

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Azitromycin Sandoz 250 mg potahované tablety

Azitromycin Sandoz 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg azithromycinu (jako dihydrát azithromycinu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 3,08 mg laktózy (jako monohydrát).

Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg azithromycinu (jako dihydrát azithromycinu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 6,16 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

250 mg potahované tablety:

Bílé až téměř bílé oválné potahované tablety, přibližně o délce 14,0 mm, šířce 7,0 mm a tloušťce 4,55 mm, hladké na obou stranách.

500 mg potahované tablety:

Bílé až téměř bílé oválné potahované tablety, přibližně o délce 18,7 mm, šířce 8,7 mm a tloušťce 6,45 mm, s hlubokou půlicí rýhou na jedné straně a rýhou na druhé straně. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Azitromycin Sandoz je indikován k léčbě následujících infekcí vyvolaných mikroorganismy citlivými na azithromycin (viz body 4.4 a 5.1):

- akutní bakteriální sinusitida (adekvátně diagnostikovaná),
- akutní bakteriální otitis media (adekvátně diagnostikované),
- faryngitida, tonzilitida,
- akutní zhoršení chronické bronchitidy (adekvátně diagnostikované),
- mírně až středně závažná komunitní pneumonie,
- infekce kůže a měkkých tkání,
- nekomplikované uretritidy a cervicitidy vyvolané *Chlamydia trachomatis*.

Je nutno brát v úvahu oficiální doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Při léčbě nekomplikované uretritidy a cervicitidy vyvolané *Chlamydia trachomatis* se podává 1000 mg v jedné perorální dávce.

V jiných indikacích se používá celková dávka 1500 mg, která se podává rozdělená po 500 mg denně po dobu tří po sobě následujících dnů. Alternativně lze podávat stejnou celkovou dávku (1500 mg) rozdělenou do pěti dnů, kdy se první den podá dávka 500 mg a druhý až pátý den se podávají dávky 250 mg.

Starší pacienti

U starších pacientů se používá stejná dávka, jako u dospělých. Jelikož starší pacienti mohou být pacienti s trvalými proarytmickými stavy, s ohledem na riziko vzniku srdeční arytmie a torsade de pointes se doporučuje zvláštní opatrnost (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Tablety přípravku Azitromycin Sandoz lze podávat pouze dětem s tělesnou hmotností nad 45 kg, u nichž se používá normální dávka pro dospělé. Dětem s hmotností nižší než 45 kg lze podávat jiné lékové formy azithromycinu, např. suspenze. Přípravek Azitromycin Sandoz ve formě suspenze není v ČR registrován, na trhu jsou k dispozici jiné přípravky s obsahem azithromycinu v této lékové formě.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 10 - 80 ml/min) není nutná žádná úprava dávky (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky (viz bod 4.4).

Způsob podání

Přípravek Azitromycin Sandoz se má podávat v jedné denní dávce. Tablety lze užívat s jídlem.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, erythromycin, jiná makrolidová nebo ketolidová antibiotika, laktózu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Stejně jako u erythromycinu a jiných makrolidů byly hlášeny vzácné závažné alergické reakce, včetně angioneurotického edému a anafylaxe (vzácně fatální), dermatologické reakce, včetně akutní generalizované exantematózní pustulózy, Stevensova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy (vzácně fatální) a lékové reakce s eosinofilií a systémovými příznaky. Některé z těchto reakcí na azithromycin vedly k opakujícímu se výskytu symptomů a vyžadovaly delší dobu pozorování a léčbu.

Pokud dojde k alergické reakci, podávání léčivého přípravku je třeba přerušit a zahájit odpovídající léčbu. Lékaři si mají být vědomi toho, že po přerušení symptomatické léčby může dojít k opětovnému výskytu alergických příznaků.

Hepatotoxicita

Jelikož hlavním místem eliminace azithromycinu jsou játra, musí se azithromycin používat u pacientů s výraznou poruchou funkce jater opatrně. U azithromycinu byly hlášeny případy fulminantní hepatitidy potenciálně vedoucí k život ohrožujícímu selhání jater (viz bod 4.8). Někteří pacienti mohli již dříve trpět onemocněním jater nebo mohli užívat jiné hepatotoxické léčivé přípravky.

V případech, kdy se objevují příznaky a projevy dysfunkce jater, jako je rychle se rozvíjející astenie doprovázená žloutenkou, tmavou močí, sklonem ke krvácení nebo hepatální encefalopatií, mají být okamžitě provedeny testy/vyšetření jaterních funkcí. Pokud se objeví jaterní dysfunkce, podávání azithromycinu má být ukončeno.

Hlášena byla abnormální funkce jater, hepatitida, cholestatická žloutenka, jaterní nekróza a selhání jater, některé případy skončily fatálně. Pokud se vyskytnou známky a symptomy hepatitidy, je nutné okamžitě přerušit užívání azithromycinu.

Infantilní hypertrofická pylorická stenóza (IHPS)

Při užívání azithromycinu u novorozenců (léčba až do 42 dnů života) byla hlášena infantilní hypertrofická pylorická stenóza (IHPS). Rodiče a pečovatelé mají být informováni, aby kontaktovali lékaře, pokud se při krmení vyskytne zvracení nebo podrážděnost.

Pseudomembranózní kolitida

Při užívání makrolidových antibiotik byla hlášena pseudomembranózní kolitida. S touto diagnózou se má proto počítat u pacientů, kteří mají po začátku léčby azithromycinem průjem.

