

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zithromax Retard 2 g – Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Flasche zubereitete Suspension enthält 2 g Azithromycin als Dihydrat.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Saccharose, Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardgranulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Weiße bis gebrochen weiße Pulver/Granulat-Mischung mit Kirschen- und Bananenaroma

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der folgenden leichten bis mäßigen Infektionen der Atemwege, die durch Azithromycinempfindliche Erreger verursacht werden:

- Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis
- Akute bakterielle Sinusitis
- Ambulant erworbene Pneumonie
- Pharyngitis / Tonsillitis

(Penicillin ist üblicherweise das Medikament der Wahl zur Behandlung einer *Streptococcus pyogenes* Pharyngitis und schließt eine Prophylaxe des rheumatischen Fiebers mit ein. Azithromycin ist im Allgemeinen gegen Streptokokken im Oropharynx wirksam, jedoch sind derzeit keine Untersuchungsergebnisse vorhanden, welche die Wirksamkeit von Azithromycin bei der Verhütung des rheumatischen Fiebers belegen.)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zithromax Retard sollte nüchtern, mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit, eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Einnahme darf nur nach Zubereitung der Suspension durch den Apotheker oder Arzt erfolgen.

Herstellung der Suspension:

- Flasche mit Retardgranulat bis zur Markierung mit Wasser (60 ml) füllen
- Kappe wieder aufsetzen und gut schütteln

Die Flasche mit der gebrauchsfertigen Suspension muss bis zur Anwendung sorgfältig verschlossen bleiben und vor Gebrauch gut geschüttelt werden.

Die fertig zubereitete Suspension ist innerhalb von 12 Stunden anzuwenden.

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt 1 Flasche Zithromax Retard (entspricht 2 g Azithromycin Retardgranulat) als Einmaldosis.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Zithromax Retard bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen.

Spezielle Dosierungshinweise

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 10-80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 10 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Zithromax Retard wurde bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht untersucht. Aufgrund von Studien mit unretardiertem Azithromycin ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Azithromycin bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion ist nicht zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2). Da ältere Patienten möglicherweise an proarrhythmischen Störungen leiden, ist wegen des Risikos für die Entwicklung von kardialen Arrhythmien und Torsade de pointes besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sowie gegen Erythromycin, Makrolid- und Ketolid-Antibiotika.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sollte der Patient innerhalb von 5 Minuten nach der Einnahme von Zithromax Retard erbrechen, was eher unwahrscheinlich ist, muss eine zweite Dosis eingenommen werden.

Überempfindlichkeit

Wie bei Erythromycin und anderen Makrolidantibiotika wurden in seltenen Fällen schwere allergische Reaktionen, einschließlich Angioödem und Anaphylaxie (in seltenen Fällen letal), sowie Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN; in vereinzelt Fällen letal) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet. In einigen Fällen traten die Symptome dieser Reaktionen bei Azithromycin wiederholt auf und erforderten eine längerfristige Überwachung bzw. Behandlung.

Wenn eine allergische Reaktion auftritt, sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Ärzte sollten sich dessen bewusst sein, dass es zu einem Wiederauftreten der allergischen Symptome kommen kann, wenn die symptomatische Behandlung beendet wird.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit für die Prophylaxe oder die Behandlung von Mycobacterium Avium Complex in Kindern wurde nicht nachgewiesen.

Hepatotoxizität

Da Azithromycin primär über die Leber metabolisiert und ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten. 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 hatten möglicherweise eine vorbestehende Lebererkrankung oder eine Behandlung mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln.

Wenn Symptome einer Leberfunktionsstörung, wie rasch fortschreitende Schwäche mit Gelbsucht, Dunkelfärbung des Harns, Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie auftreten, sollten unverzüglich Leberfunktionstests/-untersuchungen durchgeführt werden. Die Behandlung mit Azithromycin sollte beim Auftreten einer Leberfunktionsstörung abgesetzt werden.

Ergot-Derivate

Wenn Patienten gleichzeitig Ergotamin oder Ergot-Derivate und bestimmte Makrolidantibiotika einnehmen, kann es zu Ergotismus kommen. Untersuchungen über eine mögliche Interaktion zwischen Ergot-Derivaten und Azithromycin fehlen. Wegen der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus soll Azithromycin jedoch nicht zusammen mit Ergot-Derivaten verabreicht werden.

