

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azithromycin-ratiopharm 500 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 500 mg Azithromycin (als Azithromycin-Dihydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellblaue, längliche, bikonvexe Filmtablette mit Prägung „AI 500“ und einseitiger Bruchlinie.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Azithromycin ist bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 45 kg Körpergewicht angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen, die durch Azithromycin-empfindliche Erreger verursacht werden (siehe Abschnitt 5.1):

- Infektionen der unteren Atemwege wie Bronchitis und leichte bis mittelschwere, ambulant erworbene Pneumonie
- Infektionen der oberen Atemwege wie Sinusitis, Pharyngitis und Tonsillitis (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich Streptokokken-Infektionen)
- akute Otitis media
- Haut- und Weichteilinfektionen
- unkomplizierte, durch *Chlamydia trachomatis* verursachte Urethritis und Zervizitis

Bei der Anwendung von Antibiotika sind die Resistenzsituation und die offiziellen/örtlichen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung antibakteriell wirksamer Substanzen zu beachten.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

*Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht über 45 kg*

Die Gesamtdosis beträgt 1500 mg Azithromycin, verteilt über 3 Tage (500 mg 1-mal täglich). Alternativ kann die Gesamtdosis über 5 Tage (500 mg als Einzeldosis am 1.Tag, gefolgt von 1-mal täglich 250 mg) eingenommen werden.

Bei unkomplizierter, durch *Chlamydia trachomatis* verursachter Urethritis und Zervizitis beträgt die Dosis 1000 mg als Einmaldosis.

*Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht unter 45 kg*

Die Tabletten sind zur Behandlung dieser Patienten nicht angezeigt. Für diese Patienten stehen andere Darreichungsformen mit Azithromycin, z. B. Suspensionen zur Verfügung.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten wird die gleiche, wie bei erwachsenen Patienten empfohlene Dosis angewendet. Da ältere Personen Patienten mit bestehenden proarrhythmischen Konditionen sein können, wird eine besondere Vorsicht empfohlen, da das Risiko besteht, eine kardiale Arrhythmie und Torsades de pointes zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 10-80 ml/min) nicht notwendig. Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 10 ml/min) ist Vorsicht geboten, da die systemische Exposition dadurch erhöht sein kann (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leicht (Child-Pough Klasse A) bis mäßig (Child-Pough Klasse B) eingeschränkter Leberfunktion nicht notwendig (siehe Abschnitt 4.4). Da Azithromycin primär über die Leber ausgeschieden wird, ist die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.4).

### Art der Anwendung

Azithromycin-ratiopharm 500 mg Filmtabletten sind 1-mal täglich einzunehmen. Die Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Dauer der Behandlung für jede der infektiösen Erkrankungen ist oben beschrieben.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Die Anwendung dieses Arzneimittels ist bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erythromycin, jegliche Makrolid- bzw. Ketolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Allergische Reaktionen/Überempfindlichkeit

Wie bei Erythromycin und anderen Makroliden wurden in seltenen Fällen von allergischen Reaktionen, einschließlich Angioödem und Anaphylaxie (selten tödlich), akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN; in vereinzelt Fällen letal) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet. In manchen dieser Fälle unter Azithromycintherapie traten die Symptome erneut auf und erforderten eine längere Beobachtungs- und Behandlungsdauer.

Wenn eine allergische Reaktion auftritt, soll das Arzneimittel abgesetzt und eine angemessene

Behandlung eingeleitet werden. Ärzte müssen sich dessen bewusst sein, dass es zu einem Wiederauftreten der allergischen Symptome kommen kann, wenn die symptomatische Behandlung beendet wird.

#### Hepatotoxizität

Da Azithromycin hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt wird, muss die Anwendung von Azithromycin bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung mit Vorsicht erfolgen. Es wurde über eine Beeinträchtigung der Leberfunktion, Hepatitis, cholestatische Gelbsucht, hepatische Nekrose und Leberversagen, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten könnten schon eine vorher bestehende Lebererkrankung gehabt haben oder andere hepatotoxische Arzneimittel genommen haben.

In Fällen, bei denen Anzeichen und Symptome einer Leberfunktionsstörung, wie ein plötzliches Schwächegefühl in Verbindung mit Gelbsucht, dunkel gefärbter Urin, vermehrte Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie, auftreten, müssen sofort Leberfunktionstests/-untersuchungen durchgeführt werden. Falls eine schwere Lebererkrankung auftritt, muss die Anwendung von Azithromycin beendet werden.

#### Ergotalkaloide und Azithromycin

Bei Patienten, die Mutterkornderivate erhielten, wurde durch die gleichzeitige Anwendung mit manchen Makrolidantibiotika Ergotismus ausgelöst. Es liegen keine Daten bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer Interaktion zwischen Ergotamin und Azithromycin vor. Dennoch sollte von einer gleichzeitigen Verabreichung von Mutterkornderivaten und Azithromycin, aufgrund der theoretischen Möglichkeit des Entstehens von Ergotismus, abgesehen werden.

