

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Azyter 15 mg/g kapi za oko, otopina u jednodoznom spremniku

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram otopine sadrži 15 mg azitromicin dihidrata, što odgovara 14,3 mg azitromicina. Jedan jednodozni spremnik s 250 mg otopine sadrži 3,75 mg azitromicin dihidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina u jednodoznom spremniku.  
Bistra, bezbojna do blago žuta, uljna tekućina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Azyter 15 mg/g kapi za oko, otopina u jednodoznom spremniku indicirane su za lokalno antibakterijsko kurativno liječenje konjunktivitisa uzrokovanog osjetljivim sojevima (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.):

- purulentni bakterijski konjunktivitis u djece (od rođenja do 17 godina starosti) i odraslih,
- trahomski konjunktivitis, uzrokovan sa *Chlamydia trachomatis*, u djece (od rođenja do 17 godina starosti) i odraslih (vidjeti dio 4.4. "Primjena u novorođenčadi").

Treba se pridržavati službenih smjernica za odgovarajuću uporabu antibiotika.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasli*

Kapnite jednu kap u konjunktivalnu vrećicu dva puta na dan, ujutro i navečer, tijekom tri dana.

Nije potrebno produljenje liječenja iznad tri dana.

Za uspjeh liječenja važno je slijediti propisani režim doziranja.

##### *Stariji bolesnici*

Prilagodba doze nije potrebna.

##### *Pedijatrijska populacija*

Prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

##### Način primjene

Okularna primjena.

Bolesnike je potrebno savjetovati:

- da prije i nakon ukapavanja temeljito operu ruke,
- da ne dotiču oči ili očne kapke s vrhom kapaljke jednodoznog spremnika,
- da nakon uporabe jednodozni spremnik uklone i ne čuvaju ga za kasniju uporabu.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na azitromicin, neki drugi makrolid ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Otopina kapi za oko ne smije se injicirati ili progutati.

Otopina kapi za oko ne smije se upotrijebiti za periokularno ili intraokularno injiciranje.

U slučaju alergijske reakcije, liječenje se mora prekinuti.

Bolesnicima je potrebno reći da nastavak ukapavanja otopine kapi za oko nakon završetka trodnevnog liječenja nije potreban, čak i ako su i nakon isteka tri dana prisutni znakovi bakterijskog konjunktivitisa.

Ublažavanje simptoma obično nastupa u roku 3 dana. Ako nakon 3 dana nema znakova poboljšanja, treba još jedanput provjeriti dijagnozu.

Bolesnici s bakterijskim konjunktivitisom ne smiju nositi kontaktne leće.

Pri sistemskoj primjeni azitromicina zabilježeni su slučajevi fulminantnog hepatitisa potencijalno dovodeći do po život opasnog zatajenja jetre. U oftalmološkoj uporabi ovaj rizik nije relevantan jer je sistemska izloženost djelatnoj tvari zanemariva (vidjeti dio 5.2.).

#### Preosjetljivost

Kao s eritromicinom i drugim makrolidima, prijavljene su rijetke ozbiljne alergijske reakcije, uključujući angioneurotski edem i anafilaksiju (rijetko sa smrtnim ishodom), dermatološke reakcije uključujući akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) (rijetko sa smrtnim ishodom) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Neke od ovih reakcija na azitromicin su rezultirale rekurentnim simptomima te su zahtijevale dulje razdoblje promatranja i liječenja.

Ako se pojavi alergijska reakcija, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka i uvesti odgovarajuću terapiju. Liječnici bi trebali biti svjesni da se simptomi alergije mogu ponovno pojaviti nakon prekida simptomatske terapije.

#### Pedijatrijska populacija

U djece mlađe od jedne godine nisu provedena usporedna ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti s lijekom Azyter 15 mg/g kapi za oko vezano uz liječenje trahomskog konjunktivitisa. Međutim, obzirom na kliničko iskustvo u liječenju trahomskog konjunktivitisa u djece starije od jedne godine i iskustvo s lijekom Azyter u liječenju purulentnog bakterijskog konjunktivitisa u novorođenčadi, nema poznatih sigurnosnih pitanja ili razlika u procesu bolesti, koji bi zahtijevali isključenje iz uporabe u djece mlađe od jedne godine u ovoj indikaciji.

