Srčne bolezni</b>			palpitacije		<i>torsades de pointes</i> (glejte poglavje 4.4), aritmija (glejte poglavje 4.4), vključno z ventrikularno tahikardijo, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu (glejte poglavje 4.4)
<b>Žilne bolezni</b>			vročinski obliv		hipotenzija
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>			dispneja, epistaksa		
<b>Bolezni prebavil</b>	driska	bruhanje, bolečine v trebuhu, navzea	zaprtje, flatulenca, dispepsija, gastritis, disfagija, napetost v trebuhu, suha usta, spahovanje, razjede v ustih, hipersalivacija		pankreatitis, spremenjena barva jezika
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>				nenormalno delovanje jeter, holestatična zlatenica	odpoved delovanja jeter (redko je imela za posledico smrt) (glejte poglavje 4.4), fulminantni hepatitis, jetrna nekroza
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			izpuščaj, pruritus,	preobčutljiva reakcija	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

			koprivnica, dermatitis, suha koža, hiperhidroza	na svetlobo, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (glejte poglavje 4.4)	epidermalna nekroliza, multififormni eritem
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>			osteoartritis, mialgija, bolečine v hrbtu, bolečine v vratu		artralgija
<b>Bolezni sečil</b>			dizurija, bolečina v ledvicah		akutna odpoved delovanja ledvic, intersticijski nefritis
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>			metroragija, bolezen testisov		
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>			edemi, astenija, slabo počutje, utrujenost, otekanje obraza, bolečine v prsnem košu, pireksija, bolečine, periferni edem		
<b>Preiskave</b>		zmanjšano število limfocitov, povečano število eozinofilcev, zmanjšane vrednosti bikarbonata v krvi, povečano število bazofilcev, monocitov	povečane vrednosti aspartat-aminotransferaze, povečane vrednosti alanin-aminotransferaze, povečane vrednosti bilirubina, sečnine in kreatinina v		

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		in nevtrofilce v	krvi, nenormalne vrednosti kalija v krvi, povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi, povečane vrednosti kloridnih ionov, povečane vrednosti glukoze, povečano število trombocitov, zmanjšan hematokrit, povečane vrednosti bikarbonata, nenormalne vrednosti natrija		
--	--	------------------------	--	--	--

Neželeni učinki, ki so morebiti ali verjetno povezani s preprečevanjem in z zdravljenjem okužbe z bakterijo *Mycobacterium avium complex* in temeljijo na izkušnjah iz kliničnih raziskav in spremljanju v obdobju trženja. Ti neželeni učinki se po vrsti ali pogostnosti razlikujejo od tistih, o katerih so poročali pri uporabi formulacij s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem:

	Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )	Pogosti ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Občasni ( $\geq 1/1.000$ to $< 1/100$ )
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		anoreksija	
<b>Bolezni živčevja</b>		omotica, glavobol, parestezija, disgevizija	hipestezija
<b>Očesne bolezni</b>		okvara vida	
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>		gluhost	okvara sluha, tinitus
<b>Srčne bolezni</b>			palpitacije
<b>Bolezni prebavil</b>	driska, bolečine v trebuhu, navzea, flatulenca, neprijeten občutek v trebuhu, mehko blato		
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			hepatitis
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		izpuščaj, pruritus	Stevens-Johnsonov sindrom,

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

			preobčutljivostna reakcija na svetlobo
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		artralgija	
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		utrujenost	astenija, slabo počutje

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

### Simptomi

Neželeni dogodki, ki se pojavijo po zaužitju odmerkov, večjih od priporočenih, so podobni tistim, ki se pojavijo med jemanjem normalnih odmerkov. Tipični simptomi prevelikega odmerjanja makrolidnih antibiotikov so reverzibilna izguba sluha, huda navzea, bruhanje in driska.

### Ukrepanje

V primeru prevelikega odmerjanja so po potrebi indicirani splošni simptomatski in podporni ukrepi.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, makrolidni antibiotiki, oznaka ATC: J01FA10.

#### Mehanizem delovanja:

Zdravilo Azitromicin Krka je makrolidni antibiotik iz skupine azalidov. Molekula je sintetizirana z vključitvijo dušikovega atoma v laktonski obroč eritromicina A. Mehanizem delovanja azitromicina temelji na zaviranju sinteze bakterijskih beljakovin z vezavo na ribosomsko podenoto 50S in zaviranjem translokacije peptidov.

#### Farmakokinetično (FK)/farmakodinamično (FD) razmerje:

Pri azitromicinu je razmerje AUC/MIC najpomembnejši parameter FK/FD, ki je v najtesnejši zvezi z učinkovitostjo azitromicina.

#### Mehanizem odpornosti:

Odpornost grampozitivnih mikroorganizmov na makrolide običajno vključuje spremembo v mestu vezave protimikrobnega zdravila. Vrsto odpornosti mLSB (glejte spodaj), ki je pri stafilokokih lahko

PI_Text036655_3	- Updated:	Page 12 of 17
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

konstitutivna ali pa jo pri stafilokokih in streptokokih sproži izpostavljenost določenim makrolidom, povzročijo različni pridobljeni geni (iz družine *erm*), ki kodirajo metilaze, ciljno usmerjene v peptidiltransferazni center 23S ribosomske RNA.

