

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVIL

### 1. IME ZDRAVILA

Azitromicin Sandoz 500 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

#### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 6,16 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele do skoraj bele, podolgovate filmsko obložene tablete, s približno 18,7 mm dolžine, 8,7 mm širine in 6,45 mm debeline, z globoko črto na eni in z zarezo na drugi strani. Tableto je mogoče razdeliti na dva enaka odmerka.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Uporaba Azitromicin Sandoz tablet je indicirana za zdravljenje naslednjih okužb, ki jih povzročajo mikroorganizmi občutljivi za azitromicin (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 zmerno huda zunaj bolnišnična pljučnica
- okužbe kože in mehkih tkiv
- nezapleten uretritis in cervicitis povzročen s *Chlamydia trachomatis*

Upoštevati je treba uradne smernice o ustrezni uporabi protibakterijskih zdravil.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

*Odrasli*

Pri nezapletenem uretritisu in cervicitisu povzročenu s *Chlamydia trachomatis* je odmerek 1000 mg v enkratnem peroralnem odmerku.

Za vse ostale indikacije je odmerek 1500 mg, ki ga bolniki jemljejo tri dni zapored po 500 mg. Alternativno lahko odmerek 1500 mg bolniki jemljejo pet dni zapored in sicer prvi dan 500 mg enkrat na dan, nato od drugega do petega dne po 250 mg enkrat na dan.

#### *Starejše osebe*

Za starejše osebe se uporablja enak odmerek kot za odrasle bolnike. Ker so starejše osebe lahko bolniki z napredujočimi proaritmičnimi stanji, je pri njih potrebna posebna previdnost zaradi tveganja razvoja srčne aritmije in torsades de pointes (glejte poglavje 4.4).

#### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Azitromicin Sandoz tablete smejo jemati samo otroci, ki tehtajo več kot 45 kg, ko je mogoče uporabiti običajen odmerek za odrasle. Otroci, lažji od 45 kg, lahko uporabljajo druge farmacevtske oblike azitromicina, npr. suspenzija.

#### *Bolniki z ledvično okvaro*

Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro (hitrost glomerularne filtracije 10-80 ml/min) odmerka zdravila ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 4.4).

#### *Bolniki z jetrno okvaro*

Bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka zdravila ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 4.4).

#### Način uporabe

Zdravilo Azitromicin Sandoz se mora dajati kot enkratni dnevni odmerek. Tablete se lahko zaužije s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

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

#### Preobčutljivost

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). Nekatere od teh reakcij pri zdravilu Azitromicin Sandoz so povzročile ponavljajoče se simptome in potrebno je bilo daljše obdobje opazovanja in zdravljenja.

Če se pojavi alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Zdravniki se morajo zavedati, da se ob prekinitvi simptomatskega zdravljenja alergijski simptomi lahko ponovno pojavijo.

### Hepatoksičnost

Ker jetra predstavljajo najpomembnejšo pot eliminacije azitromicina iz telesa, je treba pri bolnikih z znatno boleznijo jeter azitromicin uporabljati previdno. Pri zdravljenju z azitromicinom so poročali o primerih fulminantnega hepatitisa, ki bi lahko imel za posledico smrtno nevarno odpoved delovanja jeter (glejte poglavje 4.8). Nekateri bolniki so že imeli bolezen jeter ali pa so jemali hepatotoksična zdravila.

V primeru pojava znakov in simptomov motenega delovanja jeter, kot je hitro razvijajoča se astenija, povezana z zlatenico, temen seč, nagnjenost h krvavitvam ali jetrna encefalopatija, je potrebno takoj opraviti funkcijske teste/preiskave delovanja jeter. Jemanje azitromicina je potrebno prekiniti, če so okvarjene jetrne funkcije.

Poročali so o primerih nenormalnega delovanja jeter, hepatitisa, holestatske zlatenice, jetrne nekroze in jetrne odpovedi, od katerih so nekateri povzročili smrt. Če se pojavijo znaki in simptomi hepatitisa, nemudoma prekinite zdravljenje z azitromicinom.

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

Po uporabi azitromicina pri novorojenčkih (zdravljenje do starosti 42 dni) so poročali o infantilni hipertrofični pilorični stenozii. Starše in skrbnike je treba obvestiti, da se posvetujejo z zdravnikom, če pride do bruhanja ali razdražljivosti zaradi hranjenja.

### Pseudomembranski kolitis

Pri uporabi makrolidnih antibiotikov so poročali o pseudomembranskem kolitisu. To diagnozo je treba upoštevati pri bolnikih, ki po začetku zdravljenja z azitromicinom dobijo drisko.

### Derivati ergotamina

Pri bolnikih, ki so prejeli derivate ergotamina, je sočasno jemanje nekaterih makrolidnih antibiotikov povzročilo ergotizem. Ni nobenih podatkov glede možnosti medsebojnega delovanja med derivati ergotamina in azitromicinom. Kljub temu pa se zaradi teoretične možnosti pojava ergotizma, azitromicina in derivatov ergot alkaloidov ne sme jemati sočasno (glejte poglavje 4.5).

