

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azithromycin Teva 250 mg Filmtabletten
Azithromycin Teva 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

250 mg: Eine Filmtablette enthält 250 mg Azithromycin (als Dihydrat).
500 mg: Eine Filmtablette enthält 500 mg Azithromycin (als Dihydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

250 mg: Weiße, längliche, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „AI 250“ auf einer Seite.
500 mg: Hellblaue, längliche, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „AI 500“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Azithromycin wird zur Behandlung folgender Infektionen angewendet, die durch Azithromycinempfindliche Erreger hervorgerufen werden (siehe 4.4 und 5.1):

- Infektionen der unteren Atemwege: akute Bronchitis und leichte bis mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie.
- Infektionen der oberen Atemwege: Sinusitis und Pharyngitis/Tonsillitis
- akute Otitis media
- leichte und mittelschwere Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes, z.B. Follikulitis, Cellulitis, Erysipel.
- unkomplizierte, durch *Chlamydia trachomatis* verursachte Urethritis und Zervizitis.

Offizielle Richtlinien für den sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Azithromycin ist nicht die erste Wahl bei empirischer Behandlung von Infektionen in Gegenden, wo die Prävalenz resistenter Keime mehr als 10 % beträgt (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Dauer der Behandlung bei den jeweiligen Infektionserkrankungen ist unten beschrieben.

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht über 45 kg und Erwachsene, einschließlich ältere Personen

Die Gesamtdosis beträgt 1500 mg Azithromycin, die über drei Tage hinweg aufgeteilt wird (500 mg einmal täglich). Als Alternative kann die Dosis über 5 Tage aufgeteilt werden (500 mg als Einzeldosis am ersten Tag, danach 250 mg einmal täglich).

Bei unkomplizierter Urethritis und Zervizitis, die durch *Chlamydia trachomatis* verursacht werden, wird die orale Einzeldosis von 1000 mg auf einmal eingenommen.

Bei Sinusitis zielt die Behandlung auf Erwachsene und Jugendliche über 16 Jahren ab.

Kinder und Jugendliche mit einem (Körpergewicht unter 45 kg)

Die Filmtabletten sind für diese Patientengruppe nicht geeignet. Es sollten andere Darreichungsformen von Azithromycin wie z.B. Suspensionen angewendet werden.

Ältere Personen

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter oder moderater Nierenfunktionsstörung (GFR 10-80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe unter Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis moderaten Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe unter Abschnitte 4.3 und 4.4).

Art der Anwendung

Azithromycin Filmtabletten sollten als tägliche Einmaldosis verabreicht werden. Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allergische Reaktionen

Selten wurden, wie von Erythromycin und anderen Makrolidantibiotika bekannt, schwere allergische Reaktionen, einschließlich Angioödem und Anaphylaxie (in seltenen Fällen letal), berichtet. In einigen Fällen traten die Symptome wiederholt auf und erforderten eine längerfristige Überwachung bzw. Behandlung.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung (GFR 10-80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 10 ml/min) ist Vorsicht geboten, da eine 33%ige Erhöhung der systemischen Exposition mit Azithromycin beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Da Azithromycin primär über die Leber ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten. Es wurden unter Azithromycin Fälle von fulminanter Hepatitis bis zu potenziell lebensbedrohlichem Leberversagen 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 Symptome einer Leberfunktionsstörung, wie rasch fortschreitende Schwäche mit Gelbsucht, Dunkelfärbung des Harns, Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie, auftreten, sollten Leberfunktionstests/-untersuchungen durchgeführt werden.

Falls eine schwere Lebererkrankung auftritt, muss die Anwendung von Azithromycin beendet werden.

Ergotalkaloide und Azithromycin

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

QT-Verlängerung

Es kann nicht völlig ausgeschlossen werden, dass Azithromycin bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Verlängerung der kardialen Repolarisation eine ähnliche Wirkung hat (siehe auch 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 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 Klasse III (Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Cisaprid und Terfenadin; Antipsychotika wie Primozid; Antidepressiva wie Citalopram; und Fluoroquinolone wie Moxifloxacin und Loevofoxacin,
- mit Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie und Hypomagnesiämie,
- mit klinisch relevanter Bradykardie, Herzarrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz.