Ergotové deriváty

U pacientů, kterým se podávají deriváty ergotaminu, byl při současném podávání některých makrolidových antibiotik vyvolán ergotismus. Ohledně možnosti interakce mezi deriváty ergotaminu a azithromycinem nejsou k dispozici žádné údaje. Nicméně kvůli teoretické možnosti vzniku ergotismu se azithromycin a ergotové deriváty nesmějí podávat současně (viz bod 4.5).

Zkřížená rezistence

Mezi azithromycinem a jinými makrolidy (erythromycin, klarithromycin, roxithromycin), linkosamidy a streptograminem B (MLSB fenotyp) existuje zkřížená rezistence. Současné užívání několika léčivých přípravků ze stejné nebo příbuzné skupiny antibiotik se nedoporučuje.

Kardiovaskulární příhody

Při léčbě jinými makrolidy, včetně azithromycinu, bylo pozorováno prodloužení srdeční repolarizace a intervalu QT, což vede k riziku vzniku srdeční arytmie a torsade de pointes (viz bod 4.8). Jelikož následující situace mohou vést ke zvýšenému riziku komorových arytmií (včetně torsade de pointes), což může vést k srdeční zástavě, musí se azithromycin používat s opatrností u pacientů s trvajícím proarytmickým stavem (zvláště u žen a starších pacientů), jako jsou pacienti:

- s vrozeným nebo s doloženým získaným prodloužením intervalu QT.
- současně léčení jinými léčivými látkami, o nichž je známo, že prodlužují interval QT, jako jsou antiarytmika třídy IA (chinidin a prokainamid) a třídy III (dofetilid, amiodaron a sotalol), hydroxychlorochin, cisaprid a terfenadin; antipsychotika, jako je pimozid; antidepresiva, jako je citalopram; a fluorované chinolony, jako je moxifloxacin a levofloxacin.
- s poruchami elektrolytové rovnováhy, zejména v případech hypokalemie a hypomagnezemie.
- s klinicky relevantní bradykardií, srdeční arytmií nebo závažnou srdeční nedostatečností.

Epidemiologické studie zkoumající riziko nežádoucích kardiovaskulárních dopadů při užívání makrolidů poskytují variabilní výsledky. Z některých observačních studií však vyplývá vzácné

krátkodobé riziko arytmie, infarktu myokardu a kardiovaskulární mortality spojené s makrolidy, včetně azithromycinu. Tato zjištění je třeba vzít při předepisování azithromycinu v úvahu stejně jako jeho léčebné přínosy.

Průjem vyvolaný *Clostridioides difficile*

Při používání téměř všech antibakteriálních látek, včetně azithromycinu, byl hlášen průjem vyvolaný *Clostridioides difficile* (CDAD), jehož závažnost se může pohybovat od mírného průjmu po smrtelnou kolitidu. Léčba antibakteriálními látkami narušuje normální flóru tlustého střeva, což vede k přerůstání *C. difficile*.

C. difficile vytváří toxiny A a B, které přispívají ke vzniku průjmu vyvolaného *C. difficile*. Kmeny *C. difficile* vytvářející hypertoxin způsobují zvýšenou morbiditu a mortalitu, protože tyto infekce mohou být refrakterní vůči antimikrobiální léčbě a mohou vyžadovat kolektomii. Průjem vyvolaný *C. difficile* musí být zvážen u všech pacientů s průjmem po používání antibiotik. Je potřeba pečlivě odebrat anamnézu, protože výskyt průjmu vyvolaného *C. difficile* byl hlášen i po více než 2 měsících po podání antibakteriálních látek. V případě vzniku průjmu vyvolaného *C. difficile* jsou antiperistaltika kontraindikována.

Myasthenia gravis

U pacientů léčených azithromycinem byly hlášeny exacerbace symptomů myasthenia gravis a nový nástup myasthenického syndromu (viz bod 4.8).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost při prevenci nebo léčbě infekcí vyvolaných *Mycobacterium avium complex* u dětí nebyla stanovena.

Před předepsáním azithromycinu je nutno zvážit následující:

Závažné infekce

Azithromycin ve formě potahovaných tablet není vhodný k léčbě závažných infekcí, kdy je potřeba rychle dosáhnout vysokých koncentrací antibiotika v krvi.

Azithromycin není první volbou pro empirickou léčbu infekcí v místech, kde převažují rezistentní izoláty v 10 % a více (viz bod 5.1).

V oblastech s vysokou incidencí rezistence vůči erythromycinu A je zvláště důležité vzít v potaz charakter vývoje citlivosti vůči azithromycinu a dalším antibiotikům.

Jako u všech makrolidů, byly v některých evropských zemích u azithromycinu hlášeny vysoké míry rezistence *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) (viz bod 5.1). To je nutno při léčení infekcí způsobených *Streptococcus pneumoniae* vzít v úvahu.

Faryngitida/tonzilitida

Azithromycin není lékem první volby k léčbě faryngitidy a tonzilitidy způsobené *Streptococcus pyogenes*. K tomu a k profylaxi akutní revmatické horečky je lékem první volby penicilin.

Sinusitida

Azithromycin není obvykle lékem první volby k léčbě sinusitidy.

Akutní otitis media

Azithromycin není obvykle lékem první volby k léčbě akutní otitis media.