Resistenz

Wie bei jeder antibiotischen Behandlung ist eine Überwachung der Patienten hinsichtlich der Symptome einer Superinfektion mit resistenten Keimen und/oder Pilzen zu empfehlen. Bei Resistenzentwicklung oder Keimselektion ist das Antibiotikum zu wechseln.

Auf eine bestehende Kreuzresistenz mit Erythromycin-resistenten grampositiven Stämmen und den meisten Stämmen Methicillin-resistenter Staphylokokken ist zu achten. Außerdem existieren Kreuzresistenzen zu Lincosamiden (einschließlich Clindamycin) und zu Gruppe-B-Streptograminen (wie zum Beispiel die Quinupristin-Komponente von Quinupristin/Dalfopristin).

Clostridium difficile-assoziierte Durchfälle

Clostridium difficile-assoziierte Durchfälle (CDAD) werden bei nahezu jeder Antibiotikatherapie, einschließlich Azithromycin, berichtet und deren Schweregrad kann von einer leichten Diarrhoe bis zu einer lebensbedrohlichen Colitis reichen. Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora und kann zu einem Überwuchern durch *Clostridium difficile* führen.

Clostridium difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung von CDAD beitragen. Hypertoxin-produzierende Stämme von *Clostridium difficile* führen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität, da solche Infektionen möglicherweise nicht auf eine Antibiotikatherapie ansprechen und eine Kolektomie erfordern können. CDAD muss bei allen Patienten, die nach einer Antibiotikatherapie an Durchfall leiden, in Betracht gezogen werden. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da das Auftreten von CDAD bis zu zwei Monate nach der Verabreichung von Antibiotika berichtet wurde.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist das Präparat sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie (z.B. mit Vancomycin oral 4 x 250 mg täglich) einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Nierenfunktionsstörung

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR unter 10 ml/min) erhöhte sich die systemische Exposition um 33%; daher ist in diesen Fällen bei der Verordnung von Azithromycin Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Verlängerung des QT-Intervalls

Eine Verlängerung der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls, die mit dem Risiko für kardiale Arrhythmien und Torsade de Pointes verbunden ist, wurde unter der Behandlung mit Makroliden, einschließlich Azithromycin, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die unten angeführten Umstände führen möglicherweise zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de pointes, die tödlich verlaufen könnten. Daher muss Azithromycin bei Patienten mit vorbestehenden proarrhythmischen Störungen (insbesondere bei Frauen und älteren Patienten) mit besonderer Vorsicht angewendet werden, wie z.B. bei Patienten

- mit kongenitaler oder nachgewiesener QT-Verlängerung,
- unter einer Behandlung mit anderen Wirkstoffen, die eine QT-verlängernde Wirkung haben, wie Antiarrhythmika der Klassen IA (Chinidin und Procainamid) und III (Dofetilid, Amiodaron und Solatol), Cisaprid und Terfenadin Antipsychotika wie Pimozid, Antidepressiva wie Citalopram und Fluorchinolone wie Moxifloxacin und Levofloxacin,
- mit Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie und Hypomagnesiämie,
- mit klinisch relevanter Bradykardie, Herzarrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz.
- Ältere Patienten: Ältere Patienten sind möglicherweise empfindlicher gegenüber Arzneimittel-assoziierten Effekten auf das QT-Intervall.

Myasthenie

Eine Verschlechterung der Symptome einer Myasthenia gravis und das erstmalige Auftreten eines Myasthenie-Syndroms wurden bei Patienten unter einer Azithromycin-Therapie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Diabetes mellitus

Eine Einzeldosis von Zithromax Retard enthält 19,4 g Saccharose entsprechend ca. 1,6 Broteinheiten. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Sonstige Bestandteile