### Navzkrižna odpornost

Med azitromicinom in drugimi makrolidi (eritromicin, klaritromicin, roksitromicin), linkozamidom in streptograminom B (MLSB fenotip) obstaja navzkrižna odpornost. Sočasna uporaba večih zdravil iz iste ali podobne skupine antibiotikov ni priporočljiva.

### Srčno-žilni dogodki

Podaljšano srčno repolarizacijo in QT interval, ki lahko privedeta do nevarnosti razvoja srčnih aritmij in torsades de pointes, so opazili pri zdravljenju z drugimi makrolidi, vključno z azitromicinom (glejte poglavje 4.8). Ker lahko ta stanja zvečajo tveganje za ventrikularne aritmije (vključno s torsades de pointes) in posledično srčni

zastoj, je treba azitromicin uporabljati previdno pri bolnikih z napredujočimi proaritmičnimi stanji (posebno pri ženskah in starejših bolnikih) ter pri bolnikih:

- s prirojenim ali dokumentiranim podaljšanim QT intervalom.
- ki se trenutno zdravijo z drugimi učinkovinami, za katere je znano, da podaljšujejo QT interval, kot so antiaritmiki razreda IA (kinidin in prokainamid) in razreda III (dofetilid, amiodaron in sotalol), cisaprid in terfenadin; antipsihotiki kot je pimozid; antidepresivi kot je citalopram in fluorokinoloni kot sta moksifloksacin in levofloksacin.
- z elektrolitskimi motnjami, posebno hipokaliemijo in hipomagneziemijo.
- s klinično pomembno bradikardijo, srčno aritmijo ali hudo srčno insuficienco.

V epidemioloških študijah, v katerih so preučevali tveganje neželenih srčno-žilnih izidov z makrolidi, so se pokazali različni rezultati. V nekaterih opazovalnih študijah so ugotovili redko kratkoročno tveganje aritmije, miokardnega infarkta in umrljivosti v povezavi z makrolidi, vključno z azitromicinom. Pri predpisovanju azitromicina je treba ob koristih zdravljenja upoštevati tudi te ugotovitve.

#### Diareja povezana s *Clostridoides difficile*

Pri uporabi skoraj vseh protibakterijskih zdravil, vključno z azitromicinom, so poročali o driski, povezani z bakterijo *Clostridoides difficile* (CDAD), ki se po stopnji izraženosti giblje v območju od blage driske do smrtno nevarnega kolitisa. Zdravljenje s protibakterijskimi zdravili spremeni normalno floro v debelem črevesju, kar ima za posledico razrast *C. difficile*.

*C. difficile* proizvaja toksine A in B, ki prispevajo k razvoju CDAD. Sevi *C. difficile*, ki proizvajajo hipertoksin, povzročajo povečano obolevnost in smrtnost, saj je mogoče, da se te okužbe ne odzivajo na zdravljenje s protimikrobnimi zdravili in bi utegnili biti pri njih potrebna kolektomija. Možnost pojava CDAD obstaja pri vseh bolnikih, pri katerih po jemanju antibiotikov pride do pojava driske. Treba je pridobiti natančno zdravstveno anamnezo, ker so poročali, da je do pojava CDAD prišlo tudi več kot dva meseca po jemanju protimikrobnih zdravil. V primeru pojava CDAD so antiperistaltiki kontraindicirani.

#### Miastenija gravis

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

#### Pediatrična populacija

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

**Preden se predpiše azitromicin je treba upoštevati naslednje:**

#### Resne okužbe

Azitromicin filmsko obložene tablete niso primerne za zdravljenje hudih okužb, pri katerih je hitro potrebno doseči visoko koncentracijo antibiotika v krvi.

Azitromicin ni prva izbira pri empiričnem zdravljenju okužb na področjih, kjer je razširjenost odpornih izolatov 10 % ali več (glejte poglavje 5.1).

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

Tako kot velja za druge makrolide, so za azitromicin v nekaterih Evropskih državah poročali o velikih deležih odpornosti *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) (glejte poglavje 5.1). To je treba upoštevati, kadar se zdravi okužbe, ki jih je povzročil *Streptococcus pneumoniae*.

#### Faringitis / tonzilitis

Azitromicin ni zdravilo prve izbire pri zdravljenju faringitisa in tonzilitisa, ki ga je povzročil *Streptococcus pyogenes*. Za ti obolenji in za preprečevanje akutne revmatične vročice je zdravilo prve izbire penicilin.

#### Sinusitis

Pogosto azitromicin ni zdravilo prve izbire pri zdravljenju sinusitisa.

#### Akutni otitis media

Pogosto azitromicin ni zdravilo prve izbire pri zdravljenju akutega vnetja srednjega ušesa (otitis media).

#### Okužbe kože in mehkih tkiv

Najpogostejši povzročitelj okužb mehkih tkiv, *Staphylococcus aureus*, je pogosto odporen na azitromicin. Zato je predpogoj za zdravljenje okužb mehkih tkiv z azitromicinom izvedba preverjanja 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*.

#### Nevrološke ali psihiatrične bolezni

Azitromicin je treba pazljivo uporabljati pri bolnikih z nevrološkimi ali psihiatričnimi motnjami.

#### Superinfekcija

Tako kot pri vseh antibiotičnih zdravilih se priporoča opazovanje morebitnih znakov superinfekcije, ki jo povzročijo neobčutljivi mikroorganizmi, tudi glivice.