#### Superinfektionen

Wie bei jedem Antibiotikum wird empfohlen, auf mögliche Anzeichen einer Superinfektion mit nicht-empfindlichen Erregern, einschließlich Pilzen, ist zu achten. Bei einer Superinfektion ist unter Umständen eine Unterbrechung der Behandlung mit Azithromycin und die Einleitung adäquater Maßnahmen notwendig.

#### *Clostridium difficile*-assoziierte Durchfälle

*Clostridium difficile*-assoziierte Durchfälle (CDAD, *pseudomembranöse Kolitis*) wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von fast allen Antibiotika, einschließlich Azithromycin, berichtet und kann die Schweregrade von mildem Durchfall bis zu tödlicher Kolitis umfassen. Durch die Behandlung mit Antibiotika wird die normale Darmflora verändert, was zu einem übermäßigen Wachstum von *C. difficile* führt.

*C. difficile* produziert die Toxine A und B, welche zur Entstehung von CDAD beitragen.

Hypertoxin-produzierende Stämme von *C. difficile* können verstärkt Erkrankungen und Todesfälle verursachen, da diese Infektionen sehr refraktär gegenüber einer Behandlung mit Antibiotika sein können und eventuell Kolektomien erforderlich machen.

CDAD muss bei allen Patienten, die nach einer Behandlung mit Antibiotika unter Durchfällen leiden, in Betracht gezogen werden. Da CDAD-Berichten zufolge über zwei Monate lang nach einer Behandlung mit Antibiotika auftreten kann, ist eine sorgfältige medizinische Anamnese notwendig.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist das Präparat sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten. Peristaltik-hemmende Präparate sind kontraindiziert.

#### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 10 ml/min) wurde eine 33-

prozentige Erhöhung der systemischen Exposition von Azithromycin beobachtet. Daher ist in diesen Fällen bei der Verordnung von Azithromycin Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

#### QT-Verlängerung

Unter Behandlung mit anderen Makroliden, einschließlich Azithromycin, kam es zu einer Verlängerung der Repolarisierung des Herzens und des QT-Intervalls, was ein Risiko für die Entstehung von Herzrhythmusstörungen und Torsade de Points darstellt (siehe Abschnitt 4.8). Da die folgenden Situationen zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsades de pointes) führen können, was zu einem Herzstillstand führen kann, sollte Azithromycin daher bei Patienten mit bestehenden proarrhythmischen Konditionen (besonders Frauen und ältere Patienten) mit besonderer Vorsicht angewendet werden, wie bei Patienten:

- mit angeborener oder dokumentierter QT-Verlängerung;
- die gleichzeitig andere Wirkstoffe erhalten, die bekanntermaßen zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen wie Antiarrhythmika der Klasse IA (Chinidin und Procainamid) und Klasse III (Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Hydroxychloroquin, Cisaprid und Terfenadin; Antipsychotika wie Primozid; Antidepressiva wie Citalopram; und Fluoroquinolone wie Moxifloxacin und Loevofoxacin;
- bei Patienten mit Störungen des Elektrolythaushaltes, vor allem in Fällen von Hypokaliämie und Hypomagnesiämie;
- bei Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie, Herzrhythmusstörungen oder schwerer Herzinsuffizienz.
- Ältere Patienten: Ältere Patienten sind möglicherweise empfindlicher gegenüber Arzneimittelassoziierten Effekten auf das QT-Intervall.

#### Myasthenia gravis

Eine Verschlechterung der Symptome bzw. das Neuaufreten von Myasthenia gravis wurde bei Patienten unter Azithromycin-Therapie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

#### Streptokokken-Infektionen

Penicillin ist in der Regel die erste Wahl bei der Behandlung von, durch *Streptococcus pyogenes* verursachter, Pharyngitis/Tonsillitis und auch zur Prophylaxe von akutem rheumatischem Fieber. Azithromycin ist im Allgemeinen wirksam gegen Streptokokken im Oropharynx, aber es liegen keine Daten vor, die die Wirksamkeit von Azithromycin bei der Prävention von akutem rheumatischem Fieber belegen.

#### Mycobacterium Avium Komplex (MAC)- Infektion bei Kindern

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei der Vorbeugung oder Behandlung des MAC (Mycobacterium Avium Komplex) bei Kindern wurde nicht nachgewiesen.

#### Sonstiger Bestandteil

##### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### **Antazida**

In einer Studie zum Einfluss von gleichzeitig angewendeten Antazida auf die Pharmakokinetik von Azithromycin wurde, trotz einer Senkung der Spitzenkonzentration von Azithromycin im Plasma um 25% insgesamt keine Veränderung der Bioverfügbarkeit beobachtet. Patienten, die Azithromycin und Antazida erhalten, sollten beide Arzneimittel nicht gleichzeitig einnehmen.