Zithromax Retard enthält Saccharose (19,4 g pro Dosis). Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz, Glucose-Galaktose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Eine Einzeldosis von Zithromax Retard enthält 148 mg (6,4 mmol) Natrium. Dies ist bei Personen unter kochsalzreicher Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antacida: Eine Untersuchung zur Wirkung eines gleichzeitig verabreichten Antacidums auf die Pharmakokinetik von Azithromycin ergab keine Veränderung der Gesamtbioverfügbarkeit, obwohl die Serumspitzenkonzentrationen von Azithromycin um etwa 24% reduziert waren. Antacida und Azithromycin sollten nicht zur gleichen Zeit angewendet werden (2-3 Stunden Zeitabstand). Die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin mit retardierter Freisetzung (Zithromax Retard 2 g – Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) und einer 20ml Dosis von Co-Magaldrox (Aluminiumhydroxid und Magnesiumhydroxid) hatte keinen Einfluss auf das Ausmaß und die Rate der Absorption von Azithromycin.

Cetirizin: Bei gesunden Versuchspersonen ergab eine 5-tägige Behandlung mit Azithromycin in Kombination mit 20 mg Cetirizin im Steady-State weder pharmakokinetische Interaktionen noch signifikante Änderungen des QT-Intervalls.

Didanosin (Didesoxyinosin): Im Vergleich zu Placebo hatte die gleichzeitige Anwendung von 1200 mg Azithromycin täglich und 400 mg Didanosin täglich bei 6 HIV-positiven Patienten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Didanosin im Steady-State.

Digoxin (P-Glykoprotein-Substrate): Bei gleichzeitiger Behandlung mit Makrolidantibiotika, einschließlich Azithromycin, und P-Glykoprotein-Substraten wie Digoxin wurde über erhöhte Serumspiegel des P-Glykoproteinsubstrats berichtet. Wenn Azithromycin und P-Glykoprotein-Substrate wie Digoxin gleichzeitig verabreicht werden, sollte die Möglichkeit erhöhter Serumkonzentrationen des Substrats berücksichtigt werden. Es ist notwendig, während und nach Absetzen der Behandlung mit Azithromycin klinische Kontrollen durchzuführen und möglicherweise Serum-Digoxin-Spiegel zu erheben.

Ergot-Derivate: Theoretisch besteht die Möglichkeit einer Interaktion zwischen Azithromycin und Ergot-Derivaten (siehe Abschnitt 4.4).

Zidovudin: Die Plasma-Pharmakokinetik und Exkretion über den Urin von Zidovudin bzw. seinem glucuronidierten Metaboliten wurden durch Azithromycin in Einzeldosen von 1000 mg und Mehrfachdosen von 1200 mg bzw. 600 mg kaum beeinflusst. Die Gabe von Azithromycin erhöhte aber die Konzentration von phosphoryliertem Zidovudin (dem klinisch aktiven Metaboliten) in peripheren mononuklearen Blutzellen. Die klinische Bedeutung dieser Tatsache ist unklar, sie könnte aber von Nutzen für den Patienten sein.

Interaktionen im Zusammenhang mit Cytochrom P-450

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

wurden, für Azithromycin nicht erwartet. Azithromycin führt zu keiner Induktion oder Inaktivierung des hepatischen Cytochrom P-450-Systems durch den Cytochrom-Metabolitenkomplex.

Es wurden pharmakokinetische Studien mit Zithromax und den unten angeführten Arzneimitteln, die bekanntlich vorwiegend über Cytochrom P-450 metabolisiert werden, durchgeführt.

Atorvastatin: Die gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin (10 mg täglich) und Azithromycin (500 mg täglich) hatte keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin (basierend auf einer Analyse der HMG-CoA-Reductase-Hemmung). Allerdings wurde bei Patienten, die Azithromycin zusammen mit Statinen erhielten, nach der Markteinführung über Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten berichtet.

Carbamazepin: In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Versuchspersonen wurden die Serumspiegel von Carbamazepin und seinem aktiven Metaboliten bei gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin nicht signifikant beeinflusst.

Cimetidin: In einer pharmakokinetischen Studie, in der die Wirkung von Cimetidin als Einzeldosis, eingenommen zwei Stunden vor Azithromycin, auf die Pharmakokinetik von Azithromycin untersucht wurde, konnten keine Veränderungen der Pharmakokinetik von Azithromycin festgestellt werden.