#### Ledvična okvara

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (hitrost glomerularne filtracije (GFR) < 10 ml/min) so opazili 33 % povečanje sistemske izpostavljenosti azitromicinu (glejte poglavje 5.2).

### **Zdravilo Azitromicin Sandoz vsebuje laktozo in natrij**

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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**

##### **Vpliv drugih zdravil na azitromicin:**

###### *Antacidi*

V farmakokinetični raziskavi, v kateri so preučevali učinke sočasne uporabe antacidov in azitromicina, niso opazili vpliva na splošno biološko uporabnost, čeprav so se največje koncentracije v serumu zmanjšale za približno 24 %. Bolniki, ki prejemajo tako azitromicin kot antacide, teh zdravil ne smejo jemati sočasno, ampak v presledku približno 2 ur.

Sočasna uporaba azitromicin zrn s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo in enkratnega 20 ml odmerka ko-magaldroksa (aluminijev hidroksid/magnezijev hidroksid) ni vplivala na stopnjo in obseg absorpcije azitromicina.

###### *Efavirenz*

Sočasna uporaba enkratnega 600 mg odmerka azitromicina in 400 mg efavirena dnevno 7 dni ni povzročila nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

###### *Flukonazol*

Sočasno dajanje enkratnega 1200 mg odmerka azitromicina ni vplivalo na farmakokinetiko enkratnega 800 mg odmerka flukonazola. Celokupno izpostavljanje in razpolovni čas azitromicina sta po sočasnem dajanju flukonazola ostala nespremenjena, so pa opazili klinično nepomembno zmanjšanje  $C_{max}$  (18 %) azitromicina.

###### *Nelfinavir*

Sočasno dajanje azitromicina (1200 mg) in nelfinavira v stanju dinamičnega ravnotežja (750 mg trikrat dnevno) je imelo za posledico povečane koncentracije azitromicina. Opazili niso nobenih klinično pomembnih neželenih učinkov, prilagajanje odmerkov pa ni potrebno.

###### *Rifabutin*

Sočasno jemanje azitromicina in rifabutina ni vplivalo na serumske koncentracije omenjenih učinkovin.

Pri osebah, ki so sočasno prejemale azitromicin in rifabutin, so opazili nevtropenijo. Čeprav je bila nevtropenija povezana z jemanjem rifabutina, pa vzročna povezava s sočasnim jemanjem azitromicina ni bila dokazana (glejte poglavje 4.8).

###### *Terfenadin*

Pri farmakokinetičnih raziskavah niso ugotovili nobenega dokaza o medsebojnem delovanju med azitromicinom in terfenadinom. Poročali so o nekaterih redkih primerih, pri katerih možnosti takega medsebojnega delovanja ni bilo mogoče

popolnoma izključiti; vendar pa ni bilo nobenega specifičnega dokaza za to, da je do takega medsebojnega delovanja prišlo.

#### *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 pri farmakokinetiki azitromicina.

#### **Vpliv azitromicina na druga zdravila:**

*Ergot derivati* Zaradi teoretične možnosti pojava ergotizma sočasno jemanje azitromicina in derivatov ergot alkaloidov ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

#### *Digoksin in kolhicin (substrat P-gp)*

Poročali so, da sočasna uporaba makrolidnih antibiotikov, vključno z azitromicinom, s substrati P-glikoproteina, kot sta digoksin in kolhicin, povzroči zvišanje serumskih ravni substrata P-glikoproteina. Zato je treba pri sočasni uporabi azitromicina in substrata P-gp, kot je digoksin, pomisliti na možnost zvišanja serumskih koncentracij substrata.

#### *Peroralni antikoagulansi kumarinske vrste*

V raziskavi farmakokinetičnih medsebojnih delovanj azitromicin ni vplival na antikoagulantni učinek enkratnega 15-mg odmerka varfarina, ki so ga prejeli zdravi prostovoljci. V obdobju po prihodu zdravila na tržišče so se pojavljala poročila o okrepljenem antikoagulantnem delovanju po sočasnem jemanju azitromicina in peroralnih antikoagulansov kumarinske vrste. Čeprav vzročna zveza ni bila potrjena, pa je treba dobro premisliti o pogostnosti preverjanja protrombinskega časa, kadar se azitromicin uporablja pri bolnikih, ki prejemajo peroralne antikoagulanse kumarinske vrste.

#### *Ciklosporin*

V farmakokinetični raziskavi pri zdravih prostovoljcih, ki so jim tri dni peroralno dajali azitromicin v odmerkih 500 mg/dan, nato pa so jim peroralno dali enkratni odmerek ciklosporina v količini 10 mg/kg, so ugotovili, da sta bili vrednosti  $C_{maks}$  in  $AUC_{0-5}$  pri ciklosporinu pomembno povečani. Zato je potrebna previdnost, preden se sprejme odločitev, da se bosta ti zdravili uporabljali sočasno. V primeru, da je sočasno jemanje teh dveh zdravil potrebno, je treba spremljati koncentracije ciklosporina, odmerek pa ustrezno prilagoditi.