Vor der Verschreibung von Azithromycin ist folgendes zu beachten:

Azithromycin - Filmtabletten sind nicht für die Behandlung von schweren Infektionen, bei denen schnell eine hohe Konzentration des Antibiotikums im Blut erforderlich ist, geeignet.

In Gebieten mit einem hohen Auftreten einer Erythromycin A-Resistenz ist es besonders wichtig die Entwicklung des Empfindlichkeitsmusters gegenüber Azithromycin und anderen Antibiotika zu bedenken.

Wie bei anderen Makroliden wurden in einigen Europäischen Ländern hohe Resistenzraten von *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) für Azithromycin berichtet (siehe Abschnitt 5.1). Das sollte bei der Behandlung von durch *Streptococcus pneumoniae* verursachten Infektionen berücksichtigt werden.

Staphylococcus aureus, der Haupterreger von Weichteilinfektionen, ist häufig gegen Azithromycin resistent. Daher muss die Empfindlichkeit getestet werden, bevor eine Behandlung einer Weichteilinfektion mit Azithromycin begonnen wird.

Pharyngitis/Tonsillitis

Azithromycin ist nicht das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Pharyngitis und Tonsillitis, die durch *Streptococcus pyogenes* verursacht sind. Bei diesen Erkrankungen sowie zur Prophylaxe von akutem rheumatischem Fieber ist Penicillin das Mittel der ersten Wahl.

Sinusitis

Oft ist Azithromycin nicht das Mittel der ersten Wahl für die Behandlung von Sinusitis.

Akute Otitis media

Häufig ist Azithromycin zur Behandlung von Otitis media nicht das Mittel der ersten Wahl.

Infizierte Brandwunden

Azithromycin ist nicht angezeigt zur Behandlung von infizierten Brandwunden.

Sexuell übertragbare Krankheiten

Bei sexuell übertragenen Infektionen sollte eine Ko-Infektion mit *T. pallidum* ausgeschlossen werden.

Superinfektionen

Es sollte auf mögliche Symptome einer Superinfektionen geachtet werden, die ursächlich auf nicht-empfindliche Erreger wie z.B. Pilze zurückzuführen ist. Eine Superinfektionen kann einen Abbruch der Behandlung mit Azithromycin erforderlich machen und adäquate Maßnahmen erfordern.

Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen

Bei Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen sollte die Anwendung von Azithromycin mit Vorsicht erfolgen.

Myasthenia gravis

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).

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 einer 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.

Sollte eine pseudomembranöse Colitis durch Azithromycin hervorgerufen worden sein, sind Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, kontraindiziert.

Langzeitanwendung

Es liegen keine Erfahrungen über die Sicherheit und Wirksamkeit bei der Langzeitanwendung von Azithromycin in den genannten Anwendungsgebieten vor. Falls es zu einem schnellen Wiederauftreten der Infektion kommt, sollte eine Behandlung mit einem anderen Antibiotikum in Betracht gezogen werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Azithromycin für die Verhinderung oder Behandlung einer *Mycobacterium avium complex (MAC)* Infektion bei Kindern wurde nicht untersucht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antazida

Eine Untersuchung zur Wirkung eines gleichzeitig verabreichten Antazidums auf die Pharmakokinetik von Azithromycin ergab keine Veränderungen der Gesamtbioverfügbarkeit, obwohl die Serumspitzenkonzentrationen von Azithromycin um etwa 25 % reduziert waren. Bei Patienten, die sowohl Azithromycin als auch Antazida erhalten, sollten die beiden Arzneimittel nicht zur gleichen Zeit angewendet werden. Azithromycin sollte mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach dem Antazidum eingenommen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin Retardgranulat zur Herstellung einer oralen Suspension mit einer Dosis von 20 ml Co-Magaldrox (Aluminiumhydroxid und Magnesiumhydroxid) beeinflusst nicht die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Azithromycinresorption.

Cetirizin

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

Digoxin (P-gp Substrat)

Von einigen Makrolid-Antibiotika ist bekannt, dass sie den intestinalen Metabolismus von Digoxin beeinflussen können. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Azithromycin, einem strukturverwandten Azalid-Antibiotikum, und Digoxin sollte daher auf die Möglichkeit erhöhter Digoxinspiegel geachtet werden.