Metilacija zavira vezavo protibakterijskih zdravil na ribosom, zato pride do navzkrižne odpornosti na makrolide (vsi makrolidi, kadar je odpornost konstitutivna), linkozamide in streptogramine vrste B, ne pa na streptogramine vrste A. Manj pogosti mehanizmi odpornosti vključujejo razgradnjo protimikrobnega zdravila z inaktivirajočimi encimi, kot so esteraze, in aktivni efluks protimikrobnega zdravila iz bakterije.

Gramnegativni mikroorganizmi so lahko naravno odporni na makrolide, ker makrolidi ne morejo učinkovito prodreti skozi njihovo zunanjo celično membrano. Makrolidi, ki imajo boljše sposobnost penetracije, so lahko učinkoviti proti nekaterim gramnegativnim organizmom.

Gramnegativni organizmi lahko prav tako tvorijo ribosomske metilaze ali encime, ki inaktivirajo makrolide.

#### Mejne vrednosti

Mejne vrednosti občutljivosti na azitromicin za tipične bakterijske patogene:

Evropski odbor za preverjanje občutljivosti na protimikrobna zdravila (EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Patogeni	Mejna vrednost MIK (mg/l)	
	občutljivi (mg/l)	odporni (mg/L)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (skupine A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

#### Občutljivost

Glede na to, da se prevalenca pridobljene odpornosti geografsko in časovno za izbrane vrste lahko spreminja, so lokalne informacije o odpornosti zaželeno, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Treba je poiskati nasvet strokovnjaka, kadar je lokalna prevalenca odpornosti taka, da je uporaba zdravila, vsaj pri nekaterih tipih okužb, vprašljiva.

#### **Razpredelnica občutljivosti**

<b>Običajno občutljive vrste</b>
<b>Aerobni, grampozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Mycobacterium avium</i> <sup>o</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>1</sup>
<b>Aerobni, gramnegativni mikroorganizmi</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>s</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>o</sup>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<b>Drugi mikroorganizmi</b>
<i>Chlamydia pneumoniae</i> <sup>o</sup>
<i>Chlamydia trachomatis</i> <sup>o</sup>
<i>Legionella spp.</i> <sup>o</sup>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>o</sup>

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<b>Vrste, pri katerih lahko pridobljena odpornost predstavlja težavo</b>
<b>Aerobni, grampozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv na meticilin)
<i>Staphylococcus aureus</i> (odporen na meticilin) <sup>+</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<b>Naravno odporni organizmi</b>
<b>Aerobni, gramnegativni mikroorganizmi</b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

<sup>o</sup> V času objave ni trenutnih/aktualnih podatkov. V primarni literaturi, standardnih delih in smernicah zdravljenja je občutljivost predpostavljena.

<sup>1</sup> Odpornost v nekaterih raziskavah  $\geq 10\%$ .

<sup>s</sup> Vrste z naravno srednjo občutljivostjo (če ni prisoten pridobljen mehanizem odpornosti).

<sup>+</sup> Odpornost  $> 50\%$  v vsaj eni regiji EU.

#### Pediatrična populacija

Po oceni študij, izvedenih pri otrocih, uporaba azitromicina ni priporočljiva za zdravljenje malarije, niti kot monoterapija niti v kombinaciji z zdravili na osnovi klorokina ali artemisinina, saj neinferiornost v primerjavi s zdravili proti malariji, priporočenih pri zdravljenju nezapletene malarije ni bila dosežena.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija

Biolška uporabnost po peroralnem dajanju je približno 37 %. Največje koncentracije v plazmi so dosežene od 2 do 3 ure po zaužitju. Srednja največja koncentracija (C<sub>max</sub>) po enkratnem peroralnem odmerku 500 mg je približno 0,4 µg/ml.

#### Porazdelitev

Peroralno uporabljen azitromicin se dobro porazdeli po celem telesu. Farmakokinetične raziskave so pokazale, da so koncentracije azitromicina v tkivih veliko večje kot v plazmi (do 50-krat), kar pomeni, da se zdravilo dobro veže na tkiva. Koncentracije v tarčnih tkivih, npr. pljučih, tonzilah in prostati, presegajo MIK<sub>90</sub> za verjetne patogene po enkratnem odmerku 500 mg.

V raziskavah na živalih so našli velike koncentracije azitromicina v fagocitih. Ugotovili so tudi, da se med aktivno fagocitozo azitromicin izloča v večjih koncentracijah kot iz neaktivnih fagocitov.

Posledično so bile v raziskavah na živalih koncentracije azitromicina v vnetih žariščih velike.

Vezava azitromicina na serumske beljakovine je odvisna od koncentracije in znaša od 12 % pri koncentraciji 0,5 µg/ml do 52 % pri koncentraciji 0,05 µg/ml. Povprečen volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 31,1 l/kg.