Orale Cumarin-Antikoagulanzen: In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie ergab sich bei gesunden Versuchspersonen kein Hinweis auf eine Beeinflussung der gerinnungshemmenden Wirkung einer einmaligen 15-mg-Dosis von Warfarin durch Azithromycin. Es liegen aber seit der Markteinführung Berichte über verstärkte Antikoagulation nach der gleichzeitigen Anwendung von Azithromycin und oralen Cumarin-Antikoagulanzen vor. Obwohl ein Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen wurde, sollte die Prothrombinzeit bei Patienten unter einer Behandlung mit Cumarin-Antikoagulanzen verstärkt kontrolliert werden, wenn gleichzeitig Azithromycin verabreicht wird.

Ciclosporin: In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Versuchspersonen, die 500 mg orales Azithromycin täglich über 3 Tage erhielten und denen anschließend eine orale Einzeldosis von 10 mg/kg KG Ciclosporin verabreicht wurde, waren die C_{max} und AUC_{0-5} von Ciclosporin signifikant erhöht. Daher ist bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel Vorsicht geboten. Falls die gleichzeitige Anwendung indiziert ist, sollten die Ciclosporinspiegel kontrolliert und gegebenenfalls die Dosis angepasst werden.

Efavirenz: Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 600 mg Azithromycin und 400 mg Efavirenz täglich über 7 Tage führte zu keinen klinisch signifikanten pharmakokinetischen Interaktionen.

Fluconazol: Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 800 mg Fluconazol. Die Gesamtexposition und die Halbwertszeit von Azithromycin blieben unverändert, es wurde jedoch eine klinisch nicht relevante Verringerung der C_{max} (18%) von Azithromycin festgestellt.

Indinavir: Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Indinavir 800 mg dreimal täglich für 5 Tage.

Methylprednisolon: In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Versuchspersonen hatte Azithromycin keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Methylprednisolon.

Midazolam: Bei gesunden Versuchspersonen hatte eine dreitägige Behandlung mit Azithromycin 500 mg täglich keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer gleichzeitig verabreichten Einzeldosis von 15 mg Midazolam.

Nelfinavir: Nach gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin (1200 mg) und Nelfinavir (750 mg dreimal täglich bis zum Steady-State) kam es zu erhöhten Konzentrationen von Azithromycin. Es wurden

jedoch keine klinisch signifikanten unerwünschten Wirkungen beobachtet, sodass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist.

Rifabutin: Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin und Rifabutin hatte keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen der beiden Substanzen.

Unter gleichzeitiger Behandlung mit Azithromycin und Rifabutin wurde Neutropenie beobachtet. Neutropenie wurde mit der Anwendung von Rifabutin in Zusammenhang gebracht, ein kausaler Zusammenhang mit der Kombinationsbehandlung konnte aber nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Sildenafil: Bei gesunden männlichen Versuchspersonen gab es keine Hinweise auf einen Einfluss von Azithromycin (500 mg täglich für 3 Tage) auf die AUC und die C_{max} von Sildenafil und seinem Hauptmetaboliten.

Terfenadin: In pharmakokinetischen Studien ergaben sich keine Hinweise auf Interaktionen zwischen Azithromycin und Terfenadin. Selten wurde über Fälle berichtet, bei denen die Möglichkeit einer Wechselwirkung nicht ganz ausgeschlossen werden konnte, einen Beweis dafür gab es jedoch nicht.

Theophyllin: Bei gesunden Versuchspersonen, die gleichzeitig Azithromycin und Theophyllin erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf klinisch signifikante pharmakokinetische Interaktionen.

Triazolam: Bei 14 gesunden Versuchspersonen hatte die gleichzeitige Verabreichung von 500 mg Azithromycin am 1. Tag bzw. 250 mg am 2. Tag und Triazolam 0,125 mg am 2. Tag im Vergleich zu Placebo und Triazolam keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Triazolam.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Co-trimoxazol): Die gleichzeitige Anwendung von 1200 mg Azithromycin am 7. Tag einer 7-tägigen Behandlung mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (160 mg/800 mg) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Maximalkonzentration, die Gesamtexposition und die Harnausscheidung von Trimethoprim und Sulfamethoxazol. Die Serumkonzentrationen von Azithromycin waren dabei ähnlich wie in anderen Untersuchungen.