Zidovudin

Die Plasma-Pharmakokinetik und Exkretion über den Urin von Zidovudin bzw. seinem glukuronierten 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.

Didanosin (Dideoxyinosin)

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

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.

Ergotamin

Wegen der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus soll Azithromycin nicht zusammen mit Mutterkornalkaloid-Derivaten verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden pharmakokinetische Studien mit Azithromycin und den unten angeführten Arzneimitteln, die bekanntlich vorwiegend über das 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-Reduktasehemmung). 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 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.

Azithromycin sollte mit Vorsicht in Kombination mit Terfenadin verabreicht werden.

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 Azithromycin 500 mg am 1. Tag bzw. 250 mg am 2. Tag und Triazolam 0,125 mg am 2. Tag im Vergleich zu Plazebo 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.

Cisaprid

Cisaprid wird in der Leber durch das Enzym CYP 3A4 verstoffwechselt. Da Makrolide dieses Enzym hemmen, könnte eine gleichzeitige Anwendung von Cisaprid eine weitere Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikulärer Arrhythmien sowie Torsades de pointes induzieren.

Astemizol, Alfentanil

Es liegen keine Daten zu Wechselwirkungen mit Astemizol und Alfentanil vor. Eine gleichzeitige Anwendung dieser Wirkstoffe mit Azithromycin sollte mit Vorsicht erfolgen, da in Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung mit dem Makrolidantibiotikum Erythromycin eine Verstärkung von dessen Wirkung beschrieben wurde.

Substanzen, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen

Azithromycin darf nicht gleichzeitig mit anderen Wirkstoffen, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen, eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt nicht genug Daten zur Anwendung von Azithromycin bei schwangeren Frauen. Bei reproduktionstoxikologischen Studien an Tieren wurde gezeigt, dass Azithromycin die Plazenta passiert, aber es wurden keine teratogenen Auswirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Sicherheit von Azithromycin wurde bezüglich der Anwendung der Wirksubstanz während der Schwangerschaft nicht bestätigt. Deshalb sollte Azithromycin nur dann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.

Stillzeit

Es wurde berichtet, dass Azithromycin in die Muttermilch ausgeschieden wird, es gibt jedoch keine geeigneten und gut kontrollierten klinischen Studien an stillenden Frauen, die die Pharmakokinetik der Azithromycin-Ausscheidung in die Muttermilch beschreiben. Da viele Substanzen in die Muttermilch übergehen, sollte Azithromycin nicht in der Behandlung stillender Frauen angewendet werden, außer der Arzt ist der Meinung, dass der mögliche Vorteil das potentielle Risiko für den Säugling rechtfertigt.

Fertilität

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

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

Es gibt keinen Hinweis, der darauf hindeutet, dass Azithromycin eine Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Patienten hat. Die Möglichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen wie Benommenheit und Krampfanfälle sollte jedoch beim Ausführen dieser Tätigkeiten berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Ca. 13 % der in klinischen Studien eingeschlossenen Patienten berichteten über Nebenwirkungen, hauptsächlich über Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Die aufgelisteten Nebenwirkungen wurden aufgrund von klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung ermittelt und sind in der Tabelle nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung beobachtet wurden, sind kursiv gedruckt.

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.

Systemorgan- klasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100$, $< 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Selten $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidiasis Vaginalinfektion Pneumonie Pilzinfektionen Bakterielle Infektion Pharyngitis Gastroenteritis Atemstörung Rhinitis Mundsoor		<i>Pseudo- membranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie Eosinophilie		<i>Thrombozyto- penie hämolytische Anämie</i>
Erkrankung des Immunsystem s			Angioödem Überempfindlich- keit		<i>Anaphylak- tische Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)</i>
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			Anorexie		
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität Insomnie	Agitation Depersonalisierung	<i>Aggression Angst Delirium Halluzinationen</i>
Erkrankungen des Nervensystems		Kopf- schmerzen	Schwindel Somnolenz Dysgeusie Parästhesie		<i>Synkope Konvulsionen Hypoästhesie psycho- motorische Hyperaktivität Anosmie Parosmie Ageusie Myasthenia</i>