#### Biotransformacija in izločanje

Končni razpolovni čas izločanja v plazmi odraža razpolovni čas izločanja iz tkiv in znaša od 2 do 4 dni. Približno 12 % intravensko danega odmerka se izloči nespremenjenega s sečem v naslednjih treh dneh. Zelo velike koncentracije nespremenjenega azitromicina so našli v žolču. V žolču so odkrili tudi deset presnovkov, ki so nastali z N- in O-demetilacijo, hidroksilacijo dezoaminskega in aglikonskega obroča in razgradnjo kladinoznega konjugata. Primerjava rezultatov tekočinske kromatografije in mikrobioloških analiz je pokazala, da presnovki azitromicina niso mikrobiološko aktivni.

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

#### Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov:

##### *Okvara ledvic*

Po enkratnem peroralnem odmerku 1 g azitromicina sta se pri osebah z blago do zmerno okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije 10–80 ml/min) srednja  $C_{max}$  in  $AUC_{0-120}$  v primerjavi z normalnim delovanjem ledvic (hitrost glomerulne filtracije > 80 ml/min) povečali za 5,1 % oziroma 4,2 %. Pri osebah s hudo okvaro ledvic sta se srednja  $C_{max}$  in  $AUC_{0-120}$  povečali za 61 % oziroma za 35 % v primerjavi z normalnim delovanjem ledvic.

##### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni dokazov o pomembnejši spremembi serumske farmakokinetike azitromicina v primerjavi z normalnim delovanjem jeter. Pri teh bolnikih se zdi, da se koncentracija azitromicina v seču poveča, morda zato, da se na ta način nadomesti zmanjšan jetrni očistek.

##### *Starejši*

Farmakokinetika azitromicina pri starejših moških je bila podobna kot pri mladih odraslih. Pri starejših ženskah so opazili povečanje največje plazemske koncentracije (za od 30 do 50 %), vendar pa ni prišlo do pomembnega kopičenja azitromicina.

Pri starejših prostovoljcih (> 65 let) so po 5-dnevem zdravljenju vedno opazili večje (29 %) vrednosti AUC kot pri mlajših prostovoljcih (< 40 let). Vendar se te razlike ne zdijo klinično pomembne; prilagoditev odmerka zato ni potrebna.

##### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetiko so preučevali pri pediatričnih bolnikih, starih od 4 mesece do 15 let, ki so jemali kapsule, granule ali suspenzijo. Pri odmerku 10 mg/kg prvi dan, ki mu je sledil odmerek 5 mg/kg od drugega do petega dne, je bila  $C_{max}$  po treh dneh nekoliko manjša kot pri odraslih, in sicer 224 µg/l pri dojenčkih, malčkih in otrocih, starih od 0,6 do 5 let, in 383 µg/l pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 15 let. Razpolovni čas pri starejših otrocih in mladostnikih, ki je znašal 36 h, je bil v območju pričakovanih vrednosti za odrasle.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V poskusih na živalih je azitromicin v odmerkih, ki so bili do 40-krat večji od terapevtskih, povzročil reverzibilno fosfolipidozo, ki pa praviloma ni imela toksikoloških posledic.

Elektrofiziološke raziskave so pokazale, da azitromicin podaljša QT interval.

##### Kancerogeni potencial:

Ker je zdravilo namenjeno samo za kratkotrajno zdravljenje, dolgotrajnih raziskav na živalih z namenom ugotavljanja kancerogenosti niso izvedli. V drugih raziskavah niso opazili znakov kancerogenega delovanja.

##### Mutageni potencial:

Z uporabo *in vivo* in *in vitro* modelov niso našli nikakršnih dokazov za genetske ali kromosomske mutacije.

##### Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja:

V raziskavah embriotoksičnosti azitromicina pri miših in podganah niso opazili teratogenih učinkov. Pri podganah je azitromicin v odmerkih 100 mg/kg telesne mase na dan in 200 mg/kg telesne mase na dan povzročil blago zapoznelo zakostenevanje pri plodu in pridobivanje na teži breje podganje samice. V peri- in postnatalnih raziskavah pri podganah so po zdravljenju z azitromicinom v odmerku 50 mg/kg na dan in več opazili blago retardacijo.

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460)  
predgelirani škrob (krompirjev škrob)  
natrijev lavrilsulfat  
hipromeloza (E464)  
premreženi natrijev karmelozat (E468)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)  
magnezijev stearat (E470b)

#### Filmska obloga 250 mg tablete

hipromeloza 5 cP (E464)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 400

#### Filmska obloga 500 mg tablete

makrogol in polivinilalkohol, graftkopolimer  
titanov dioksid (E171)  
smukec  
glicerol monokaprilat monokaprinat  
polivinilalkohol

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

5 let

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

#### 250 mg

Pretisni omot (motno bel PVC/PVDC-film, Al-folija): 4 in 6 filmsko obloženih tablet, v škatli.

#### 500 mg

Pretisni omot (motno bel PVC/PVDC-film, Al-folija): 2, 3 in 30 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PI_Text036655_3	- Updated:	Page 16 of 17
-----------------	------------	---------------



1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/14/00246/001-005

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 18. 6. 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 8. 7. 2019

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

30. 8. 2022