#### *Teofilin*

Ni nobenega dokaza o klinično pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju, kadar se azitromicin in teofilin sočasno dajeta zdravim prostovoljcem. Glede na to, da so poročali o medsebojnih delovanjih drugih makrolidov s teofilinom, je priporočljivo biti pozoren na znake, ki nakazujejo povečanje koncentracij teofilina.

#### *Trimetoprim/Sulfametoksazol*

Sočasno, sedem dni trajajoče dajanje trimetoprima / sulfametoksazola DS (160 mg/800 mg) skupaj s 1200 mg azitromicina sedmi dan ni imelo nobenega pomembnega vpliva na najvišje koncentracije, na celokupno izpostavljenost ali

izločanje s sečem tako trimetoprima kot sulfametoksazola. Serumske koncentracije azitromicina so bile podobne tistim, ki so jih opazili v drugih raziskavah.

#### *Zidovudin*

Enkratni odmerki 1000 mg azitromicina in večkratni odmerki 600 mg ali 1200 mg 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 fosforiliranega zidovudina, klinično aktivnega presnovka, v perifernih mononuklearnih krvnih celicah. Klinični pomen te ugotovitve ni jasen, je pa lahko to koristno za bolnike.

Azitromcin ne interagira v znatnejšem obsegu z jetrnim sistemom citokroma P450. Ni verjetno, da bi pri njem prihajalo do farmakokinetičnih medsebojnih delovanj zdravil, kakršna je mogoče opaziti pri eritromcinu in drugih makrolidih. Azitromicin ne povzroča indukcije jetrnega citokroma P450 ali inaktivacije preko kompleksa citokrom-presnovke.

#### *Astemizol, alfentanil*

Ni nobenih znanih podatkov o medsebojnih delovanjih z astemizolom ali alfentanilom. Zaradi znanega ojačitvenega učinka teh zdravil, kadar se uporabljata sočasno z makrolidnim antibiotikom eritromicinom, je pri sočasni uporabi teh zdravil obenem z azitromicinom priporočljiva previdnost.

#### *Atorvastatin*

Sočasno jemanje atorvastatina (10 mg dnevno) in azitromicina (500 mg dnevno) ni spremenilo plazemskih koncentracij atorvastatina (na osnovi preizkusa z zavrtjem HMG CoA-reduktaze). V obdobju po prihodu zdravila na trg pa so poročali o primerih rbdomiolize pri bolnikih, ki so sočasno prejeli azitromicin in statine.

#### *Karbamazepin*

V raziskavi farmakokinetičnih medsebojnih delovanj, v kateri so sodelovali zdravi prostovoljci, niso opazili nikakršnega pomembnega vpliva na koncentracijo 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 podaljšanje QT intervala, ventrikularno aritmijo in torsades de pointes.

#### *Cetirizin*

Pri zdravih prostovoljcih pet dni trajajoče sočasno jemanje azitromicina skupaj z 20 mg cetirizina v stanju dinamičnega ravnotežja ni imelo za posledico nobenih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj in nobenih pomembnih sprememb v intervalu QT.

#### *Didanozini (Dideoksiinozin)*

Pri šestih preiskovancih, pozitivnih na HIV, ki so dnevno zaužili 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 ravnotežja.



### *Efavirenz*

Sočasno dajanje enkratnega 600 mg odmerka azitromicina in 400 mg efavirenza dnevno v obdobju 7 dni ni imelo za posledico nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

### *Indinavir*

Sočasna uporaba enkratnega 1200 mg odmerka azitromicina ni statistično pomembno vplivala na farmakokinetiko indinavira, ki so ga v odmerku 800 mg dajali trikrat dnevno v časovnem obdobju 5 dni.

### *Metilprednizolon*

V raziskavi farmakokinetičnih medsebojnih delovanj pri zdravih prostovoljcih azitromicin ni imel nikakršnega pomembnega vpliva na farmakokinetiko metilprednizolona.

### *Midazolam*

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

### *Sildenafil*

Pri normalnih, zdravih prostovoljcih moškega spola, ni bilo opaziti nikakršnih dokazov o vplivu azitromicina (500 mg dnevno v časovnem obdobju treh dni) na AUC in  $C_{maks}$  sildenafila ali njegovega najpomembnejšega presnovka v obtoku.

### *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 nobenega pomembnega vpliva na katerokoli izmed farmakokinetičnih spremenljivk pri triazolamu v primerjavi s triazolamom in placebom.

### *Zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT*

Azitromicina se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki podaljšujejo interval QT (glejte poglavje 4.4).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### *Nosečnost*

O uporabi zdravila Azitromicin Sandoz pri nosečnicah ni ustreznih in dobro nadzorovanih študij. V raziskavah škodljivih vplivov na razmnoževanje pri živalih so za azitromicin dokazali, da prehaja preko placent, vendar niso opazili nobenih teratogenih učinkov (glejte poglavje 5.3). Kar zadeva uporabo učinkovine med nosečnostjo varnost azitromicina ni bila potrjena. Zato se zdravilo Azitromicin Sandoz med nosečnostjo lahko uporablja le, če je nedvomno indicirano.