					<i>gravis (siehe Abschnitt 4.4)</i>
Augenerkrankungen			Sehstörungen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hörstörung		Hörbeeinträchtigung einschließlich Taubheit und/oder Tinnitus
Herzerkrankungen			Palpitationen		<i>Torsades de Pointes (siehe Abschnitt 4.4) Arrhythmien (s. Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikulärer Tachykardien QT-Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4)</i>
Gefäßerkrankungen			Hitzewallungen		<i>Hypotonie</i>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe Epistaxis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Erbrechen Abdominalschmerzen Übelkeit	Obstipation Flatulenz Dyspepsie Gastritis Dysphagie aufgetriebener Bauch Mundtrockenheit Aufstoßen Mundgeschwüre vermehrter Speichelfluss Weicher Stuhl	Verfärbung der Zähne	<i>Pankreatitis, Zungenverfärbung</i>
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis	abnorme Leberfunktion cholestatische Gelbsucht	<i>Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4.) selten mit tödlichem Ausgang, fulminante Hepatitis hepatische Nekrose</i>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Hautausschlag Pruritus Urtikaria Dermatitis trockene Haut Hyperhidrosis	Lichtempfindlichkeitsreaktionen	<i>Steven-Johnson-Syndrom toxische epidermale Nekrolyse Erythema multiforme Maculopapulöser Ausschlag</i>

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Osteoarthritis Myalgie Rückenschmerzen Nackenschmerzen		Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie Nierenschmerzen		<i>akutes Nierenversagen interstitielle Nephritis</i>
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Metrorrhagie Hodenerkrankung Vaginitis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Ödeme Asthenie Malaise Müdigkeit Gesichtsödeme Schmerzen im Brustbereich Pyrexie Schmerzen periphere Ödeme		Schmerzen
Untersuchungen		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 der Blutbilirubine Erhöhung des Blutharnstickstoff Erhöhung des Blutkreatinins Abnormer Kaliumspiegel im Blut Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut Chloride erhöht Glucose erhöht Erhöhung der Blutplättchen Hämatokrit erhöht Bikarbonat erniedrigt abnormer Natriumspiegel		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Post-prozedurale Komplikationen		

Unerwünschte Wirkungen, die möglicherweise oder vermutlich mit der Prophylaxe oder Behandlung

einer Infektion mit *Mycobacterium Avium* complex zusammenhängen, gestützt auf Erfahrungen aus klinischen Studien bzw. nach Markteinführung. Diese Nebenwirkungen unterscheiden sich von denen, die bei Formulierungen mit sofortiger oder verzögerter Freisetzung berichtet wurden, entweder in der Art oder deren Häufigkeit:

	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100 bis <1/10	Gelegentlich ≥1/1.000 bis <1/100
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl Kopfschmerzen Parästhesien Dysgeusie	Hypästhesie
Augenerkrankungen		Sehstörungen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Taubheit	Hörstörungen Tinnitus
Herzerkrankungen			Palpitationen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall Bauchschmerzen Übelkeit Blähungen Bauchbeschwerden Weicher Stuhl		
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag Pruritus	Stevens-Johnson-Syndrom Photosensibilität
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue	Asthenie Krankheitsgefühl

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
Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5
AT-1200 WIEN
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 normaler Dosierungen beobachtet wurde. Bei Überdosierungen sind allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen angezeigt.

Symptome:

Die typischen Symptome einer Überdosierung von Makrolidantibiotika beinhalten reversiblen Hörverlust, schwere Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe.

Behandlung:

In Fällen einer Überdosierung ist die Verabreichung von medizinischer Kohle, eine generelle Behandlung der Symptome und Maßnahmen zur Sicherung der Vitalfunktionen angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Makrolide.

ATC-Code: J01FA10.

Azithromycin ist ein Makrolidantibiotikum der Azalidgruppe.