Azithromycin sollte mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach Antazida eingenommen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin Retardgranulat zur Herstellung einer oralen Suspension mit einer Einzeldosis von 20 ml Co-Magaldrox (Aluminiumhydroxid und Magnesiumhydroxid) beeinflusste nicht die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Azithromycinresorption.

#### **Cetirizin**

Die gleichzeitige Verabreichung einer 5-tägigen Azithromycin-Therapie mit 20 mg Cetirizin im Steady-State führte bei gesunden Probanden zu keinerlei pharmakokinetischen Interaktionen, wie auch zu keinen signifikanten Veränderungen im QT-Intervall.

#### **Didanosin (Dideoxyinosin)**

Die gleichzeitige Verabreichung von täglich 1200 mg Azithromycin und täglich 400 mg Didanosin bei 6 HIV-positiven Probanden schien im Vergleich zu Placebo keinen Einfluss auf die Steady-State Pharmakokinetik von Didanosin zu haben.

#### **Digoxin und Colchicin (P-gp-Substrat)**

Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Verabreichung von Makrolid-Antibiotika, einschließlich Azithromycin, mit P-Glycoprotein-Substraten, wie Digoxin und Colchicin, zu einem erhöhten Serumspiegel der P-Glycoprotein-Substrate führt. Deshalb ist bei gleichzeitiger Gabe von Azithromycin und P-gp-Substraten wie Digoxin die Möglichkeit erhöhter Serumkonzentrationen des Substrates zu berücksichtigen. Es ist notwendig, während und nach Absetzen der Behandlung mit Azithromycin klinische Kontrollen durchzuführen und möglicherweise Serum-Digoxin-Spiegel zu erheben.

#### **Zidovudin**

Die einmalige Gabe von 1000 mg Azithromycin und die mehrfache Gabe von 600 mg oder 1200 mg Azithromycin hatte nur einen geringen Einfluss auf die Pharmakokinetik im Plasma und die renale Ausscheidung von Zidovudin bzw. seines Glucuronid-Metaboliten. Azithromycin erhöhte jedoch die Konzentration von phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch aktiven Metaboliten, in peripheren mononuklearen Blutkörperchen. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist unklar, könnte jedoch für den Patienten von Nutzen sein.

#### **Mutterkornalkaloide**

Aufgrund der theoretischen Möglichkeit der Entwicklung eines Ergotismus wird die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin mit Derivaten der Mutterkornalkaloide nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Cytochrom P450**

Azithromycin hat keinen signifikanten Einfluss auf das hepatische Cytochrom P-450 System. Daher werden pharmakokinetische Interaktionen, wie sie bei Erythromycin und anderen Makrolidantibiotika beobachtet wurden, für Azithromycin nicht erwartet.

Azithromycin führt zu keiner Induktion oder Inaktivierung des hepatischen Cytochrom P-450-Systems durch den Cytochrom-Metabolitenkomplex.

*Pharmakokinetische Studien zwischen Azithromycin und den folgenden Arzneimitteln, die bekanntermaßen einem maßgeblich durch Cytochrom P450 vermittelten Stoffwechsel unterliegen, wurden durchgeführt:*

#### **Atorvastatin**

Die gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin (10 mg/Tag) und Azithromycin (500 mg/Tag)

veränderte die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin nicht (basierend auf einer Untersuchung der HMG-CoA-Reduktase-Hemmung). Jedoch wurde nach der Markteinführung über Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten, die Azithromycin mit Statinen erhalten haben, berichtet.

### **Carbamazepin**

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Probanden, die gleichzeitig Azithromycin erhielten konnte keine signifikante Auswirkung auf die Plasmaspiegel von Carbamazepin oder seinen aktiven Metaboliten, beobachtet werden.

### **Cimetidin**

In einer pharmakokinetischen Studie, die die Auswirkungen einer 2 Stunden vor einer Azithromycingabe verabreichten Einzelgabe von Cimetidin auf die Pharmakokinetik von Azithromycin untersuchte, wurden keine Veränderungen der Pharmakokinetik von Azithromycin beobachtet,

### **Orale Antikoagulanzen vom Cumarintyp**

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Probanden beeinflusste Azithromycin den antikoagulativen Effekt einer 15-mg-Einzelgabe von Warfarin nicht. In der Postmarketingphase gab es Berichte über eine verstärkte Antikoagulation infolge einer gleichzeitigen Verabreichung von Azithromycin und oralen Antikoagulanzen vom Cumarintyp. Obwohl kein ursächlicher Zusammenhang festgestellt werden konnte, sollte bei der Verabreichung von Azithromycin bei Patienten, die orale Antikoagulanzen vom Cumarintyp anwenden, eine regelmäßige Überwachung der Prothrombinzeit in Betracht gezogen werden.

### **Ciclosporin**

In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Probanden, die über drei Tage orale Gaben von 500 mg Azithromycin pro Tag und anschließend eine orale Einzelgabe von 10 mg Ciclosporin/kg erhielten, zeigten sich die daraus resultierende  $C_{max}$  und  $AUC_{0-5}$  von Ciclosporin signifikant erhöht. Folglich muss die Entscheidung, diese Arzneimittel gleichzeitig anzuwenden, mit Vorsicht getroffen werden. Ist eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel notwendig, so müssen die Ciclosporinspiegel überwacht und die Dosis entsprechend angepasst werden.