#### Primjena u novorođenčadi

Na temelju međunarodnog dogovora o bolestima koje uključuju oči i genitalni trakt i koje se mogu prenijeti na novorođenčad, ne-trahomski konjunktivitis kojeg uzrokuje *Chlamydia trachomatis* i konjunktivitis kojeg uzrokuje *Neisseria gonorrhoeae* zahtijevaju sistemsko liječenje.

U novorođenčadi i djece mlađe od 3 mjeseca konjunktivitis može biti popraćen sustavnom infekcijom (kao što su upala pluća ili bakterijemija) uzrokovanom s *Chlamydia trachomatis*. U slučaju sumnje, potrebno je sistemsko liječenje.

Ovaj lijek nije namijenjen za profilaktičko liječenje bakterijskog konjunktivitisa u novorođenčadi.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

S lijekom Azyter nisu provedena posebna ispitivanja interakcija.

S obzirom na odsutnost mjerljivih koncentracija azitromicina u plazmi pri primjeni lijeka Azyter ukapavanjem u oko (vidjeti dio 5.2.), pri uporabi otopine kapi za oko ne očekuju se interakcije s drugim lijekovima opisane pri peroralnoj uporabi azitromicina.

U slučaju istodobnog liječenja s nekom drugom otopinom kapi za oko, između ukapavanja jedne i druge otopine mora biti 15 minutni razmak. Azyter je potrebno ukapati posljednji.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Ne očekuje se učinak na trudnoću jer je sistemsko izlaganje azitromicinu zanemarivo. Azyter se može koristiti tijekom trudnoće.

##### Dojenje

Ograničeni podaci ukazuju da se azitromicin izlučuje u majčino mlijeko, ali, s obzirom na nisku dozu i nisku sistemsku raspoloživost, doze koje primi novorođenče su zanemarive. Stoga je moguće dojenje tijekom liječenja.

##### Plodnost

Podaci na životinjama ne ukazuju na učinak liječenja azitromicinom na mušku i žensku plodnost. Nema podataka za ljude. Međutim, ne očekuje se učinak na plodnost jer je sistemsko izlaganje azitromicinu zanemarivo.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedena. Nakon ukapavanja može nastupiti prolazna zamagljenost vida. U tom slučaju, bolesnika je potrebno savjetovati da ne upravlja vozilima ili strojevima, dok se opet ne uspostavi normalan vid.

#### **4.8. Nuspojave**

U kliničkim ispitivanjima otopine kapi za oko Azyter i prema podacima o sigurnosti dobivenim nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su sljedeći znakovi i simptomi, povezani s liječenjem:

Poremećaji imunološkog sustava

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )  
Angioedem\*, preosjetljivost.

Poremećaji oka

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )  
Nelagoda u oku (svrbež, osjećaj peckanja, žarenje) nakon ukapavanja.

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

Zamagljen vid, osjećaj slijepljenog oka, osjećaj stranog tijela nakon ukapavanja.

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

Konjunktivitis\*, alergijski konjunktivitis\*, keratitis\*, ekcem očnih kapaka\*, edem očnog kapka\*, alergija oka\*, hiperemija konjunktive, pojačano suženje nakon ukapavanja, eritem očnog kapka.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ )

Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Toksična epidermalna nekroliza\*\*, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima\*\*, Stevens-Johnsonov sindrom\*\*, ekfolijativni dermatitis\*\*

\* nuspojava nije zabilježena u kliničkim studijama s lijekom Azyter. Uključivanje nuspojave temelji se na podacima dobivenim nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost je određena na temelju izračuna  $3/x$ , gdje  $x$  predstavlja ukupnu veličinu uzorka sumiranu iz svih relevantnih kliničkih ispitivanja i studija, odnosno  $3/879$ , rezultirajući kao "manje često".

\*\* na temelju ekstrapolacije sistemske izloženosti

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima, sigurnosni profil je bio sličan onom u odraslih. Nove nuspojave nisu bile zabilježene. Sigurnosni profili u različitim pedijatrijskim podskupinama također su bili slični (vidjeti dio 5.1.).

### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9. Predoziranje**

Ukupna količina azitromicina u jednodoznom spremniku, koji sadrži dovoljnu količinu za liječenje oba oka, je premala da bi nakon nenamjerne intravenske ili oralne uporabe mogla prouzročiti nuspojave.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: oftalmologici, antiinfektivi, antibiotici, ATK oznaka: S01AA26.

Mehanizam djelovanja

Azitromicin je makrolidni antibiotik druge generacije koji pripada skupini azalida. Inhibira sintezu bakterijskih proteina vezanjem na ribosomsku podjedinicu 50S i sprječavanjem translokacije peptida.

### Mehanizam rezistencije

Općenito, rezistencija različitih bakterijskih vrsta na makrolide događa se putem tri mehanizma povezana s promjenom ciljnog mjesta, modifikacijom antibiotika ili promjenom u antibiotskom transportu (efluks). U bakterija su opisani različiti sustavi efluks pumpi. Važan efluks sustav u streptokoka omogućuju *mef* geni koji uzrokuju rezistenciju ograničenu na makrolide (fenotip M). Ciljanu modifikaciju kontroliraju metilaze, kodirane *erm* genima (fenotip MLS<sub>B</sub>) i uzrokuju križnu rezistenciju na više skupina antibiotika (vidjeti dolje).

Potpuna križna rezistencija postoji između eritromicina, azitromicina, drugih makrolida i linkozamida i streptogramina B za *Streptococcus pneumoniae*, beta-hemolitičke streptokoke skupine A, *Enterococcus* spp. i *Staphylococcus aureus*, uključujući meticilin rezistentni *S. aureus* (MRSA).

Konstitutivne mutirane sojeve, kod kojih je moguće inducirati rezistenciju s *erm*(A) ili *erm*(C) genima, moguće je selekcionirati *in vitro* kod niskih frekvencija  $\sim 10^{-7}$  cfu u prisutnosti azitromicina.

### Granične koncentracije

Popis mikroorganizama, naveden u nastavku, izabran je u skladu s indikacijama (vidjeti dio 4.1.). Upozoravamo, da granične koncentracije i spektar aktivnosti *in vitro*, koji su navedeni u nastavku, vrijede za sistemsku uporabu. Te granične koncentracije ne mogu se primijeniti za topikalnu okularnu uporabu lijeka zbog lokalnih koncentracija, koje lijek doseže, i lokalnih fizikalno-kemijskih uvjeta, koji mogu utjecati na cjelokupnu aktivnost lijeka na mjestu primjene.

U skladu s EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) za azitromicin su definirane sljedeće granične koncentracije:

- *Haemophilus influenzae*: S  $\leq$  0,12 mg/l i R > 4 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*: S  $\leq$  0,5 mg/l i R > 0,5 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: S  $\leq$  0,25 mg/l i R > 0,5 mg/l
- *Staphylococcus* spp\*: S  $\leq$  1,0 mg/l i R > 2,0 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae*: S  $\leq$  0,25 mg/l i R > 0,5 mg/l
- *Streptococcus A, B, C, G*: S  $\leq$  0,25 mg/l i R > 0,5 mg/l

\*spp uključuje sve vrste roda

Za druge vrste EUCAST dopušta korištenje eritromicina za određivanje osjetljivosti navedenih bakterija na azitromicin.

Prevalencija stečene rezistencije odabranih vrsta može se razlikovati geografski i tijekom vremena te su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, posebice kod liječenja teških infekcija. Potrebno je zatražiti savjet stručnjaka kad je lokalna prevalencija rezistencije takva da je upitna korist lijeka u najmanje nekih vrsta infekcija.

**Tablica: Antimikrobni spektar azitromicina za bakterijske vrste relevantne za indikacije**

<b>Uobičajeno osjetljive vrste</b>
<b>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</b>
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>I</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>S</sup>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> <sup>S</sup>
<b>Ostali mikroorganizmi</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i> *
<b>Vrste, čija stečena rezistencija može biti problem</b>
<b>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin rezistentan i meticilin osjetljiv)
<i>Staphylococcus</i> , koagulaza negativan (meticilin rezistentan i meticilin osjetljiv)

<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococci viridans</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus</i> skupina G
<b>Prirodno rezistentni organizmi</b>
<b>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Enterococcus faecium</i>
<b>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>

\* Kliničku učinkovitost dokazuju osjetljivi izolirani organizmi kod odobrenih indikacija.