### *Dojenje*

Azitromicin se izloča v materino mleko. Zaradi dolgega razpolovnega časa, je možna akumulacija v materinem mleku. Informacije, dostopne v objavljeni literaturi, kažejo, da pri kratkotrajni uporabi zdravila v mleko ne prehaja klinično pomembna količina učinkovine. Pri dojenih otrocih niso opazili resnih neželenih učinkov azitromicina.

Sprejeti je treba odločitev o prekinitvi dojenja ali pa opustitvi/ne uvedbi zdravljenja z azitromicinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in korist zdravljenja za žensko.

#### Plodnost

V študijah plodnosti, izvedenih na podganah, so po uporabi azitromicina opazili zmanjšano stopnjo nosečnosti. Pomen te ugotovitve za človeka ni znan.

### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni nobenega dokaza, ki bi nakazoval, da bi azitromicin lahko imel kakšen vpliv na bolnikovo sposobnost za vožnjo ali upravljanje s stroji. Okvara vida in zamegljen vid lahko vplivata na bolnikovo sposobnost upravljanja vozil in strojev (glejte poglavje 4.8).

### 4.8 Neželeni učinki

V spodnji razpredelnici so neželeni učinki, ki so jih ugotovili v kliničnih izkušnjah in v preverjanjih po prihodu zdravila na tržišče, navedeni po organskih sistemih in pogostnosti pojavljanja. Neželeni učinki, ki so jih ugotovili po prihodu zdravila na tržišče, so navedeni v poševnem tisku. Pogostnost pojavljanja je definirana ob uporabi naslednjega dogovora:

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 okviru vsake skupine z določeno pogostnostjo pojavljanja so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Neželeni učinki, ki so morebiti ali verjetno povezani z azitromicinom, temeljijo pa na izkušnjah, dobljenih v kliničnih preizkušanjih in preverjanjih po prihodu zdravila na trg:**

| Organski sistem                      | Pogostnost pojavljanja | Neželeni učinki   |
|--------------------------------------|------------------------|---|
| Infekcijske in parazitske bolezni    | Občasno                | kandidoza<br>vaginalna okužba<br>pljučnica<br>glivična okužba<br>bakterijska okužba<br>faringitis<br>gastroenteritis<br>bolezen dihal<br>rinitis<br>ustna kandidoza |
|                                      | Neznana                | pseudomembranski kolitis<br>(glejte poglavje 4.4)   |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | Občasno                | levkopenija<br>nevtropenija<br>eozinofilija   |

| <b>Organski sistem</b>                        | <b>Pogostnost pojavljanja</b> | <b>Neželeni učinki</b>   |
|---|-------------------------------|--|
|   | Neznana                       | trombocitopenija<br>hemolitična anemija  |
| Bolezni imunskega sistema                     | Občasno                       | angioedem<br>preobčutljivost   |
|   | Neznana                       | huda (lahko tudi smrtna)<br>anafilaktična reakcija npr.<br>anafilaktični šok (glejte poglavje 4.4)   |
| Presnovne in prehranske motnje                | Občasno                       | anoreksija   |
| Psihiatrične motnje                           | Občasno                       | živčnost<br>nespečnost   |
|   | Redko                         | vznemirjenost<br>depersonalizacija   |
|   | Neznana                       | agresivnost<br>anksioznost<br>delirij<br>halucinacije  |
| Bolezni živčevja                              | Pogosto                       | glavobol   |
|   | Občasno                       | omotičnost<br>somniačenca<br>disgevizija<br>parestezija  |
|   | Neznana                       | sinkopa, konvulzije<br>hipoestezija<br>psihomotorična<br>hiperaktivnost<br>anozmija<br>agevizija<br>parozmija<br>miastenija gravis (glejte poglavje 4.4).                                      |
| Očesne bolezni                                | Občasno                       | motnje vida  |
|   | Neznana                       | zamegljen vid  |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | Občasno                       | ušesna bolezen<br>vrtoglavica  |
|   | Neznana                       | okvara sluha, vključno z<br>gluhoto in/ali tinitusom   |
| Srčne bolezni                                 | Občasno                       | palpitacije  |
|   | Neznana                       | torsades de pointes (glejte poglavje 4.4)<br>aritmija (glejte poglavje 4.4)<br>vključno z ventrikularno<br>tahikardijo<br>podaljšan interval QT na<br>elektrokardiogramu (glejte poglavje 4.4) |

| <b>Organski sistem</b>                                  | <b>Pogostnost pojavljanja</b> | <b>Neželeni učinki</b>   |
|---|-------------------------------|--|
| Žilne bolezni   | Občasno                       | vročinski oblivi   |
|   | Neznana                       | hipotenzija  |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | Občasno                       | dispneja<br>epistaksa  |
| Bolezni prebavil  | Zelo pogosti                  | driska   |
|   | Pogosti                       | bruhanje<br>bolečine v trebuhu<br>navzea   |
|   | Občasno                       | zaprtje<br>flatulenca<br>dispepsija<br>gastritis<br>disfagija<br>abdominalna distenzija<br>suha usta<br>eruktacija<br>razjede v ustih<br>povečano izločanje slin |
|   | Neznana                       | <i>pankreatitis,</i><br><i>spremenjena barva jezika</i>  |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                   | Občasno                       | hepatitis  |
|   | Redko                         | nenormalno delovanje jeter<br>holestatska zlatenica  |
|   | Neznana                       | odpoved delovanja jeter (ki je imela redko za posledico smrt) (glejte poglavje 4.4)*<br>fulminantni hepatitis<br>hepatična nekroza                               |
| Bolezni kože in podkožja                                | Občasno                       | izpuščaj<br>pruritus<br>urtikarija<br>dermatitis<br>suha koža<br>hiperhidroza  |
|   | Redko                         | fotosenzitivnostna reakcija<br>akutna generalizirana<br>eksantematozna pustuloza (AGEP)<br>DRESS (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi)   |
|   | Neznana                       | Steven-Johnsonov sindrom<br>toksična epidermalna nekroliza<br>multiformni eritem   |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in                   | Občasno                       | osteoartritis<br>mialgija  |