### **Efavirenz**

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzelgabe von 600 mg Azithromycin mit 400 mg Efavirenz täglich über 7 Tage führte zu keinerlei klinisch signifikanten pharmakokinetischen Interaktionen.

### **Fluconazol**

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzelgabe von 1200 mg Azithromycin führte zu keinerlei Veränderungen der Pharmakokinetik einer Einzelgabe von 800 mg Fluconazol. Die Gesamtverteilung und die Halbwertszeit von Azithromycin wurden durch die gleichzeitige Anwendung mit Fluconazol nicht verändert, allerdings wurde eine klinisch nicht signifikante Verringerung der  $C_{max}$  (18%) von Azithromycin beobachtet.

### **Indinavir**

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzelgabe von 1200 mg Azithromycin hatte keinerlei Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Indinavir, welches in Dosen zu 800 mg dreimal täglich über 5 Tage angewendet wurde.

### **Methylprednisolon**

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Probanden, hatte Azithromycin keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Methylprednisolon.

### **Midazolam**

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von täglich 500 mg Azithromycin über drei Tage zu keinerlei signifikanten Veränderungen in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer Einmalgabe von 15 mg Midazolam.

### **Nelfinavir**

Die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin (1200 mg) und Nelfinavir im Steady state (750 mg dreimal täglich) führte zu erhöhten Azithromycinkonzentrationen. Klinisch bedeutsame Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet, deshalb sind keine Dosisanpassungen notwendig.

### **Rifabutin**

Die gleichzeitige Gabe von Azithromycin und Rifabutin beeinflusste die Serumspiegel beider Substanzen nicht.

Bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Azithromycin und Rifabutin wurden Fälle von Neutropenie beobachtet. Obwohl die Neutropenie mit der Anwendung von Rifabutin in Verbindung gebracht wird, ist ein ursächlicher Zusammenhang mit der Kombination mit Azithromycin nicht feststellbar (siehe Abschnitt 4.8).

### **Sildenafil**

Es gab keinerlei Anzeichen für Auswirkungen von Azithromycin (500 mg täglich über 3 Tage) auf die AUC und  $C_{\max}$  von Sildenafil oder seinen zirkulierenden Hauptmetaboliten bei normal gesunden männlichen Probanden.

### **Terfenadin**

Pharmakokinetische Studien ergaben keinen Hinweis auf eine Wechselwirkung zwischen Azithromycin und Terfenadin. Es wurden seltene Fälle berichtet, bei denen eine solche Interaktion nicht gänzlich ausgeschlossen werden konnte; dennoch gab es keinen speziellen Hinweis darauf, dass es zu einer solchen Interaktion gekommen war.

### **Theophyllin**

Es gibt keinen Hinweis auf eine klinisch relevante pharmakokinetische Interaktion durch die gleichzeitige Gabe von Azithromycin und Theophyllin bei gesunden Probanden.

### **Triazolam**

Die gleichzeitige Gabe von 500 mg Azithromycin am Tag 1 und 250 mg Azithromycin am Tag 2 mit 0,125 mg Triazolam am Tag 2 hatte, verglichen zu Triazolam plus Placebo, bei 14 gesunden Probanden keine bedeutsamen Auswirkungen auf eine der pharmakokinetischen Variablen von Triazolam,

### **Trimethoprim/Sulfamethoxazol**

Die gleichzeitige Verabreichung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Dosisverhältnis 160 mg/800 mg) über 7 Tage mit 1200 mg Azithromycin am Tag 7 hatte keine signifikanten Auswirkungen auf Plasmaspitzenkonzentrationen, Gesamtverteilung oder renale Ausscheidung von Trimethoprim oder Sulfamethoxazol. Die Plasmaspiegel von Azithromycin waren ähnlich jenen, die in anderen Studien beobachtet wurden.

### **Hydroxychloroquin**

Azithromycin sollte bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern und Herzrhythmusstörungen hervorrufen können, z. B. Hydroxychloroquin, mit Vorsicht angewendet werden.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Bei reproduktionstoxikologischen Studien an Tieren wurde gezeigt, dass Azithromycin die Plazenta passiert, aber es wurden keine teratogenen Auswirkungen beobachtet.

Es existiert eine große Menge an Daten aus Beobachtungsstudien, die in mehreren Ländern zur Exposition gegenüber Azithromycin während der Schwangerschaft durchgeführt wurden und welche die Anwendung von Azithromycin mit keinem Antibiotika-Einsatz oder der Anwendung eines anderen Antibiotikums im gleichen Zeitraum vergleichen. Während die meisten Studien keinen Zusammenhang mit nachteiligen fetalen Effekten wie schweren angeborenen Fehlbildungen oder kardiovaskulären Fehlbildungen nahelegen, gibt es begrenzte epidemiologische Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten nach Azithromycin-Exposition in der Frühschwangerschaft. Azithromycin soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies klinisch erforderlich ist und der erwartete Nutzen der Behandlung alle gering erhöhten Risiken, die möglicherweise bestehen, überwiegt.