Das Molekül wird durch Addition eines Stickstoffatoms in den Laktoring von Erythromycin A dargestellt. Die chemische Bezeichnung von Azithromycin ist 9-Desoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homo-Erythromycin A. Das Molekulargewicht beträgt 749,0.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Azithromycin basiert auf der Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese durch Bindung an die 50 S ribosomale Untereinheit, was eine Translokation der Peptidketten verhindert.

(Kreuz)-Resistenz

Im Allgemeinen wurde berichtet, dass die Resistenz unterschiedlicher Bakterienspezies gegenüber Makroliden auf drei Mechanismen zurückzuführen ist, die mit Veränderungen des Zielortes, antibiotischer Modifikation oder verändertem antibiotischem Transport (Efflux) zusammenhängen. Der Efflux bei Streptokokken wird durch *mef* Gene übertragen und resultiert in einer auf Makrolide beschränkten Resistenz (M Phänotyp). Die Zielmodifikation wird durch *erm* kodierte Methylasen kontrolliert.

Eine komplette Kreuzresistenz existiert zwischen Erythromycin, Azithromycin, anderen Makroliden und Lincosamiden für *Streptococcus pneumoniae*, beta-hämolytische Streptokokken der Gruppe A, *Enterococcus* spp. und *Staphylococcus aureus*, einschließlich Methicillin-resistentem *S. aureus* (MRSA).

Penicillin-sensitive *S. pneumoniae* sind eher wahrscheinlich gegenüber Azithromycin empfindlich als dies Penicillin-resistente Stämme von *S. pneumoniae* sind. Der Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) ist weniger wahrscheinlich gegenüber Azithromycin empfindlich als der Methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA).

Die Induktion einer signifikanten Resistenz sowohl in *in vitro* als auch in *in vivo*- Modellen beträgt ≤ 1 Dilutionsanstieg der minimalen Hemmkonzentrationen (MICs) für *S. pyogenes*, *H. influenzae* und *Enterobacteriaceae* nach neun subletalen Passagen der Wirksubstanz und drei Dilutionsanstiegen für *S. aureus* und die Entwicklung einer *in vitro* Resistenz aufgrund von Mutation ist selten.

Grenzwerte (breakpoints)

Grenzwerte der Azithromycin-Empfindlichkeit typischer bakterieller Erreger:

EUCAST (2009):

- *Staphylococcus* spp.: empfindlich ≤ 1 mg/l und resistent >2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*.: empfindlich $\leq 0,12$ mg/l und resistent > 4 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*: empfindlich $\leq 0,5$ mg/l und resistent $> 0,5$ mg/l
- *Streptococcus* spp. inklusive der Gruppen A, B, C, G sowie *Streptococcus pneumoniae*: empfindlich $\leq 0,25$ mg/l und resistent $> 0,5$ mg/l

Die Prävalenz der Resistenz für bestimmte Erregerarten kann sowohl geografische als auch zeitliche variieren. Lokale Daten über Resistenzen sind insbesondere zur Behandlung schwerer Infektionen wünschenswert. Wenn notwendig, sollte die Meinung eines Fachmanns eingeholt werden. Dies insbesondere dann, wenn das lokale Vorkommen von Resistenzen so hoch ist, dass die Wirksamkeit von Azithromycin bei zumindest einigen Arten von Infektionen fragwürdig erscheint.

Spezies, bei denen die erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann: Häufigkeit von Resistenz ist größer oder gleich 10 % in mindestens einem Land der EU.

Tabelle: Antibakterielles Spektrum von Azithromycin

Spezies
Üblicherweise empfindliche Spezies
Gram-positive Aerobier
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Erythromycin-empfindlich Penicillin-empfindlich
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erythromycin-empfindlich
Gram-negative Aerobier
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Escherichia coli-ETEC</i>
<i>Escherichia coli-EAEC</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i> Erythromycin-empfindlich Erythromycin-teilsensibel
<i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobier
<i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Porphyromonas</i> spp.
<i>Propionibacterium</i> spp.
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Listeria</i> spp.
<i>Mycobacterium avium</i> Complex
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Gram-positive Aerobier