| <b>Organski sistem</b>                          | <b>Pogostnost pojavljanja</b> | <b>Neželeni učinki</b>  |
|---|-------------------------------|---|
| vezivnega tkiva                                 |                               | bolečine v hrbtu<br>bolečine v vratu  |
|   | Neznana                       | artralgija  |
| Bolezni sečil                                   | Občasno                       | disurija<br>bolečine v ledvicah   |
|   | Neznana                       | akutna odpoved delovanja ledvic<br>intersticijski nefritis  |
| Motnje reprodukcije in dojk                     | Občasno                       | metroragija<br>bolezen testisov   |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | Občasno                       | edemi<br>astenija<br>slabo počutje<br>utrujenost<br>edem obraza<br>bolečine v prsnem košu<br>pireksija<br>bolečine<br>periferni edem  |
| Preiskave                                       | Pogosti                       | zmanjšanje števila limfocitov<br>povečanje števila eozinofilcev<br>zmanjšanje koncentracije bikarbonata v krvi<br>povečanje števila bazofilcev<br>povečanje števila monocitov<br>povečanje števila nevtrofilcev   |
|   | Občasno                       | zvišana aspartatna aminotransferaza<br>zvišana alaninska aminotransferaza<br>zvišan bilirubin v krvi<br>zvišana sečnina v krvi<br>zvišan kreatinin v krvi<br>nenormalne koncentracije kalija v krvi<br>zvišana alkalna fosfataza v krvi<br>zvišan klorid<br>zvišana glukoza<br>povečanje števila trombocitov<br>znižan hematokrit<br>zvečanje koncentracije bikarbonata<br>nenormalne koncentracije |

| Organski sistem         | Pogostnost pojavljanja | Neželeni učinki    |
|-------------------------|------------------------|--------------------|
|                         |                        | natrija v krvi     |
| Poškodbe in zastrupitve | Občasno                | zapleti po posegih |

\* redko je imela za posledico smrt

Neželeni učinki, ki so morebiti ali verjetno povezani s profilakso in z zdravljenjem kompleksa *Mycobacterium Avium Complex* in temeljijo na izkušnjah, dobljenih v kliničnih preizkušanjih in spremljanju v obdobju trženja. Ti neželeni učinki se razlikujejo od tistih, o katerih poročajo pri formulacijah s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem, bodisi po naravi bodisi po pogostnosti:

| Organski sistem                                       | Pogostnost   | Neželeni učinki   |
|---|--------------|---|
| Presnovne in prehranske motnje                        | Pogosto      | anoreksija  |
| Bolezni živčevja                                      | Pogosto      | omotičnost<br>glavobol<br>parestezija<br>disgevizija  |
|   | Redko        | hipoestezija  |
| Očesne bolezni  | Pogosto      | motnje vida   |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta         | Pogosto      | gluhota   |
|   | Redko        | okvara sluha<br>tinitus   |
| Srčne bolezni   | Občasno      | palpitacije   |
| Bolezni prebavil                                      | Zelo pogosto | driska<br>bolečine v trebuhu<br>navzea<br>flatulenca<br>neprijeten občutek v trebuhu<br>mehko blato |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                 | Redko        | hepatitis   |
| Bolezni kože in podkožja                              | Pogosto      | izpuščaj<br>pruritus  |
|   | Redko        | Steven-Johnsonov sindrom<br>fotosenzitivnostna reakcija   |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | Pogosto      | artralgija  |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | Pogosto      | utrujenost  |
|   | Redko        | astenija<br>utrujenost  |

#### 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**

Neželeni dogodki, ki se pojavijo po zaužitju odmerkov, večjih od priporočenih, so podobni kot tisti, ki se pojavijo med jemanjem normalnih odmerkov.

##### **Simptomi**

Značilni simptomi prevelikega odmerjanja makrolidnih antibiotikov vključujejo reverzibilno izgubo sluha, močno slabost, bruhanje in drisko.

##### **Zdravljenje**

V primeru prevelikega odmerjanja se v skladu s potrebami uporabi aktivno oglje in splošni simptomatski ter podporni ukrepi.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, makrolidni antibiotiki, azitromicin  
Oznaka ATC: J01FA10

##### Delovanje:

Azitromicin spada med azalide, ki so podskupina makrolidnih antibiotikov. Z vezavo na 50S ribosomsko poudenoto azitromicin preprečuje prenos peptidnih verig z ene strani ribosoma na drugo stran. Posledica tega je, da je v občutljivih organizmih preprečena sinteza beljakovin, ki je odvisna od RNA.