### Stillzeit

Limitierte Daten aus der veröffentlichten Literatur zeigen, dass Azithromycin in der Muttermilch vorhanden ist, wobei die geschätzte höchste Mediandosis 0,1 bis 0,7 mg/kg/Tag beträgt. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen von Azithromycin auf gestillte Säuglinge beobachtet. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Azithromycin-Therapie unterbrochen/abgesetzt werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden muss.

### Fertilität

In Fertilitätsstudien, die an Ratten durchgeführt wurden, wurden nach der Gabe von Azithromycin reduzierte Trächtigkeitsraten festgestellt. Eine Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Azithromycin einen direkten Effekt auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen von Patienten hat.

Azithromycin kann aber wegen der möglichen Nebenwirkungen die Aufmerksamkeit beeinträchtigen. Deshalb ist bei Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

## 4.8 Nebenwirkungen

Die untenstehende Tabelle listet nach Systemorganklassen und Häufigkeit Nebenwirkungen auf, die aus klinischen Studien und Postmarketing-Beobachtungen stammen. Innerhalb der einzelnen Häufigkeiten werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad angegeben.

**Nebenwirkungen, die möglicherweise bzw. wahrscheinlich mit der Anwendung von Azithromycin in Zusammenhang stehen, basierend auf Erfahrungen aus klinischen Untersuchungen sowie Postmarketing-Beobachtungen:**

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100, <1/10	Gelegentlich ≥1/1.000, <1/100	Selten ≥1/10.000, <1/1.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
------------------------	-------------------------	-------------------------	----------------------------------	----------------------------------	--

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			Candidiasis Vaginitis Vaginalinfektion Pneumonie Pilzinfektionen bakterielle Infektion Pharyngitis Gastroenteritis Atemstörung Rhinitis Mundsoor		Preudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Leukopenie, Neutropenie Eosinophilie		Thrombozytopenie hämolytische Anämie
<b>Erkrankung des Immunsystems</b>			Angioödem Überempfindlichkeit		Anaphylaktische Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			Anorexie		
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>			Nervosität Insomnie	Agitation	Aggression Angst Delirium Halluzinationen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Kopfschmerzen	Schwindel Somnolenz Dysgeusie Parästhesie		Synkope Konvulsionen Hypoästhesie psychomotorische Hyperaktivität Anosmie Parosmie Ageusie Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Augenerkrankungen</b>			Sehstörungen		
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			Hörstörung Vertigo		Hörbeeinträchtigung einschließlich Taubheit und/oder Tinnitus
<b>Herz-erkrankungen</b>			Palpitationen		Torsades de Pointes und Arrhythmien (s. Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikulärer Tachykardien QT-Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4)

<b>Gefäß- erkrankungen</b>			Hitzewallungen		Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums</b>			Dyspnoe Epistaxis		
<b>Erkrankungen des Gastro- intestinal- trakts</b>	Diarrhoe	Erbrechen Abdominal- schmerzen Übelkeit	Obstipation Flatulenz Dyspepsie Gastritis Dysphagie aufgetriebener Bauch Mundtrockenheit Aufstoßen Mundgeschwüre vermehrter Speichelfluss		Pankreatitis Zungenverfärbung
<b>Leber- und Gallen- erkrankungen</b>			Hepatitis	Leberfunktions- störung cholestatischer Ikterus	Leberversagen, selten mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.4.) fulminante Hepatitis hepatische Nekrose
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes</b>			Hautrötung Hautausschlag Pruritus Urtikaria Dermatitis trockene Haut Hyperhidrosis	akute generalisierte exanthematisch e Pustulose (AGEP) Arzneimittel- reaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) Licht- empfindlich- keitsreaktionen	Steven-Johnson- Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Erythema multiforme
<b>Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen</b>			Osteoarthritis Myalgie Rückenschmerzen Nackenschmerzen		Arthralgie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			Dysurie Nierenschmerzen		akutes Nierenversagen interstitielle Nephritis
<b>Erkrankungen der Geschlechts-</b>			Metrorrhagie Hodenerkrankung		

<b>organe und der Brustdrüse</b>					
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			Ödeme Asthenie Malaise Müdigkeit Gesichtsoedeme Schmerzen im Brustbereich Pyrexie Schmerzen periphere Ödeme		
<b>Untersuchungen</b>		Reduktion der Lymphozytenzahl Erhöhung der Eosinophilenzahl Reduktion des Blutbikarbonats Erhöhung der Basophilen Erhöhung der Monozyten Erhöhung der Neutrophilen	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase Erhöhung der Alanin-Aminotransferase Erhöhung des Blutbilirubins Erhöhung des Blutharnstickstoff Erhöhung des Blutkreatinins Abnormer Kaliumspiegel im Blut Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut Chlorid erhöht Glucose erhöht Erhöhung der Blutplättchen Hämatokrit erniedrigt Bikarbonat erhöht abnormer Natriumspiegel		
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>			Post-prozedurale Komplikationen		