Orale Kontrazeptiva:

Orale Antibiotika können mit dem enterohepatischen Kreislauf von kontrazeptiven Steroiden interferieren, wodurch deren systemische Verfügbarkeit und Wirksamkeit reduziert wird. Eine pharmakokinetische Interaktionsstudie zeigte jedoch, dass eine 5 tägige Behandlung mit oralem Azithromycin (am ersten Tag 500 mg, gefolgt von 250 mg täglich) keinen signifikanten Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter (AUC, C_{max} , T_{max}) von Ethinylestradiol und Levonorgestrel hat. Die Resorption der kontrazeptiven Steroide aus dem Gastrointestinaltrakt wurde durch Azithromycin offensichtlich nicht beeinflusst.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur limitierte Daten (die Ergebnisse von weniger als 300 Schwangerschaften) hinsichtlich der Anwendung von Azithromycin an schwangeren Frauen.

Reproduktionsstudien an Tieren zeigten, dass Azithromycin in die Placenta übergeht, es wurden jedoch keine teratogenen Effekte beobachtet.

Es gibt keine adäquaten gut-kontrollierten klinischen Studien, welche die Auswirkungen von Azithromycin auf Schwangerschaften bei Anwendung an schwangeren Frauen evaluieren. Da Reproduktionsstudien in Tieren nicht immer aussagekräftig für den Menschen sind, sollte Azithromycin in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko übersteigt.

Als eine Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Azithromycin während des ersten Trimenons der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Azithromycin wurde in gestillten neugeborenen Säuglingen von behandelten Müttern nachgewiesen. Es gibt keine adäquaten und gut kontrollierten klinischen Studien an stillenden Frauen, welche die Pharmakokinetik der Exkretion von Azithromycin in die Muttermilch untersucht haben.

Die Datenlage zu den Auswirkungen von Azithromycin auf Neugeborene/Säuglinge ist unzureichend.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Azithromycin verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

In Fertilitätsstudien an Ratten war die Trächtigkeitsrate nach Verabreichung von Azithromycin reduziert. Die Bedeutung dieses Befundes 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. Zithromax 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 aufgelisteten Nebenwirkungen wurden aufgrund von klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung ermittelt und sind in der Tabelle nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Zur Klassifizierung der Häufigkeit werden die folgenden Kategorien angewendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$), und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Bei folgenden Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung besteht möglicherweise oder wahrscheinlich ein Zusammenhang mit Azithromycin:

	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidamykosen Vaginitis Vaginale Infektion Pneumonie Pilzinfektion Bakterielle Infektion Pharyngitis Gastroenteritis Atemwegserkrankung Rhinitis Mundsoor		Pseudo-membranöse Colitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie Neutropenie Eosinophilie		Thrombozytopenie Haemolytische Anämie

	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, <1/1.000)	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem Überempfindlichkeit		Anaphylaktische Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie		
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität Schlaflosigkeit	Agitation	Aggressives Verhalten Angstgefühle Delirium Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Benommenheit Schläfrigkeit Geschmacksstörungen Parästhesien		Synkopen Konvulsionen Hypästhesie Psychomotorische Hyperaktivität Geruchsverlust Geschmacksverlust Geruchsstörungen Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Sehstörungen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ohrerkrankung Schwindel		Hörstörungen einschließlich Hörverlust und/oder Tinnitus
Herz-erkrankungen			Herzklopfen		Torsades de pointes (siehe Abschnitt 4.4) Arrhythmie (siehe Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikulärer Tachykardie QT-Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäß-erkrankungen			Hitzewallungen		Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe Nasenbluten		