§ Prirodna srednja osjetljivost

<sup>1</sup> Konjunktivitis kojeg uzrokuje *Neisseria gonorrhoeae* zahtijeva sistemsko liječenje (vidjeti dio 4.4.).

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

- Trahomijski konjunktivitis koji uzrokuje *Chlamydia trachomatis*. Azyter je ocjenjivan u dvomjesečnoj randomiziranoj, dvostruko maskiranoj studiji, u kojoj se uspoređivao Azyter s jednokratnom oralnom dozom azitromicina za liječenje trahoma u 670 djece (starosti 1-10 godina). Primarna varijabla djelotvornosti bilo je kliničko izlječenje 60. dana, t.j. ocjena TF0 (pojednostavljena ocjenjivačka ljestvica WHO). Šezdesetog dana stopa kliničkog izlječenja s lijekom Azyter ukapanim dvaput na dan tijekom 3 dana (96,3%), nije bila inferiorna izlječenju s peroralnim azitromicinom (96,6%).

U multicentričnoj, otvorenoj, jednoskupinskoj ("single-arm") studiji faze IV u masivnom kurativnom i profilaktičkom liječenju trahoma u ukupnoj populaciji (od rođenja) u sjevernom okrugu Kameruna (112.000 ispitanika) ocjenjivana je klinička djelotvornost lijeka Azyter (ukapan dva puta na dan tijekom tri dana). Ispitanici su bili liječeni tri godine. Primarni ishod djelotvornosti je bila prevalencija aktivnog trahoma, tj. trahomske folikularne upale ili trahomske intenzivne upale (TF+TI0 ili TF+TI+). Za analizu, klinička procjena trahoma je izvedena svake godine na uzorku od 2.400 djece u dobi od  $\geq 1$  i  $< 10$  godina odabrane metodom slučajnog klaster uzorka. Prevalencija aktivnog trahoma (TF+TI0 ili TF+TI+) bila je 31,1% za godinu 0 (prije liječenja s lijekom Azyter), a smanjila se na 6,3% u 1. godini, na 3,1% u 2. godini i 3,1% u 3. godini.

U cijeloj populaciji, nije bilo ozbiljnog štetnog događaja povezanog s ispitivanim lijekom.

- Purulentni bakterijski konjunktivitis. Azyter je ocjenjivan u randomiziranoj, za istražitelja maskiranoj studiji, u kojoj se uspoređivao Azyter, ukapan dva puta na dan tijekom 3 dana, s 0,3 postotnim kapima za oko tobramicina, ukapanim svaka dva sata tijekom 2 dana, nakon toga četiri puta na dan tijekom 5 dana, za liječenje purulentnog bakterijskog konjunktivitisa u 1043 bolesnika (skupina ITT), uključujući 109-ero djece starosti do 11 godina, od kojih je bilo 5 novorođenčadi (0 do 27 dana) i 38 dojenčadi i male djece (starih 28 dana do 23 mjeseca). U skupini po protokolu (PP) (n = 471) nije bilo novorođenčadi nego samo 16-ero dojenčadi i male djece. Klinička studija provedena je u različitim područjima Europe, sjeverne Afrike i Indije. Primarna varijabla djelotvornosti u skupini PP bilo je kliničko izlječenje 9. dana, definirana s ocjenom 0 za bulbarnu hiperemiju konjunktive kao i za gnojni iscjedak. Devetog dana stopa kliničkog izlječenja s lijekom Azyter (87,8%) nije bila inferiorna u usporedbi s tobramicinom (89,4%). Stopa mikrobiološkog izlječenja s lijekom Azyter bila je usporediva s onom kod tobramicina.

### Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost lijeka Azyter u pedijatrijskih bolesnika  $\leq 18$  godina bila je dokazana u randomiziranoj, za istražitelja maskiranoj usporednoj studiji s tobramicinom u 282 u analizu uključena bolesnika s purulentnim bakterijskim konjunktivitisom (uključujući 148 bolesnika u podskupini 0 dana - < 24 mjeseca). Bolesnici su primali ili Azyter, ukapan dva puta na dan, tijekom 3 dana ili tobramicin 0,3% kapi za oko, ukapane svaka dva sata, tijekom 2 dana i zatim četiri puta na dan, tijekom 5 dana. Primarni ishod djelotvornosti je bilo kliničko izlječenje zahvaćenijeg oka na dan 3 u bolesnika s pozitivnim bakterijskim kulturama na dan 0. Kliničko izlječenje zahvaćenijeg oka na dan 3 je bilo značajno superiornije s lijekom Azyter (47%) nego s tobramicinom (28%). Na dan 7 89% bolesnika liječenih lijekom Azyter bilo je izliječeno, u usporedbi sa 78% s tobramicinom. U danu 7 nisu pronađene statističke razlike među liječenim skupinama u ozdravljenju bakterijske upale.

U tom velikom ispitivanju u pedijatrijskoj populaciji, bolesnici u svim dobnim skupinama su lijek Azyter (ukapan dva puta na dan, tijekom tri dana) dobro podnosili. Događaji zapaženi u pedijatrijskih ispitanika bili su podskupina onih prethodno zapaženih u odraslih; u pedijatrijskih ispitanika nisu nađeni novi štetni događaji. Nadalje, nisu bili vidljivi o dobi ovisni klinički problemi. I roditelji i djeca su cijevali kratko trajanje liječenja s 1,5% azitromicinom, mali broj potrebnih ukapavanja i jednostavnost primjene kapi u djece.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Azitromicin nije nađen u krvi bolesnika s bakterijskim konjunktivitisom nakon ukapavanja lijeka Azyter u preporučenoj dozi (granica detekcije: 0,0002  $\mu\text{g/ml}$  plazme).

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetička ispitivanja provedena su samo u odraslih.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U životinja je azitromicin uzrokovao reverzibilnu fosfolipidozu. Taj učinak je zapažen nakon peroralnih izloženosti koje su bile oko 300 puta veća od maksimalne izloženosti u ljudi nakon okularne uporabe, što ukazuje na mali značaj za kliničku uporabu.

Elektrofiziološka istraživanja su pokazala da azitromicin produžuje QT interval.

### *Kancerogeni potencijal*

Dugoročne studije na životinjama za ocjenu kancerogenog potencijala nisu provedene.

### *Mutageni potencijal*

U eksperimentalnim modelima *in vivo* i *in vitro* nisu nađeni dokazi potencijala za genetske i kromosomske mutacije.

### *Reproduktivna toksičnost*

Nakon peroralnog davanja azitromicina u studijama embriotoksičnosti na štakorima nisu opaženi teratogeni učinci. U štakora je doza azitromicina od 100 i 200 mg/kg tjelesne težine/dan dovela do blagih retardacija fetalne osifikacije i povećanja tjelesne težine majke. Kod perinatalnih i postnatalnih studija na štakorima, nakon davanja 50 mg/kg/dan ili više azitromicina, opažena je blaga retardacija. Ti učinci su opaženi nakon peroralne uporabe pri izloženostima koje su bile za oko 1000 puta veće od maksimalne izloženosti u ljudi nakon okularne uporabe. Zbog visokih granica sigurnosti primjene, ovi rezultati ne ukazuju na relevantni rizik za reprodukciju u ljudi.

### *Okularna toksičnost*

Okularna uporaba Azyter kapi za oči u životinja dvaput ili triput na dan tijekom 28 dana nije pokazala nikakav lokalni ili sistemski toksični učinak.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

trigliceridi, srednje duljine lanca

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

18 mjeseci.

Nakon otvaranja jednodoznog spremnika otopinu kapi za oko treba upotrijebiti odmah.  
Bacite otvoreni jednodozni spremnik odmah nakon prve uporabe.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.  
Jednodozne spremnike čuvati u vrećici radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Jednodozni spremnik od polietilena niske gustoće, koji sadrži 0,25 g otopine, pakiran u vrećicu.  
Veličina pakiranja: kutija sa šest jednodoznih spremnika u vrećici.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Laboratoires THEA  
12, rue Louis Blériot  
63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2  
Francuska

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-422626992

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 12.04.2013.  
Datum posljednje obnove odobrenja : 30.11.2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

19. svibanj 2023.