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer

Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### 4.9 Überdosierung

Die Nebenwirkungen, die bei einer höheren Dosierung als empfohlen auftreten, sind vergleichbar mit den bekannten Nebenwirkungen unter normaler Dosierung. Im Fall einer Überdosierung ist die Ergreifung von erforderlichen allgemein symptomatischen und unterstützenden Maßnahmen angezeigt.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Makrolide.  
ATC-Code: J01 FA10

Azithromycin ist ein Makrolid-Antibiotikum, welches zur Azalid-Gruppe gehört. Das Molekül wird durch Hinzufügen eines Stickstoffatoms an den Lactonring von Erythromycin A gebildet.

##### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Azithromycin beruht auf der Hemmung der Proteinsynthese von Bakterien durch Bindung an die 23S-rRNA der 50S-Untereinheit und Hemmung der Translokation von Peptiden. Die Wirkung ist hauptsächlich bakterienhemmend.

##### Bezug zu Pharmakokinetik/Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt überwiegend vom Verhältnis zwischen AUC (area under the curve) und MHK des Erregers ab.

##### Resistenzmechanismen

Resistenzen gegenüber Azithromycin können durch folgende Mechanismen bedingt sein:

- Efflux: Eine Resistenz kann durch eine Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen (Carrier) in der cytoplasmatischen Membran bedingt sein. Es sind allerdings lediglich Vertreter der 14- und 15-Ring-Makrolide betroffen (sogenannte M-Phänotypen).
- Veränderungen der Zielstruktur: Die durch eine Methylierung der 23S rRNA verminderte Affinität zu den ribosomalen Bindestellen führt zu einer Resistenz gegenüber Makroliden (M), Lincosamiden (L) und Streptograminen der B-Gruppe (S<sub>B</sub>) (sogenannte MLS<sub>B</sub>-Phänotypen).
- Effluxpumpen können Azithromycin aktiv aus der Zelle hinaus transportieren.
- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von geringem klinischen Interesse.

Beim M-Phänotyp ist eine komplette Kreuzresistenz zwischen Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin und Roxithromycin zu beobachten. Der MLS<sub>B</sub>-Phänotyp zeigt eine zusätzliche Kreuzresistenz mit Clindamycin und Streptogramin B. Bei Spiramycin, einem Vertreter der 16-

Ring-Makrolide kommt eine partielle Kreuzresistenz zum Tragen.

### Grenzwerte

Zur Testung von Azithromycin wurden herkömmliche Verdünnungsreihen verwendet. Folgende minimale hemmende Konzentrationen bezüglich Empfindlichkeit und Resistenz (MHK) wurden bestimmt.

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (2024, v.14.0):

<b>Erreger</b>	<b>empfindlich [mg/l]</b>	<b>resistent [mg/l]</b>
<i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (Gruppen A, B, C, G) <sup>1</sup>	≤ 0,25	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25	> 0,25 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	Fußnote <sup>2</sup>	Fußnote <sup>2</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Fußnote <sup>3</sup>	Fußnote <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Erythromycin kann zur Bestimmung der Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin verwendet werden.

<sup>2</sup> Die klinische Nachweise für die Wirksamkeit von Makrolidantibiotika bei Atemwegsinfektionen mit *H. influenzae* sind aufgrund der hohen Spontanheilungsraten widersprüchlich. Sollte es notwendig sein, ein Makrolidantibiotikum gegen diese Spezies zu testen, sollte der epidemiologischen Cut-offs (ECOFFs) verwendet werden, um Stämme mit erworbener Resistenz zu erkennen. Der ECOFF für Azithromycin beträgt 4 mg/l.

<sup>3</sup> Azithromycin wird stets in Kombination mit einem anderen wirksamen Antibiotikum verwendet. Zu Testzwecken mit dem Ziel, erworbene Resistenzmechanismen zu erkennen, beträgt der ECOFF 1 mg/l.

### Empfindlichkeit

Die Prävalenz für die Entwicklung von Resistenzen kann geographisch variieren, wobei fortwährend Informationen zur Resistenz für einzelne Spezies bzw. regionale Informationen erstrebenswert sind, vor allem bei der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen. Gegebenenfalls sollte ein Experte zu Rate gezogen werden, wenn eine lokale Resistenz so häufig auftritt, dass die Sinnhaftigkeit einer Anwendung von Azithromycin bei einigen Arten von Infektionen zumindest fraglich erscheint. Eine mikrobiologische Beurteilung mit Identifizierung des Erregers und seiner Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin sollte angestrebt werden, insbesondere bei Fällen mit schweren Infektionen oder bei Behandlungsversagen.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und –studien (Stand: April 2023):

<b>Allgemein empfindliche Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Mycobacterium avium</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i> ~
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<b><i>Andere Mikroorganismen</i></b>
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °

<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
<b>Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz problematisch sein könnte.</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) +
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Ω
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

Ω Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter < 10 %.