	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, < $1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, < $1/1.000$)	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Diarrhoe	Erbrechen Bauchschmerzen Übelkeit	Obstipation Flatulenz Dyspepsie Gastritis Dysphagie Aufgetriebener Bauch Mundtrockenheit Aufstoßen Mundgeschwür Übermäßiger Speichelfluss		Pankreatitis Zungenverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis	Leberfunktionsstörung Cholestatischer Ikterus	Leberversagen (in seltenen Fällen mit tödlichem Ausgang) (siehe Abschnitt 4.4) Fulminante Hepatitis Hepatische Nekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautrötung Hautausschlag Pruritus Urtikaria Dermatitis Hauttrockenheit Hyperhidrose	Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) Photosensitivitätsreaktion	Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) Toxische epidermale Nekrolyse (TEN) Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Osteoarthritis Myalgie Rückenschmerzen Nackenschmerzen		Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie Nierenschmerzen		Akutes Nierenversagen Interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Metrorrhagie Hodenerkrankung		

	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Häufigkeit nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Ödeme Asthenie Unwohlsein Erschöpfung Gesichtsödeme Schmerzen im Brustkorb Fieber Schmerzen Periphere Ödeme		
Untersuchungen		Abnahme der Lymphozyten Anstieg der Eosinophilen Abnahme der Bicarbonat Spiegel im Blut Anstieg der Basophilen, Monozyten und Neutrophilen	Anstieg von Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase Anstieg von Bilirubin, Harnstoff und Kreatinin im Blut Abnormer Kaliumspiegel Anstieg der alkalischen Phosphatase Anstieg von Chlorid, Glukose und Thrombozyten Abnahme von Hämatokrit Anstieg der Bicarbonat Spiegel Abnormer Natriumspiegel		
Verletzung und Vergiftung			Komplikationen nach Eingriffen		

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

Das Nebenwirkungsprofil bei Einnahme höherer als der empfohlenen Dosierungen entsprach dem, das bei normalen Dosierungen beobachtet wurde. Bei Überdosierungen sind allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibakterielle Wirkstoffe, Makrolide; ATC-Code: J01F A10

Azithromycin ist ein halbsynthetisches Azalid-Derivat mit einem 15-gliedrigen Lactonring aus der Gruppe der Makrolid-Antibiotika.

Azithromycin bindet an die 23S-rRNA der 50-S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Es blockiert die Proteinsynthese durch Hemmung des Transpeptidierungs-/Translokationsschritts der Proteinsynthese und durch Hemmung des Zusammenbaus der 50-S-Untereinheit des Ribosoms. Hieraus resultiert eine hauptsächlich bakteriostatische Wirkung.

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus AUC (Area under the curve, Fläche unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

Resistenzmechanismus

Eine Resistenz gegenüber Azithromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Efflux: Eine Resistenz kann durch Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran hervorgerufen werden, von der ausschließlich 14- und 15-gliedrige Makrolide betroffen sind (sog. M-Phänotyp).
- Veränderung der Zielstruktur: Durch Methylierung der 23S rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Lincosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (S_B) kommt (sog. MLS_B-Phänotyp).
- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

Beim M-Phänotyp liegt eine vollständige Kreuzresistenz von Azithromycin mit Clarithromycin, Erythromycin bzw. Roxithromycin vor. Beim MLS_B-Phänotyp besteht zusätzlich Kreuzresistenz mit Clindamycin und Streptogramin B. Mit dem 16-gliedrigen Makrolid Spiramycin besteht eine partielle Kreuzresistenz.

Methodik zur Bestimmung der In-vitro-Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber Azithromycin

Der Empfindlichkeitstest sollte unter Verwendung der Standardlabormethoden, wie etwa vom Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) beschrieben, durchgeführt werden. Dazu gehören Dilutionsmethoden (MHK-Bestimmung) und Empfindlichkeitstests unter Verwendung von Platten. Sowohl das CLSI als auch das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) liefern Interpretationskriterien für diese Methoden.

Basierend auf einer Reihe von Studien wird empfohlen, die In-vitro-Aktivität von Azithromycin in Umgebungsluft zu testen, um einen physiologischen pH des Nährmediums zu gewährleisten. Erhöhte CO₂-Spannungen, wie sie oft für Streptokokken und Anaerobier und gelegentlich für andere Spezies verwendet werden, führen zu einer Senkung des pH des Nährmediums. Dies hat eine nachteiligere Auswirkung auf die feststellbare Wirksamkeit von Azithromycin als auf die anderer Makrolide.

Das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) hat Empfindlichkeits-Breakpoints für Azithromycin basierend auf der MHK-Bestimmung festgelegt. Die Empfindlichkeitskriterien gemäß EUCAST sind in der folgenden Tabelle angeführt.