<i>Staphylococcus aureus</i> Methicillin-susceptible
Coagulase-neg. staphylococci Methicillin-susceptible ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicillin-teilsensibel Penicillin-resistent Erythromycin-teilsensibel
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erythromycin-teilsensibel
<i>Streptokokken der viridans-Gruppe</i> Penicillin-teilsensibel
Gram-negative Aerobier
<i>Moraxella catarrhalis</i> Erythromycin-resistent
Anaerobier
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Gram positive Aerobier
<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Erythromycin-resistent Penicillin & Erythromycin-resistent
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erythromycin-resistent
<i>Streptokokken der viridans-Gruppe</i> Penicillin-resistent Erythromycin-resistent
Gram negative Aerobier
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobier
<i>Bacteroides fragilis</i> Gruppe

⁺⁺ Resistenz beträgt mehr als 50%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung beträgt die Bioverfügbarkeit von Azithromycin ca. 37 %. Die maximale Plasmakonzentration wird nach 2-3 Stunden erreicht.

Verteilung

Oral verabreicht verteilt sich Azithromycin ausreichend im gesamten Organismus. Pharmakokinetische Untersuchungen zeigten höhere Azithromycin - Konzentrationen in den Geweben (bis zum 50-Fachen der beobachteten maximalen Plasmakonzentration) als im Plasma ergeben. Dies lässt darauf schließen, dass die Substanz im Gewebe stark gebunden wird (*Steady-state*-Verteilungsvolumen: ca. 31 l/kg). Die mittlere beobachtete maximale Konzentration (C_{max}) nach einer Einzeldosis von 500 mg beträgt 2-3 Stunden nach der Verabreichung etwa 0,4 µg/ml. Bei empfohlener Dosis kommt es zu keiner Akkumulation im Serum/Plasma. Zu einer Akkumulation kommt es in den Geweben, in denen die Konzentration sehr viel höher ist als im Serum/Plasma. Drei Tage nach der Verabreichung von 500 mg, entweder als Einzeldosis oder auf mehrere Dosen verteilt, wurden Konzentrationen von 1,3-4,8 µg/g, 0,6-2,3 µg/g, 2,0-2,8 µg/g und 0-0,3 µg/ml sowohl in der Lunge, der Prostata, den Tonsillen und dem Serum gefunden.

Die durchschnittlichen Spitzenkonzentrationen, die in den peripheren Leukozyten gemessen wurden liegen höher als die MIC₉₀ der häufigsten Krankheitserreger.

In experimentellen *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien reichert sich Azithromycin in Phagozyten an. Die Freisetzung wird durch aktive Phagozytose stimuliert. In Tiermodellen schien dieser Prozess zur Akkumulation von Azithromycin im Gewebe beizutragen.

Der Bindung von Azithromycin an Plasmaproteine schwankt und variiert je nach Serumkonzentration zwischen 52 % bei 0,005 µg/ml und 18 % bei 0,5 µg/ml.

Biotransformation und Elimination

Die terminale Plasmaeliminations-Halbwertszeit entspricht der Eliminationshalbwertszeit aus dem Gewebe von 2 bis 4 Tagen. Bei älteren Freiwilligen (> 65 Jahren), wurden nach 5-tägiger Therapie durchwegs höhere (um 29%) AUC Werte beobachtet als bei jüngeren Personen (< 45 Jahren). Diese Unterschiede erscheinen jedoch klinisch nicht relevant zu sein; daher wird eine Dosisanpassung nicht für erforderlich gehalten. Ungefähr 12% der intravenös verabreichten Dosis wird in unveränderter Form über einen Zeitraum von 3 Tagen im Urin ausgeschieden; die größte Menge dabei innerhalb der ersten 24 Stunden.