Infekce kůže a měkkých tkání

Hlavní původce infekcí měkkých tkání, *Staphylococcus aureus*, je mnohdy na azithromycin rezistentní. Proto je testování citlivosti předpokladem pro léčbu infekcí měkkých tkání azithromycinem.

Infikované popáleniny

Azithromycin není k léčbě infikovaných popálenin indikován.

Pohlavně přenosné nemoci

V případě pohlavně přenosných nemocí je nutno vyloučit současnou infekci způsobenou *T. pallidum*.

Neurologické nebo psychiatrické choroby

Azithromycin je nutno u pacientů s neurologickými nebo psychiatrickými poruchami používat opatrně.

Superinfekce

Jako u každého antibiotického přípravku se doporučuje sledování příznaků superinfekce necitlivými organismy, včetně plísň.

Porucha funkce ledvin

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin ($GFR < 10$ ml/min) bylo pozorováno 33% zvýšení systémové expozice (viz bod 5.2).

Azithromycin Sandoz obsahuje laktózu a sodík

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Působení ostatních léčivých přípravků na azithromycin:

Antacida

Ve farmakokinetické studii hodnotící vliv současného podávání antacid a azithromycinu nebyl pozorován žádný vliv na celkovou biologickou dostupnost, i když maximální sérové koncentrace se snížily o přibližně 24 %. U pacientů léčených jak azithromycinem, tak antacidy se tyto léčivé přípravky nesmějí užívat současně, ale s odstupem kolem 2 hodin.

Současné podávání azithromycinu ve formě granulí s prodlouženým uvolňováním pro perorální suspenzi s jednorázovou dávkou 20 ml komagaldroxu (hydroxid hlinitý a hydroxid hořečnatý) nemělo vliv na rychlost a rozsah absorpce azithromycinu.

Cetirizin

Současné podávání azithromycinu a 20 mg cetirizinu v 5denním režimu u zdravých dobrovolníků v ustáleném stavu nevedlo k žádné farmakokinetické interakci ani k významným změnám intervalu QT.

Didanosin (dideoxyinosin)

Současné podávání denní dávky 1 200 mg azithromycinu s 400 mg didanosinu 6 HIV pozitivním subjektům nemělo ve srovnání s placebem účinek na farmakokinetiku didanosinu v ustáleném stavu.

Digoxin a kolchicin (substráty P-gp)

Bylo hlášeno, že současné podávání makrolidových antibiotik, včetně azithromycinu, se substráty P-glykoproteinu, jako například digoxinem a kolchicinem, má za následek zvýšení sérových hladin substrátu P-glykoproteinu. Proto, pokud jsou azithromycin a substráty P-gp, jako například digoxin, podávány současně, má být zvážena možnost zvýšení sérových koncentrací substrátu.

Námelové alkaloidy (ergotové deriváty)

Kvůli teoretické možnosti ergotismu není doporučováno současné podávání azithromycinu a námelových alkaloidů (viz bod 4.4).

Zidovudin

Jednorázové dávky 1 000 mg azithromycinu nebo opakované dávky 1 200 mg nebo 600 mg azithromycinu měly malý vliv na plazmatickou farmakokinetiku nebo urinární exkreci zidovudinu nebo jeho glukuronidového metabolitu. Podávání azithromycinu ale zvyšuje koncentrace fosforylovaného zidovudinu, klinicky aktivního metabolitu, v mononukleárních buňkách periferní krve. Klinický význam těchto nálezů je nejasný, ale může být přínosem pro pacienty.

Azithromycin výrazně neinteraguje se systémem jaterního cytochromu P450. Předpokládá se, že u azithromycinu neprobíhají farmakokinetické lékové interakce, které byly pozorovány u erythromycinu a jiných makrolidů. Indukce nebo inaktivace jaterního cytochromu P450 prostřednictvím komplexu metabolitů cytochromu se u azithromycinu nevyskytuje.

Byly provedeny farmakokinetické studie mezi azithromycinem a následujícími léky, o kterých je známo, že podléhají významnému metabolismu zprostředkovanému cytochromem P450.

Astemizol, alfentanil

Nejsou k dispozici žádné údaje o interakcích s astemizolem nebo alfentanilem. Při současném podávání těchto přípravků s azithromycinem se doporučuje opatrnost z důvodu známého zesílení jejich účinků při současném podávání s makrolidovým antibiotikem erythromycinem.

Atorvastatin

Současné podávání atorvastatinu (10 mg denně) a azithromycinu (500 mg denně) nezpůsobilo změnu koncentrací atorvastatinu v plazmě (na základě analýzy inhibice HMG CoA-reduktázy). Nicméně z postmarketingového sledování u pacientů, kterým byl podáván azithromycin spolu se statiny, byly hlášeny případy rhabdomyolýzy.

Karbamazepin

Ve farmakokinetické interakční studii na zdravých dobrovolnících nebyl pozorován významný účinek na plazmatické hladiny karbamazepinu ani jeho aktivního metabolitu u pacientů současně užívajících azithromycin.

Cisaprid

Cisaprid je metabolizován v játrech enzymem CYP3A4. Protože makrolidy inhibují tento enzym, současné podávání cisapridu může způsobit zvýšení prodloužení QT intervalu, ventrikulární arytmie a torsade de pointes.

Cimetidin

Ve farmakokinetické studii zkoumající účinky jednorázové dávky cimetidinu podané 2 hodiny před azithromycinem na farmakokinetiku azithromycinu nebyly pozorovány žádné změny farmakokinetiky azithromycinu.

Perorální antikoagulancia kumarinového typu

Ve farmakokinetické interakční studii nezměnil azithromycin antikoagulační účinek jednorázové dávky 15 mg warfarinu podané zdravým dobrovolníkům. V období po uvedení přípravku na trh byla hlášena zesílená antikoagulace následně po současném podání azithromycinu a perorálních antikoagulancií kumarinového typu. Ačkoli nebyla prokázána kauzalita, má se dbát na frekvenci

sledování protrombinového času, užívají-li azithromycin pacienti, jimž jsou současně podávána perorální antikoagulancia kumarinového typu.

Cyklosporin

Ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky, jimž byla podávána perorální dávka azithromycinu 500 mg denně po dobu 3 dnů a následně jim byla podána jednorázová perorální dávka cyklosporinu 10 mg/kg, bylo zjištěno, že výsledné hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{0-5} cyklosporinu byly významně zvýšeny. Při zvažování současného podávání těchto léků se tedy má postupovat opatrně. Je-li současné podávání těchto léků nezbytné, je třeba sledovat hladiny cyklosporinu a odpovídajícím způsobem upravit dávku.

Efavirenz

Současné podávání 600 mg azithromycinu v jednorázové dávce a 400 mg efavirenzu denně po dobu 7 dnů nevedlo k žádným klinicky významným farmakokinetickým interakcím.

Flukonazol

Současné podávání jednorázové 1200 mg dávky azithromycinu neměnilo farmakokinetiku jednorázové dávky 800 mg flukonazolu. Celková expozice a biologický poločas azithromycinu zůstaly současným podáváním flukonazolu nezměněny, byl však pozorován klinicky nevýznamný pokles $C_{\max}$ azithromycinu (18 %).

Indinavir

Současné podání jednorázové dávky 1 200 mg azithromycinu nemělo statisticky významný účinek na farmakokinetiku indinaviru podávaného v dávce 800 mg třikrát denně po dobu 5 dnů.

Methylprednisolon

Ve farmakokinetické interakční studii na zdravých dobrovolnících neměl azithromycin žádný významný účinek na farmakokinetiku methylprednisolonu.

Midazolam

U zdravých dobrovolníků nemělo současné podávání dávky 500 mg azithromycinu denně po dobu 3 dnů za následek klinicky významné změny farmakokinetiky a farmakodynamiky jednorázové dávky 15 mg midazolamu.

Nelfinavir

Současné podání azithromycinu (1 200 mg) a rovnovážné dávky nelfinaviru (750 mg 3 x denně) vedlo ke zvýšení koncentrací azithromycinu. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné nežádoucí účinky a dávku není třeba upravovat.

Rifabutin

Současné podávání azithromycinu a rifabutinu nemělo vliv na sérové koncentrace žádné z léčivých látek.

U subjektů léčených současně azithromycinem a rifabutinem byla pozorována neutropenie. I když byla neutropenie spojována s rifabutinem, nebyla příčinná souvislost s kombinací s azithromycinem stanovena (viz bod 4.8).

Sildenafil

U normálních zdravých dobrovolníků mužského pohlaví nebyl prokázán účinek azithromycinu (500 mg denně po dobu 3 dnů) na AUC a $C_{\max}$ sildenafilu ani jeho hlavního cirkulujícího metabolitu.

Terfenadin

Ve farmakokinetické studii nebyly hlášeny žádné důkazy interakcí mezi azithromycinem a terfenadinem. Existují vzácné případy, kdy možnost takových interakcí nebylo možno úplně vyloučit; nebyl zde však žádný specifický důkaz, že k takové interakci došlo.

Theofylin

Neexistuje důkaz klinicky významné farmakokinetické interakce při současném podání azithromycinu a theofylinu zdravým dobrovolníkům. Vzhledem k tomu, že byly hlášeny interakce jiných makrolidů s theofylinem, doporučuje se věnovat pozornost známkám naznačujícím zvýšení hladin theofylinu.

Triazolam

U 14 zdravých dobrovolníků nemělo současné podávání 500 mg azithromycinu 1. den a 250 mg 2. den s dávkou 0,125 mg triazolamu 2. den významný účinek na žádné farmakokinetické parametry triazolamu ve srovnání s triazolamem a placebem.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Současné podávání trimethoprimu/sulfamethoxazolu DS (160 mg/800 mg) po dobu 7 dnů a 1 200 mg azithromycinu 7. den nemělo významný účinek na maximální koncentrace, celkovou expozici ani urinární exkreci, jak trimethoprimu, tak sulfamethoxazolu. Sérové koncentrace azithromycinu byly podobné sérovým koncentracím pozorovaným v jiných studiích.

Hydroxychlorochin

Azithromycin má být používán s opatrností u pacientů užívajících léky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval s potenciálem vyvolat srdeční arytmii, např. hydroxychlorochin.

Léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodlužují interval QT

Azithromycin nemá být podáván současně s jinými léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval (viz bod 4.4).

Inhibitory proteázy

Dosud nejsou dostupné žádné údaje o možné interakci s inhibitory proteázy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ve studiích reprodukční toxicity na zvířatech bylo prokázáno, že azithromycin prostupuje placentou, nicméně teratogenní účinky nebyly pozorovány (viz bod 5.3).

Existuje velké množství dat z observačních studií provedených v několika zemích o expozici azithromycinu během těhotenství ve srovnání s užíváním jiných antibiotik nebo žádných antibiotik ve stejném období. Zatímco většina studií nenaznačuje souvislost s nežádoucími účinky na plod, jako jsou závažné vrozené malformace nebo kardiovaskulární malformace, existuje omezený epidemiologický důkaz zvýšeného rizika potratu po expozici azithromycinu v časném těhotenství. Azithromycin smí být během těhotenství podáván pouze v případě, že je to klinicky indikováno a předpokládá se, že prospěšnost léčby převáží nad jakýmkoli malým nárůstem rizik, která mohou existovat.

Kojení

Azithromycin se vylučuje do mateřského mléka. Díky dlouhému poločasu je možná akumulace v mléce. Informace získané z publikované literatury ukazují, že při krátkodobém užívání se klinicky relevantní množství v mléce nevyskytuje. U kojených dětí nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky azithromycinu.

Při rozhodování, zda kojení přerušit nebo přerušit a znovu začít s léčbou azithromycinem či ne, se má zohlednit benefit kojení pro dítě a benefit léčby pro matku.

Fertilita

Ve studiích fertility provedených na potkanech byla po podávání azithromycinu zaznamenána snížená míra zabřeznutí. Relevance tohoto zjištění pro lidi není známa.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neexistují žádné důkazy naznačující, že by azithromycin mohl mít vliv na pacientovu schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při vykonávání těchto činností je třeba vzít v úvahu výskyt nežádoucích účinků, jako je závrať, poškození zraku a rozmazané vidění (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Níže uvedená tabulka obsahuje nežádoucí účinky zjištěné během používání v klinických hodnoceních a po uvedení přípravku na trh, seřazené podle třídy orgánových systémů a četnosti. Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení na trh jsou uvedeny kurzívou. Seskupení dle četnosti je definováno pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny dle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky případně nebo pravděpodobně související s azithromycinem založené na zkušenostech v klinických hodnoceních a po uvedení přípravku na trh.

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Méně časté	Kandidóza Orální kandidóza Vaginální infekce Pneumonie Mykotická infekce Bakteriální infekce Faryngitida Gastroenteritida Respirační porucha Rinitida
	Není známo	Pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4)
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Leukopenie Neutropenie Eosinofilie
	Není známo	Trombocytopenie Hemolytická anémie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Angioedém Hypersenzitivita
	Není známo	Závažná (částečně fatální) anafylaktická reakce, např. anafylaktický šok (viz bod 4.4)
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Anorexie
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Nervozita Insomnie
	Vzácné	Agitovanost Podrážděnost
	Není známo	Agresivita Úzkost Delirium Halucinace
Poruchy nervového systému	Časté	Závrať Bolest hlavy Somnolence Dysgeuzie Parestezie
	Méně časté	Hypestezie
	Není známo	Synkopa

		Křeč Psychomotorická hyperaktivita Anosmie Ztráta chuti (ageuzie) Parosmie Myasthenia gravis (viz bod 4.4).
Poruchy oka	Časté	Postižení zraku
	Není známo	Rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Hluchota
	Méně časté	Poruchy ucha Vertigo Postižení sluchu včetně hluchoty a/nebo tinnitu
Srdeční poruchy	Méně časté	Palpitace
	Není známo	Torsade de pointes (viz bod 4.4) Arytmie (viz bod 4.4), včetně komorové tachykardie Prodloužení QT na elektrokardiogramu (viz bod 4.4)
Cévní poruchy	Méně časté	Návaly horka
	Není známo	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Dyspnoe Epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem Bolest břicha Nauzea Flatulence
	Časté	Zvracení Dyspepsie
	Méně časté	Zácpa Gastritida Dysfagie Břišní distenze Sucho v ústech Říhání Vředy v ústech Nadměrná sekrece slin
	Není známo	Pankreatitida Změna zbarvení jazyka Změna zbarvení zubů
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Abnormální jaterní funkce Hepatitida
	Vzácné	Cholestatická žloutenka
	Není známo	Selhání jater (které vzácně vedlo k úmrtí) (viz bod 4.4) Fulminantní hepatitida Nekróza jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Kožní vyrážka Pruritus
	Méně časté	Kopřivka Dermatitida Suchá kůže Hyperhidróza Stevensův-Johnsonův syndrom

		Fotosenzitivní reakce
	Vzácné	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) Syndrom DRESS (léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky)
	Není známo	Toxická epidermální nekrolýza Erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Artralgie
	Méně časté	Osteoartritida Myalgie Bolest zad Bolest šije
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Dysurie Bolest ledvin
	Není známo	Akutní selhání ledvin Nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Metroragie Porucha varlat
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
	Méně časté	Edém Astenie Malátnost Otok obličeje Bolest na hrudi Pyrexie Bolest Periferní edém
Vyšetření	Časté	Snížení počtu lymfocytů Zvýšení počtu eosinofilů Snížení hladiny hydrogenuhličitanu v krvi Zvýšení počtu basofilů Zvýšení počtu monocytů Zvýšení počtu neutrofilů
	Méně časté	Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi Zvýšení hladiny močoviny v krvi Zvýšení hladiny kreatininu v krvi Abnormální hladiny draslíku v krvi Zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi Zvýšení hladiny chloridů Zvýšení hladiny glukózy Zvýšení počtu krevních destiček Snížení hematokritu Zvýšení hladiny hydrogenuhličitanu Abnormální hladiny sodíku
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté	Komplikace po zákroku