Empfindlichkeits-Breakpoints für Azithromycin gemäß EUCAST		
	MHK (mg/l)	
	empfindlich	resistent
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; MHK = minimale Hemmkonzentration.
 Quelle: EUCAST-Website: www.eucast.org/
 "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 5.0, valid from 2015-01-01."

Wirkungsspektrum

Die Häufigkeit einer Resistenz kann für bestimmte Spezies geografisch und zeitlich variieren. Deshalb sind lokale Informationen zur Resistenzlage wünschenswert, insbesondere 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.

Azithromycin zeigt eine Kreuzresistenz mit Erythromycin-resistenten Gram-positiven Isolaten. Wie bereits erwähnt, verursachen einige ribosomale Modifikationen eine Kreuzresistenz gegenüber anderen Klassen von Antibiotika, deren ribosomale Bindungsstellen sich mit denen der Makrolide überschneiden: Es existieren Kreuzresistenzen zu Lincosamiden (einschließlich Clindamycin) und zu Gruppe-B-Streptograminen (wie zum Beispiel die Quinupristin-Komponente von Quinupristin/Dalfopristin).

Eine Reduktion der Makrolidempfindlichkeit hat sich im Laufe der Zeit vor allem bei *Streptococcus pneumoniae* und *Staphylococcus aureus* gezeigt und wurde auch bei Viridansstreptokokken und *Streptococcus agalactiae* beobachtet.

Erreger, die sich üblicherweise als empfindlich gegenüber Azithromycin erweisen und Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien:

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Mycobacterium avium</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> §
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<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
Von Natur aus resistente Spezies
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<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.

§ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

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

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

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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Azithromycin Retardgranulat ist eine retardierte Darreichungsform, die mit einer einzigen oralen Dosis eine komplette Antibiotika-Therapie bietet. Daten aus separaten pharmakokinetischen Studien bei gesunden Erwachsenen zeigen, dass nach einer Einzeldosis Azithromycin Retardgranulat höhere Spitzenkonzentrationen im Serum (C_{max}) und eine höhere systemische Exposition (AUC) von Azithromycin sowohl am Tag der Dosierung und soweit es die AUC betrifft auch in den Tagen danach erreicht werden als bei konventionellen, unretardierten Darreichungsformen.

Resorption

Azithromycin Retardgranulat ist eine Darreichungsform, die Azithromycin langsam im Dünndarm freisetzt.

Im Vergleich zu unretardiertem Azithromycin (Lösliches Pulver) beträgt die relative Bioverfügbarkeit von Azithromycin Retardgranulat 83% und die Spitzenserumkonzentrationen werden ca. 2,5 Stunden später erreicht. Die t_{max} beträgt somit etwa 5 Stunden.

Auswirkungen bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme

Nach Einnahme von 2 g Azithromycin Retardgranulat durch Probanden nach einer sehr fetthaltigen Mahlzeit waren die Spitzenserumkonzentrationen und die systemische Exposition erhöht (115% bzw. 23%). Bei Verabreichung an Probanden nach einer normalen Mahlzeit erhöhten sich die Spitzenkonzentrationen um 119%, aber es zeigte sich kein Einfluss auf die systemische Exposition. Ergebnisse aus klinischen Studien zeigen, dass Azithromycin Retardgranulat bei Verabreichung im nüchternen Zustand vom Magen-Darm-Trakt besser vertragen wurde.

Verteilung

Die Serumproteinbindung von Azithromycin ist konzentrationsabhängig mit Werten von 51% bei 0,02 µg bis 7% bei 2,0 µg/ml. Nach oraler Verabreichung verteilt sich Zithromax im gesamten Organismus mit einem Verteilungsvolumen von 31,1 l/kg im Steady State.

Die Verteilung im Körper ist sehr gut, wobei im Gewebe bis zu 50fach höhere Konzentrationen als im Plasma erreicht werden. Sehr hohe Antibiotika-Konzentrationen werden in der Galle erreicht. Dieses für Antibiotika allgemein ungewöhnliche Verteilungsverhalten beruht auf einer sehr hohen Anreicherung von Azithromycin in Lysosomen. In Untersuchungen an Tieren konnte gezeigt werden, dass Phagozyten Azithromycin in großen Mengen aufnehmen, sodass am Ort der Infektion besonders hohe Antibiotikakonzentrationen erreicht werden.