##### Razmerje PK/PD

Pri azitromicinu je AUC/MIC najpomembnejši PK/PD parameter, ki je v najtesnejši zvezi z učinkovitostjo azitromicina.

Po oceni študij izvedenih pri otrocih, uporaba azitromicina za zdravljenje malarije ni priporočljiva niti kot monoterapija, niti v kombinaciji z zdravili na osnovi klorokina ali artemizininina, saj ni bila dokazana neinferiornost v primerjavi z antimalariki, ki se priporočajo pri zdravljenju nezapletene malarije.

##### Mehanizem nastanka odpornosti:

Odpornost na azitromicin je lahko prirojena ali pridobljena. Obstajajo trije glavni mehanizmi nastanka odpornosti pri bakterijah: sprememba ciljnega mesta, sprememba pri prenosu antibiotika in sprememba antibiotika. Popolna navzkrižna odpornost obstaja med *Streptococcus pneumoniae*, beta hemolitičnim streptokokom iz skupine A, *Enterococcus faecalis* in *Staphylococcus aureus*, vključno z na meticilin odpornim *S. aureus* (MRSA) na eritromicin, azitromicin, druge makrolide in linkozamide.

## Mejne vrednosti

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

| Patogeni  | občutljivi (mg/l)          | odporni (mg/l)      |
|---|----------------------------|---------------------|
| <i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>                     | ≤ 1                        | > 2                 |
| <i>Streptococcus</i> spp. (skupine A, B, C, G) <sup>1</sup> | ≤ 0,25                     | > 0,5               |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>                | ≤ 0,25                     | > 0,5               |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                               | Opomba <sup>2</sup> ≤ 0,12 | Opomba <sup>2</sup> |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>                   | ≤ 0,25                     | > 0,5               |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                                | Opomba <sup>3</sup>        | Opomba <sup>3</sup> |

<sup>1</sup>Eritromicin se lahko uporablja za določanje občutljivosti za azitromicin.

<sup>2</sup>Klinični dokazi o učinkovitosti makrolidov pri okužbah dihal *H. influenzae* so si nasprotujoči zaradi visoke stopnje spontanega zdravljenja. Če je treba preskusiti kateri koli makrolid proti tej vrsti, je treba za odkrivanje sevov s pridobljeno odpornostjo uporabiti epidemiološke mejne vrednosti (ECOFF). ECOFF za azitromicin je 4 mg / l.

<sup>3</sup>Azitromicin se vedno uporablja skupaj z drugim učinkovitim sredstvom. Pri testiranju z namenom odkrivanja pridobljenih odpornih mehanizmov je ECOFF 1 mg / l.

## Občutljivost

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

Patogeni mikroorganizmi, pri katerih bi odpornost lahko predstavljala težavo: pogostnost pojavljanja odpornosti je enaka ali večja od 10% v najmanj eni državi Evropske unije.

## Razpredelnica občutljivosti

| Običajno občutljive vrste  |
|--|
| Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi<br><i>Haemophilus influenzae</i> *<br><i>Moraxella catarrhalis</i> *   |
| Drugi mikroorganizmi<br><i>Chlamydophila pneumoniae</i><br><i>Chlamydia trachomatis</i><br><i>Legionella pneumophila</i><br><i>Mycobacterium avium</i><br><i>Mycoplasma pneumoniae</i> * |



| <b>Vrste, pri katerih bi pridobljena odpornost lahko predstavljala težavo</b>   |
|---|
| Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi<br><i>Staphylococcus aureus</i> *<br><i>Streptococcus agalactiae</i><br><i>Streptococcus pneumoniae</i> *<br><i>Streptococcus pyogenes</i> *  |
| Drugi mikroorganizmi<br><i>Ureaplasma urealyticum</i>   |
| <b>Po naravi odporni organizmi</b>  |
| Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi<br><i>Staphylococcus aureus</i> – sevi, odporni na meticilin in eritromicin<br><i>Streptococcus pneumoniae</i> – sevi, odporni na penicilin<br>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi<br><i>Escherichia coli</i><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Klebsiella spp.</i><br>Skupina <i>Bacteroides fragilis</i> |

\* Klinična učinkovitost je dokazana z občutljivimi izoliranimi mikroorganizmi za odobrene klinične indikacije.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorbcija

Biološka uporabnost azitromicina po njegovi peroralni uporabi je približno 37 odstotna. Plazemske koncentracije so največje po dveh do treh urah ( $C_{max}$  po peroralnem zaužitju enkratnega 500 miligramskega odmerka je bila približno 0,4 mg/l).

### Porazdelitev

V študijah kinetičnih lastnosti azitromicina so ugotovili, da so njegove koncentracije v tkivih bistveno večje kot v plazmi (do 50 krat večje od največje plazemske), kar pomeni, da se zdravilo dobro veže na tkiva (porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnotežja je približno 31 l/kg). Koncentracije v tarčnih organih, npr. pljučih, tonzilah in prostati, po zaužitju enkratnega 500 miligramskega odmerka presegajo  $MIC_{90}$  za možne patogene mikroorganizme.