Nežádoucí účinky případně nebo pravděpodobně související s profylaxí a léčbou infekcí vyvolaných *Mycobacterium Avium* Komplex založené na zkušenostech z klinických hodnocení a poregistračního sledování. Tyto nežádoucí účinky se liší od nežádoucích účinků hlášených u formulací s okamžitým uvolňováním nebo s prodlouženým uvolňováním, ať už jde o typ nebo četnost:

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Anorexie
Poruchy nervového systému	Časté	Závrať Bolest hlavy Parestezie Poruchy chuti (dysgeuzie)
	Méně časté	Hypestezie
Poruchy oka	Časté	Postižení zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Hluchota
	Méně časté	Postižení sluchu Tinitus
Srdeční poruchy	Méně časté	Palpitace
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem Bolest břicha Nauzea Flatulence Břišní diskomfort Řídká stolice
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka Pruritus
	Méně časté	Stevensův-Johnsonův syndrom Fotosenzitivní reakce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
	Méně časté	Astenie Malátnost

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Nežádoucí účinky při vyšších dávkách, než doporučených byly podobné nežádoucím účinkům pozorovaným při normálních dávkách.

Symptomy

Typickými příznaky předávkování makrolidovými antibiotiky jsou reverzibilní ztráta sluchu, závažná nauzea, zvracení a průjem.

Léčba

V případě předávkování je indikováno užití živočišného uhlí a obecná symptomatická léčba a podpurná opatření podle potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Obecné vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální látky pro systémové užití; makrolidy; azithromycin, ATC kód: J01FA10

Mechanismus účinku

Azithromycin je azalid, což je podtřída makrolidových antibiotik. Vazbou na ribozomální podjednotku 50S azithromycin brání translokaci peptidových řetězců z jedné strany ribozomu na druhou. Důsledkem je blokáda syntézy proteinů závislé na RNA u citlivých organismů.

Elektrofyzilogické vlastnosti srdce

V randomizovaném, placebem kontrolovaném hodnocení s paralelním uspořádáním na 116 zdravých subjektech, kteří dostávali samotný chlorochin (1 000 mg) nebo chlorochin v kombinaci s azithromycinem (500 mg, 1 000 mg a 1 500 mg jednou denně), bylo studováno prodloužení QTc intervalu. Při současném podávání s azithromycinem bylo prodloužení QTc intervalu závislé na dávce a koncentraci. Ve srovnání se samotným chlorochinem při současném podávání 500 mg, 1 000 mg a 1 500 mg azithromycinu byly maximální průměrné nárůsty (95% horní hranice intervalu spolehlivosti) QTcF 5 (resp. 10) ms, 7 (resp. 12) ms a 9 (resp. 14) ms, v uvedeném pořadí.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

U azithromycinu je hlavním parametrem farmakokinetického/farmakodynamického vztahu poměr AUC/MIC, který nejlépe koreluje s účinností azithromycinu.

Mechanismus rezistence

Dva nejčastější mechanismy rezistence na makrolidová antibiotika včetně azithromycinu jsou změna cílového místa (nejčastěji metylací 23S rRNA) a aktivní eflux. Výskyt těchto mechanismů rezistence se liší druh od druhu, a v rámci jednoho druhu se četnost výskytu rezistence liší v závislosti na geografické lokalitě.

Nejdůležitější modifikací ribozomů, která určuje sníženou vazbu makrolidů, je posttranskripční (N₆)-dimethylace adeninu v pozici nukleotidu A2058 (číselný systém *Escherichia coli*) na 23S rRNA, a to methylázami kódovanými geny *erm* (erythromycin ribosome methylase). Ribozomální modifikace často způsobují zkříženou rezistenci (fenotyp MLS_B) na další skupiny antibiotik, jejichž ribozomální vazebná místa se překrývají s vazebnými místy makrolidů: linkosamidy (včetně klindamycinu) a streptograminy B (včetně na příklad chinupristinové složky chinupristinu/dalfopristinu). Různé geny *erm* jsou přítomny u různých druhů bakterií, zejména u streptokoků a stafylokoků. Citlivost na makrolidy může být rovněž ovlivněna méně často se vyskytujícími mutacemi na nukleotidech A2058 a A2059 a na některých dalších pozicích 23S rRNA nebo ve velkých podjednotkách ribozomálních proteinů L4 a L22.

Efluxní pumpy se vyskytují u mnoha druhů bakterií, včetně gramnegativních, jako je *Haemophilus influenzae* (kde mohou způsobit vyšší minimální inhibiční koncentrace (MIC)), a stafylokoků.

U streptokoků a enterokoků je efluxní pumpa, která rozpozná 14členné a 15členné makrolidy (které zahrnují erythromycin a azithromycin), kódovaná geny *mef* (A).

Hraniční hodnoty

Hraniční hodnoty testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) azithromycinu:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Antibakteriální spektrum:

Azithromycin vykazuje zkříženou rezistenci s grampozitivními izoláty rezistentními na erythromycin. Jak bylo diskutováno výše, několik ribozomálních modifikací určuje zkříženou rezistenci s dalšími skupinami antibiotik, jejichž ribozomální vazebná místa se překrývají s vazebnými místy makrolidů: linkosamidy (včetně klindamycinu) a streptograminy B (včetně například chinupristinové složky chinupristinu/dalfopristinu). Snížení citlivosti na makrolidy bylo v průběhu času zaznamenáno u *Streptococcus pneumoniae* a *Staphylococcus aureus* a bylo také pozorováno u viridujících streptokoků a *Streptococcus agalactiae*.

Citlivost komplexu *Mycobacterium avium*:

Metody stanovení citlivosti a diagnostické postupy, které jsou v současnosti dostupné *in vitro* ke stanovení MRC organismů komplexu *Mycobacterium avium* (MAC), nebyly obecně přijaty a validovány.

Dosud nebyly stanoveny hraniční hodnoty, které by ukázaly, že klinicky izolované kmeny *M. avium* nebo *M. intracellulare* jsou citlivé na azithromycin.

Citlivost

Prevalence získané rezistence se může u vybraných druhů lišit geograficky a může se měnit v závislosti na době, a proto je třeba mít k dispozici místní informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. Pokud je místní výskyt rezistence takový, že použití azithromycinu je alespoň u některých typů infekcí sporné, je třeba poradit se s odborníkem.

Patogeny, u kterých může být rezistence problémem: prevalence rezistence je alespoň v jedné zemi Evropské unie rovná nebo větší než 10 %.

Tabulka citlivosti

Běžně citlivé druhy
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
Další mikroorganismy
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Další mikroorganismy
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Přirozeně rezistentní organismy
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Staphylococcus aureus</i> – methicilin rezistentní a erythromycin rezistentní kmeny
<i>Streptococcus pneumoniae</i> – penicilin rezistentní kmeny
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
<i>Escherichia coli</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
Anaerobní gramnegativní mikroorganismy

* Klinická účinnost je pro schválené klinické indikace prokázána izolací citlivých organismů.

Údaje z klinických hodnocení:

U pacientů užívajících azithromycin v placebem kontrolované studii byla jednorozční kumulativní incidence diseminovaného onemocnění způsobeného MAC 8,24 % ve srovnání s 20,22 % u pacientů užívajících placebo.

U skupiny pacientů s počtem CD4 < 10/mm³ lze zvážít kombinovanou terapii s jiným vhodným přípravkem, protože přínosy kombinace převažují nad potenciálními nevýhodami.

Ve srovnávací studii bylo pozorováno nižší riziko rozvoje bakteriémie způsobené MAC u pacientů léčených azithromycinem než u pacientů léčených rifabutinem. U pacientů léčených kombinací azithromycinu a rifabutinu byla o třetinu nižší pravděpodobnost vzniku bakteriémie způsobené MAC než u pacientů léčených jedním z těchto přípravků.

Jednorozční kumulativní incidence diseminovaného onemocnění způsobeného MAC byla 7,62 % u azithromycinu, 15,25 % u rifabutinu a 2,75 % u kombinované terapie azithromycinem a rifabutinem. U pacientů, kteří dostávali kombinovanou léčbu, ale byly vyšší počty případů přerušení léčby kvůli horší toleranci.

Studie profylaxe proti infekcím vyvolaným MAC ukázaly, že díky léčbě azithromycinem se také snížil výskyt dalších bakteriálních infekcí.

V klinických hodnoceních porovnávajících dvě dávky u streptokokové faryngitidy u dětí (jedna dávka 10 mg/kg nebo 20 mg/kg po dobu 3 dnů) byla účinnost podobná, ale eradikace bakterií byla vyšší při dávce 20 mg/kg/den.

Pediatrická populace

Po zhodnocení studií provedených u dětí se použití azithromycinu k léčbě malárie nedoporučuje, a to ani jako monoterapie, ani v kombinaci s chlorochinem nebo léky na bázi artemisininu, protože nebyla prokázána non-inferiorita vůči antimalarikům doporučeným při léčbě nekomplikované malárie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Biologická dostupnost azithromycinu po perorálním podání je přibližně 37 %. Maximální plasmatické hladiny je dosaženo za 2 až 3 hodiny ($C_{\max}$ po jednorázové perorální dávce 500 mg je přibližně 0,4 mg/l).

Distribuce

Azithromycin je distribuován do celého těla. Kinetické studie prokázaly výrazně vyšší hladiny azithromycinu v tkáních než v plasmě (až 50krát vyšší než maximální koncentrace v plasmě), což ukazuje, že léčivá látka se silně váže ve tkáních (distribuční objem je v rovnovážném stavu přibližně 31 l/kg). Průměrná maximální pozorovaná hladina v séru ($C_{\max}$) po jednorázové dávce 500 mg je přibližně 0,4 mg/ml 2-3 hodiny po podání. Při doporučeném dávkování nedochází k akumulaci v séru. K akumulaci dochází ve tkáních, kde jsou hladiny mnohem vyšší než v séru. Tři dny po podání 500 mg v jednorázové dávce nebo v rozdělených dávkách byly zjištěny koncentrace v plicích, prostatě, mandlích a v séru 1,3–4,8 mg/g, 0,6–2,3 mg/g, 2,0–2,8 mg/g a 0–0,3 mg/ml, v uvedeném pořadí.

Průměrné maximální koncentrace naměřené v periferních leukocytech, kde byla infekce vyvolaná MAC aktivní, byly 140 µg/ml. Koncentrace zůstala nad 32 µg/ml po dobu přibližně 60 hodin po jednorázovém perorálním podání 1 200 mg.

Tyto koncentrace jsou vyšší než mrc_{90} nejběžnějších patogenů.

V experimentálních studiích *in vitro* a *in vivo* bylo prokázáno, že azithromycin se hromadí ve fagocytech a jeho uvolňování je stimulováno aktivní fagocytózou. Podle studií na zvířatech se zdá, že tento proces přispívá k hromadění azithromycinu v tkáni.

Vazba azithromycinu na proteiny v séru je variabilní a v závislosti na koncentracích v séru se pohybuje od 52 % při koncentraci 0,005 mg/l do 18 % při koncentraci 0,5 mg/l.

Eliminace

Plasmatický poločas eliminace jasně odráží poločas vyloučení azithromycinu z tkání, který je 2 až 4 dny. Asi 12 % nitrožilně podané dávky se vyloučí v nezměněné formě během 3 dnů; většina tohoto množství během prvních 24 hodin. Hlavní cestou vylučování azithromycinu je vylučování do žluči, především v nezměněné formě.

Identifikované metabolity (vytvářené N- a O-demetylací, hydroxylací desosaminu a aglykonových kruhů a rozštěpením kladinosového konjugátu) jsou mikrobiologicky inaktivní.

Po pětidenní léčbě byla u starších dobrovolníků (starších než 65 let) pozorována mírně vyšší hodnota AUC (o 29 %) než u mladých dobrovolníků (mladších než 45 let). Tyto rozdíly však nejsou považovány za klinicky významné, proto se nedoporučuje úprava dávkování.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Renální insuficience

Po podání jednorázové perorální dávky 1 g azithromycinu vzrostla u osob s mírnou až středně těžkou poruchou ledvin (GFR 10-80 ml/min) průměrná $C_{\max}$ o 5,1 % a AUC_{0-120} o 4,2 % ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin (GFR > 80 ml/min). U osob s těžkou poruchou ledvin vzrostla průměrná $C_{\max}$ o 61 % a AUC_{0-120} o 35 % ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin.

Jaterní insuficience

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jater neexistují žádné důkazy o významných změnách sérové farmakokinetiky azithromycinu ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater. U těchto pacientů se zdá, že dochází ke zvýšení vylučování azithromycinu v moči, snad jako kompenzace snížené jaterní clearance.

Starší pacienti

Farmakokinetika azithromycinu u starších mužů je podobná jako u dospělých mladších jedinců; u starších žen nedochází k významnému hromadění, ačkoli byly zaznamenány vyšší maximální koncentrace (zvýšené o 30 až 50 %).

Novorozenci, kojenci, děti a dospívající

Farmakokinetika byla studována u dětí ve věku 4 měsíce až 15 let, které užívaly kapsle, granule nebo suspenzi. Při dávce 10 mg/kg podané první den, po které následovalo podání dávek 5 mg/kg 2. až 5. den, je u dětí ve věku 0,6 až 5 let dosažená hodnota $C_{\max}$ 224 µg/l o něco nižší než u dospělých a u dětí ve věku 6 až 15 let dosahuje hodnota $C_{\max}$ 383 µg/l. Hodnota $t_{1/2}$ 36 hodin u starších dětí se pohybuje v očekávaném rozpětí pro dospělé.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích na zvířatech, kterým byly podávány vysoké dávky, vyvolávající koncentrace léku čtyřicetinasobně vyšší, než jaké se předpokládají v klinické praxi, způsoboval azithromycin reverzibilní fosfolipidózu, většinou bez zřejmých toxikologických následků. Neexistují důkazy, že by tento účinek měl význam pro normální používání azithromycinu u lidí.

Kancerogenní potenciál:

Nebyly provedeny dlouhodobé studie na zvířatech, které by hodnotily kancerogenní potenciál.

Mutagenní potenciál:

Ve standardních laboratorních testech: zkouška na myším lymfomu, zkouška na lidském lymfocytárním klastogenu a zkouška na myším kostním dřevěném klastogenu se u azithromycinu neprokázal žádný mutagenní potenciál.

Reprodukční toxicita:

Ve studiích embryotoxicity na myších a potkanech nebyl pozorován teratogenní účinek. U potkanů vedl azithromycin v dávkách 100 a 200 mg/kg tělesné hmotnosti denně k mírné retardaci osifikace u plodu a ke zvýšení hmotnosti březí samice. V perinatálních a postnatálních studiích u potkanů byla pozorována mírná retardace po podání dávek azithromycinu 50 mg/kg/den a vyšších.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza
Předbobtnalý škrob
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Natrium-lauryl-sulfát
Magnesium-stearát

Potah tablety:

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)
Monohydrát laktózy
Makrogol 4000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety jsou zabaleny v PVC/PVDC/Al blistrech a vloženy do papírové krabičky.

Velikosti balení:

250mg potahované tablety:

4, 6, 12, 24, 50 a 100 potahovaných tablet

500mg potahované tablety:

2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 a 100 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Azitromycin Sandoz 250 mg: 15/290/06-C
Azitromycin Sandoz 500 mg: 15/291/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 8. 2006
Datum posledního prodloužení registrace: 9. 8. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 12. 2024