Zwei Tage nach fünftägiger Behandlungsdauer wurden in der menschlichen Galle Konzentrationen von bis zu 237 µg/ml Azithromycin zusammen mit 10 Metaboliten (gebildet durch N- und O-Demethylierung, durch Hydroxylierung der Desosamin- und Aglykonringe und durch Abspaltung des Cladinosekonjugats) gefunden. Ein Vergleich zwischen HPLC und mikrobiologischen Bestimmungsmethoden legt nahe, dass die Metaboliten für die mikrobiologische Wirkung von Azithromycin keine Rolle spielen.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)>80ml/min), stiegen bei Patienten mit geringgradiger bis mäßiger Niereninsuffizienz (GFR von 10-80 ml/min) nach einer einmaligen oralen Gabe von 1 g Azithromycin, die mittlere Spitzenkonzentrationen C_{max} und AUC_{0-120} um 5,1% bzw. 4,2 %. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 10 ml/min), stieg im Vergleich zur normalen Nierenfunktion die mittlere Spitzenkonzentration C_{max} und AUC_{0-120} um 61 % bzw. 35 %.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit geringgradigen bis mäßigen Leberfunktionsstörungen gibt es keine Anhaltspunkte für eine veränderte Serum-Pharmakokinetik von Azithromycin im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion. Bei diesen Patienten scheint sich die Ausscheidung von Azithromycin im Harn zu erhöhen, u.U. um die verminderte Ausscheidung über die Leber zu kompensieren. Es gibt keine Daten über die Anwendung von Azithromycin in Fällen von schwererer Leberfunktionsstörung.

Ältere Personen

Die Pharmakokinetik bei älteren Männern war ähnlich zu der von jungen Erwachsenen; bei älteren Frauen trat keine signifikante Akkumulation auf, obwohl höhere Spitzenkonzentrationen gemessen wurden (Anstieg von 30 – 50%).

Pädiatrische Population

Die Pharmakokinetik wurde bei Kindern mit einem Alter von 4 Monaten bis 15 Jahren untersucht, indem sie Kapseln, Granulat oder Suspension einnahmen. Bei einer Dosis von 10 mg/kg KG an Tag 1, gefolgt von 5 mg/kg an Tag 2 – 5, ist die gemessene maximale Plasmakonzentration C_{max} mit 224 µg/l bei Kindern im Alter von 0,6 – 5 Jahren leicht geringer als bei Erwachsenen. Bei Kindern im Alter von 6-15 Jahren betrug die maximale Plasmakonzentration C_{max} 383µg/l, gemessen nach dreitägiger Dosierung. Mit 36 Stunden lag die Halbwertszeit $t_{1/2}$ bei älteren Kindern innerhalb der auch für Erwachsene zu erwartenden Spanne.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien in den das 40-fache der klinischen therapeutischen Dosis verabreicht wurde, wurde belegt, dass Azithromycin reversible Phospholipidosen verursachen kann; daraus ergaben sich jedoch keine damit in Verbindung stehenden toxikologischen Konsequenzen. Die Relevanz dieser Ergebnisse für die Anwendung von Azithromycin in therapeutischen Dosierungen beim Menschen ist unklar.

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

Kanzerogenes Potential

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

Mutagenes Potential

Aus in-vivo und in-vitro Test-Modellen liegen keine Hinweise für ein Potential für genetische und chromosomale Mutationen vor.

Reproduktionstoxizität

Nach oraler Verabreichung von Azithromycin an Ratten wurden keine teratogenen Effekte in Embriotoxizitätsstudien beobachtet.

Bei Ratten verursachten Dosen von 100 und 200 mg Azithromycin/kg KG/Tag leichte Verzögerungen der fetalen Ossifikation und der mütterlichen Körpergewichtszunahme. In Peri- und Postnatalstudien wurden bei Ratten leichte Retardierungen bei Dosierungen von 50 mg/kg KG/Tag Azithromycin und mehr beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Calciumhydrogenphosphat wasserfrei
Hypromellose
Maisstärke
Vorverkleisterte Stärke
mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat
Natriumdodecylsulfat

Filmüberzug:

Hypromellose
Farbe Indigotin Lack (E 132) (nur bei den 500 mg Filmtabletten)
Titandioxid (E 171)
Polysorbat 80
Talcum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium Blisterpackungen.

250 mg: Packungsgrößen: 2, 4, 6, 10 Filmtabletten.

500 mg: Packungsgrößen: 1, 2, 3, 6, 30 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert-Schweitzer-Gasse 3
A-1140 Wien
Tel.-Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.:+43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

250 mg:1-26958

500 mg: 1-26959

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

5.April 2007/8. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

12/2013

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

NR, apothekenpflichtig.