V študijah *in vitro* in *in vivo* se je azitromicin kopičil v fagocitih, sproščanje pa je stimulirala aktivna fagocitoza. V študijah pri živalih je kazalo, da ta proces pripomore h kopičenju azitromicina v tkivih.

Vezava azitromicina na serumske beljakovine je spremenljiva in je odvisna od serumske koncentracije: pri koncentraciji 0,05 mg/l je 50 %, pri koncentraciji 0,5 mg/l pa 12 %.

### Izločanje

Končna plazemska razpolovna doba natančno odseva razpolovno dobo v tkivih, ki znaša dva do štiri dni. Po intravenski uporabi odmerka se ga v nespremenjeni obliki v

treh dneh izloči približno 12 %, večina v prvih 24 urah. Azitromicin se izloči večinoma z žolčem, v glavnem v nespremenjeni obliki.

Identificirani presnovki (nastali z N- in O-demetilacijo, hidroksilacijo dezosamina in aglikonskega obroča ter razcepom kladinoznega konjugata) so mikrobiološko neaktivni.

Po petih dnevih zdravljenja so bile vrednosti AUC pri starejših prostovoljcih (starih več kot 65 let) nekoliko večje (29 %) kot pri mlajših prostovoljcih (starih manj kot 45 let). Razlike niso klinično pomembne, zato prilagajanje odmerka ni priporočeno.

### Farmakokinetika pri posebnih skupinah

#### *Bolniki z ledvično okvaro*

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro (stopnja glomerularne filtracije 10-80 ml/min) sta se po enkratnem odmerku 1 g azitromicina, povprečni  $C_{max}$  in  $AUC_{0-120}$  povečala za 5,1 % in 4,2 % v primerjavi z normalno ledvično funkcijo (stopnja glomerularne filtracije >80 ml/min). Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, sta se  $C_{max}$  in  $AUC_{0-120}$  povečala za 61 % in 33 % v primerjavi z normalno ledvično funkcijo.

#### *Bolniki z jetrno okvaro*

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro ni dokazov o izrazitih spremembah serumske farmakokinetike azitromicina v primerjavi z normalno jetrno funkcijo. Pri teh bolnikih se zdi, da se izločanje azitromicina skozi ledvice poveča, morebiti zato, da se na ta način nadomesti zmanjšano izločanje preko jeter.

#### *Starejši*

Farmakokinetika azitromicina pri starejših moških je bila podobna farmakokinetiki pri mladih odraslih osebah. Pri starejših ženskah pa so opazili zvišanje največjih koncentracij (30 do 50 %), vendar pa ni prišlo do pomembnega kopičenja azitromicina.

#### *Dojenčki, otroci in mladostniki*

Pri otrocih starih 4 mesece do 15 let, ki so jemali kapsule, granule ali suspenzijo, so proučevali farmakokinetiko. Pri odmerjanju 10 mg/kg 1. dan, ki mu je sledil odmerek 5 mg/kg 2. do 5. dan, je bila  $C_{max}$  po 3 dneh rahlo nižja kot pri odraslih in sicer 224 µg/l pri otrocih starih 0,6 do 5 let in 383 µg/l pri starih 6-15 let. Razpolovni čas je bil 36 ur, kar je v območju pričakovanih vrednosti za odrasle.

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

V študijah pri živalih, ki so dobivale odmerke zdravila 40-krat večje od tistih, ki se uporabljajo v klinični praksi, je azitromicin povzročil reverzibilno fosfolipidozo, na splošno brez vidnih toksikoloških posledic. Dokazov, da je to pomembno za normalno uporabo azitromicina pri ljudeh, ni.

#### *Karcinogeni potencial:*

Za ugotavljanje karcinogenosti niso bile izvedene dolgotrajne študije pri živalih.

#### *Mutagenost:*

Azitromicin ni pokazal mutagenega potenciala pri običajnih laboratorijskih testih: limfomski test pri miših, limfocitni klastogeni test pri ljudeh, klastogeni test kostnega mozga pri miših.

*Reproduktivna toksičnost:*

V študijah embriotoksičnosti na živalih niso ugotovili teratogenih učinkov pri miših in podganah. Pri podganah je azitromicin v odmerkih 100 do 200 mg/kg telesne teže/dan povzročil blago zapoznelo zakostenevanje pri plodu in pridobivanje na teži breje podganje samice. Pri peri-/postnatalnih študijah pri podganah so po zdravljenju z odmerkom azitromicina 50 mg/kg/dan ali višjim, opazili blage retardacije.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Jedro:

mikrokristalna celuloza  
predgelirani koruzni škrob  
natrijev karboksimetilškrob  
koloidni brezvodni silicijev dioksid  
natrijev lavrilsulfat  
magnezijev stearat

Obloga:

hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
laktoza monohidrat  
Makrogol 4000

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Tablete so pakirane v PVC/PVDC/Al pretisne omote in vstavljene v škatlo.

Velikosti pakiranj:

2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 in 100 filmsko obloženih tablet

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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Avstrija

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

H/08/00248/007-014

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

Datum prve odobritve: 15.12.2008  
Datum zadnjega podaljšanja: 09.08.2010

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE ZDRAVILA**

07.06.2021