≈ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 10 %.

#### Weitere Informationen

##### *(Kreuz-)Resistenz*

Eine vollständige Kreuzresistenz besteht zwischen Erythromycin, Azithromycin, anderen Makroliden und Lincosamiden bei *Streptococcus pneumoniae*, beta-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A, *Enterococcus* spp. und *Staphylococcus aureus*, einschließlich Methicillin-resistentem *S. aureus* (MRSA).

Die Induktion einer signifikanten Resistenz ist sowohl in *in vitro*- als auch *in vivo*-Modellen nach 9 subletalen Passagen des Wirkstoffes gekennzeichnet durch einen Anstieg der MHK für *S. pyogenes*, *H. influenzae* und *Enterobacteriaceae* um  $\leq 1$  Verdünnungsstufe und für *S. aureus* um 3 Verdünnungsstufen; *in vitro* kommt es selten zu einer Resistenzentwicklung durch Mutation.

##### Kardiale Elektrophysiologie

Die Verlängerung des QTc-Intervalls wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Parallelstudie an 116 gesunden Personen untersucht, die entweder Chloroquin (1000 mg) allein oder in Kombination mit Azithromycin (500 mg, 1000 mg und 1500 mg einmal täglich) erhielten. Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin führte zu einer dosis- und konzentrationsabhängigen Verlängerung des QTc-Intervalls. Im Vergleich zu Chloroquin allein betrug die maximale mittlere Verlängerung des QTcF (Obergrenze des 95 % Konfidenzintervalls) bei gleichzeitiger Verabreichung von 500 mg bzw. 1000 mg bzw. 1500 mg Azithromycin 5 (10) ms bzw. 7 (12) ms bzw. 9 (14) ms.

##### Kinder und Jugendliche

Nach der Bewertung der bei Kindern durchgeführten Studien wird die Anwendung von Azithromycin zur Behandlung von Malaria nicht empfohlen, weder als Monotherapie noch in Kombination mit auf Chloroquin oder Artemisinin basierenden Arzneimitteln, da die Nicht-Unterlegenheit zu Anti-Malaria Arzneimitteln, die bei der Behandlung der unkomplizierten Malaria empfohlen werden, nicht belegt wurde.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit von Azithromycin etwa 37 %. Spitzenkonzentrationen im Plasma werden nach 2-3 Stunden erreicht.

### Verteilung

Oral verabreichtes Azithromycin wird im ganzen Körper verteilt. In Studien zur Pharmakokinetik fanden sich im Gewebe erheblich höhere Konzentrationen von Azithromycin als im Plasma (das bis zu 50fache der maximalen Plasmakonzentration). Dies weist auf eine hohe Gewebeaffinität von Azithromycin hin (das Verteilungsvolumen im steady state beträgt etwa 31 l/kg). Die 2-3 Stunden nach Einmalgabe von 500 mg Azithromycin beobachtete maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) lag im Mittel bei etwa 0,4 µg/ml. Unter der empfohlenen Dosis kommt es nicht zu einer Akkumulation im Serum/Plasma. Im Gewebe, wo die Konzentrationen wesentlich höher sind als im Serum/Plasma, kommt es zu einer Akkumulation. Drei Tage nach Gabe von 500 mg Azithromycin als Einzeldosis oder auf mehrere Dosen verteilt finden sich in Lunge, Prostata, Tonsillen und Serum Konzentrationen von 1,3-4,8 µg/g, 0,6-2,3 µg/g, 2,0-2,8 µg/g bzw. 0-0,3 µg/ml. Die in peripheren Leukozyten gemessenen mittleren Spitzenkonzentrationen sind höher als die  $MHK_{90}$  der häufigsten Erreger.

In experimentellen *in vitro*- und *in vivo*-Studien akkumuliert Azithromycin in den Phagozyten; die Freisetzung wird durch aktive Phagozytose gesteigert. In Tiermodellen schien dieser Prozess zur Akkumulation von Azithromycin im Gewebe beizutragen. Die Bindung von Azithromycin an Plasmaproteine variiert und liegt in Abhängigkeit von der Serumkonzentration zwischen 52 % bei 0,05 µg/ml und 18 % bei 0,5 µg/ml.

### Biotransformation und Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit im Plasma entspricht der Eliminationshalbwertszeit aus den Geweben von 2 bis 4 Tagen. Bei älteren Probanden (> 65 Jahre) wurden im Vergleich zu jüngeren Probanden (< 45 Jahre) nach einer 5-Tage-Therapie immer höhere (29 %) AUC-Werte gemessen. Diese Unterschiede sind jedoch klinisch nicht relevant; eine Dosisanpassung wird daher nicht empfohlen. Etwa 12 % einer intravenös gegebenen Dosis werden innerhalb von 3 Tagen unverändert mit dem Urin ausgeschieden, der Hauptanteil in den ersten 24 Stunden. Beim Menschen wurde Azithromycin 2 Tage nach einer 5-Tage-Therapie in der Galle in Konzentrationen von bis zu 237 µg/ml zusammen mit 10 Metaboliten (die durch N- und O-Demethylierung, Hydroxilierung des Desosamin- und Aglykonringes sowie durch Spaltung des Cladinosekonjugats gebildet werden) nachgewiesen. Ein Vergleich der HPLC und mikrobiologischen Bestimmungsmethoden deutet an, dass die Metaboliten von Azithromycin mikrobiologisch unwirksam sind.

### Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

#### *Niereninsuffizienz*

Die orale Verabreichung einer Einzeldosis von 1 g Azithromycin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik bei Patienten mit einer GFR von 10 bis 80 ml/min. Statistisch signifikante Unterschiede von  $AUC_{0-120}$  (8,8 mcg.h/ml vs 11,7 mcg.h/ml),  $C_{max}$  (1,0 mcg/ml vs 1,6 mcg/ml) und  $CL_r$  (2,3 ml/min/kg vs. 0,2 ml/min/kg) wurden zwischen den Gruppen mit einer GFR von <10 ml/min und einer GFR von >80 ml/min festgestellt.

#### *Leberinsuffizienz*

Es gibt keinen Hinweis auf eine ausgeprägte Veränderung der Pharmakokinetik von Azithromycin im Serum bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion im Vergleich zu

Patienten mit normaler Leberfunktion. Untersuchungen nach Mehrfachanwendung fehlen. Bei diesen Patienten scheint die Wiederfindungsrate von Azithromycin im Harn zu steigen, möglicherweise als Kompensation für die verminderte hepatische Clearance. Da die Leber jedoch den wichtigsten Ausscheidungsweg für Azithromycin darstellt, ist Azithromycin bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht zu empfehlen.

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Männern war die Pharmakokinetik von Azithromycin vergleichbar mit der bei jüngeren Erwachsenen; bei älteren Frauen wurden höhere Spitzenkonzentrationen (Anstieg um 30-50 %) beobachtet, ohne dass es zu einer bedeutenden Akkumulation kam.

#### *Pädiatrische Population*

Die Pharmakokinetik wurde bei Kindern im Alter zwischen 4 Monaten und 15 Jahren untersucht, die Azithromycin in Form von Kapseln, Granulat oder Suspension erhielten. Bei einer Dosierung von 10 mg/kg KG an Tag 1, gefolgt von 5 mg/kg KG an den Tagen 2-5 ist die  $C_{max}$  mit 224 ug/l bei Kindern im Alter von 0,6-5 Jahren und nach 3 Tagen Behandlung mit 383 ug/l bei Kindern im Alter von 6-15 Jahren etwas niedriger als bei Erwachsenen. Die bei älteren Kindern beobachtete  $t_{1/2}$  von 36 Stunden lag innerhalb des für Erwachsene erwarteten Bereichs.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Tierstudien führte Azithromycin nach Expositionen, die 40fach über der humantherapeutischen Exposition lagen, zu reversiblen Phospholipidosen; in der Regel gab es jedoch keine mit Azithromycin verbundenen toxikologischen Effekte. Die Bedeutung dieser Beobachtung für den Menschen bei Anwendung der empfohlenen Azithromycin-Dosis ist nicht bekannt.

Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten, dass Azithromycin das QT-Intervall verlängert.

#### Kanzerogenes Potential

Es wurden keine Langzeitstudien an Tieren zur Beurteilung des kanzerogenen Potentials durchgeführt.

#### Mutagenes Potential

*In vivo*- und *in vitro*-Testmodelle zeigten keinen Hinweis auf mögliche Gen- oder Chromosomenmutationen.

#### Reproduktionstoxizität

In Studien zur Embryotoxizität an Ratten wurden bei oraler Gabe von Azithromycin keine teratogenen Effekte beobachtet. Unter der Gabe von Azithromycin in Dosen von 100 und 200 mg/kg KG/Tag kam es zu leichten Verzögerungen der Ossifikation bei den Feten und Gewichtszunahme des Muttertiers. In peri- und postnatalen Studien wurden bei Ratten ab einer Dosis von 50 mg/kg KG/Tag leichte Entwicklungsverzögerungen beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Calciumhydrogenphosphat, wasserfrei  
mikrokristalline Cellulose  
Hypromellose  
Natriumlaurylsulfat

Maisstärke  
vorverkleisterte Maisstärke  
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose  
Polysorbat 80  
Talkum  
Indigotinlack (E132)  
Titandioxid (E171)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Aluminium-Blister  
Packungsgrößen: 2, 3, 6, 30, 30x1 und 150 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande  
Tel.Nr.: +43/1/97007-0  
Fax-Nr.: +43/1/97007-66  
e-mail: info@ratiopharm.at

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-26178

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Dezember 2005  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. April 2010

**10. STAND DER INFORMATION**

05.2024

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.