Biotransformation

Der überwiegende Teil des systemisch vorhandenen Azithromycin wird unverändert über die Galle ausgeschieden. Studien zur Bestimmung des Metabolismus von Azithromycin *in vitro* und *in vivo* wurden nicht durchgeführt.

Elimination

Nach einer Dosis von 2 g Azithromycin Retard verringerten sich die Konzentrationen von Azithromycin im Serum polyphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von 59 Stunden. Es wird angenommen, dass die verlängerte terminale Halbwertszeit auf ein größeres Verteilungsvolumen zurückzuführen ist.

Azithromycin wird hauptsächlich unverändert über die Galle ausgeschieden. Im Laufe einer Woche werden ca. 6% der verabreichten Dosis unverändert im Urin ausgeschieden.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen:

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Verabreichung einer Einzeldosis von 1 g unretardiertem Azithromycin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (GFR 10 bis 80 ml/min). Statistisch signifikante Unterschiede von AUC₀₋₁₂₀ (11,7 mcg.h/ml vs 8,8 mcg.h/ml), C_{max} (1,6 mcg/ml vs 1,0 mcg/ml) und CL_r (0,2 ml/min / kg vs. 2,3 ml/min/kg) wurden zwischen der Gruppe mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR <10 ml/min) und der Gruppe mit normaler Nierenfunktion festgestellt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei einer leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörung unterschied sich die Serum-Pharmakokinetik von Azithromycin nach einer Einzeldosis nicht wesentlich von derjenigen bei normaler Leberfunktion. Untersuchungen nach Mehrfachanwendung fehlen. Es scheint, dass bei diesen Patienten die renale Azithromycin-Ausscheidung gesteigert ist, möglicherweise um die verminderte hepatische Ausscheidung zu kompensieren. Da die Leber jedoch den wichtigsten Ausscheidungsweg für Azithromycin darstellt, ist Azithromycin bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht zu empfehlen.

Ältere Patienten

Bei älteren Probanden (> 65 Jahre) waren die AUC-Werte nach einer 5-Tages-Anwendung von unretardiertem Azithromycin leicht erhöht gegenüber jungen Probanden (< 40 Jahre). Diese Werte werden jedoch nicht als klinisch signifikant eingestuft, weshalb keine Dosisanpassung erforderlich ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Phospholipidose (intrazelluläre Phospholipidansammlung) wurde in verschiedenen Geweben (z. B. Auge, Spinalganglien, Leber, Gallenblase, Niere, Milz und/oder Pankreas) bei Mäusen, Ratten und Hunden nach Verabreichung multipler Azithromycin-Dosen festgestellt. In ähnlichem Ausmaß wurde Phospholipidose im Gewebe von neugeborenen Ratten und Hunden beobachtet. Nach Absetzen der Azithromycin-Therapie war die Wirkung reversibel. Die Bedeutung dieses Befundes für Tiere und Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glyceryldibehenat
Poloxamer 407
Saccharose
Tertiäres Natriumphosphat
Magnesiumhydroxid
Hydroxypropylcellulose
Xanthangummi
Siliciumdioxid
Titandioxid (E-171)
Künstliches Kirscharoma (Nr. 11929)
Künstliches Bananenaroma (Nr. 15223)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Trockengranulat: 3 Jahre

Nach Rekonstitution: 12 Stunden, nicht über 30° C lagern.

Nach Zubereitung der Suspension muss die Flasche bis zur Anwendung sorgfältig verschlossen bleiben.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30° C lagern.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Flasche enthält 25,2 g Granulat zur Rekonstitution mit 60 ml Wasser. Auf der Flasche befindet sich eine Markierung zur Abmessung der für die Zubereitung benötigten Wassermenge.

Das Arzneimittel ist in einer HDPE-Kunststoffflasche mit kindersicherem Schraubverschluss verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-26873

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Februar 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Oktober 2012

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten