

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azyter 15 mg/g Augentropfen im Einzeldosisbehältnis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Lösung enthält 15 mg Azithromycin 2 H₂O, entsprechend 14,3 mg Azithromycin.
Ein Einzeldosisbehältnis mit 250 mg Lösung enthält 3,75 mg Azithromycin 2 H₂O.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen im Einzeldosisbehältnis.
Klare, farblose bis leicht gelbe, ölige Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Azyter 15 mg/g Augentropfen im Einzeldosisbehälter wird angewendet zur lokalen antibakteriellen kurativen Behandlung der Konjunktivitis, die durch empfindliche Stämme verursacht wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- eitrige bakterielle Konjunktivitis bei Kindern (von Geburt an bis zu einem Alter von 17 Jahren) und Erwachsenen,
- trachomatöse Konjunktivitis, die durch *Chlamydia trachomatis* verursacht wird, bei Kindern (von Geburt an bis zu einem Alter von 17 Jahren) und Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4 "Anwendung bei Neugeborenen").

Die offiziellen Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene:

2x täglich, morgens und abends, über 3 Tage 1 Tropfen in den Fornix conjunctivae einbringen.

Es ist nicht notwendig, die Behandlung über mehr als 3 Tage fortzusetzen.

Für den Behandlungserfolg ist es wichtig, den Behandlungsplan einzuhalten.

Ältere Patienten:

Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Kinder und Jugendliche:

Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Der Patient ist anzuweisen:

- sich vor und nach der Anwendung sorgfältig die Hände zu waschen,
- jeden Kontakt zwischen der Tropferspitze des Einzeldosisbehältnisses und dem Auge bzw. den Augenlidern zu vermeiden,
- das Einzeldosisbehältnis nach der Anwendung zu verwerfen und dieses nicht für weitere Anwendungen aufzubewahren.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, ein anderes Makrolid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Augentropfen dürfen nicht injiziert oder geschluckt werden.

Die Augentropfen dürfen nicht peri- oder intraokular injiziert werden.

Im Fall einer allergischen Reaktion ist die Behandlung abzusetzen.

Der Patient sollte darüber informiert werden, dass es nicht notwendig ist, die Anwendung der Augentropfen nach der 3-tägigen Behandlung fortzusetzen, auch wenn noch verbleibende Anzeichen der bakteriellen Konjunktivitis vorliegen.

Im Allgemeinen kommt es innerhalb von 3 Tagen zu einem Nachlassen der Symptome. Kommt es nach 3 Tagen nicht zu einer Verbesserung der Krankheitszeichen, ist die Diagnose zu überdenken.

Patienten mit bakterieller Konjunktivitis sollten keine Kontaktlinsen tragen.

Bei der systemischen Anwendung von Azithromycin sind Fälle einer heftigen Hepatitis berichtet worden, die möglicherweise zu einem lebensbedrohlichen Leberversagen führen können. Bei der Anwendung am Auge ist dieses Risiko nicht von Bedeutung, da eine systemische Belastung durch den Wirkstoff vernachlässigbar ist (siehe Abschnitt 5.2).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei der Anwendung von Erythromycin und anderen Makrolidantibiotika wurde über das Auftreten seltener schwerwiegender allergischer Reaktionen berichtet, einschließlich Angioödem und Anaphylaxie (selten tödlich verlaufend), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN) (selten tödlich verlaufend) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS). Einige dieser unter Azithromycin aufgetretenen Reaktionen traten dann immer wieder auf und bedurften einer verlängerten Nachbeobachtungsphase und Behandlung. Falls eine allergische Reaktion auftritt sollte das Arzneimittel abgesetzt werden und eine geeignete Therapie begonnen werden.

Der behandelnde Arzt muss berücksichtigen, dass die allergischen Symptome nach Beendigung der symptomatischen Behandlung wieder auftreten können.

Kinder und Jugendliche

Für die Behandlung der trachomatösen Konjunktivitis sind keine vergleichenden Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit mit Azyter 15 mg/g Augentropfen bei Kindern unter 1 Jahr durchgeführt worden, aber es sind keine sicherheitsrelevanten Aspekte oder Unterschiede im Krankheitsverlauf bekannt, die eine Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr bei dieser Indikation ausschließen, wenn man die klinische Erfahrung bei der Behandlung der trachomatösen Konjunktivitis bei Kindern über 1 Jahr und die Erfahrung mit Azyter bei der Behandlung der eitrigen bakteriellen Konjunktivitis bei Kindern von Geburt an berücksichtigt.

Anwendung bei Neugeborenen

Gestützt auf den internationalen Konsensus zu Erkrankungen des Auges und des Genitaltraktes, die auf Neugeborene übertragen werden können, erfordert die durch *Chlamydia trachomatis* verursachte nicht-trachomatöse Konjunktivitis sowie die durch *Neisseria gonorrhoeae* verursachte Konjunktivitis eine systemische Behandlung.

Bei Neugeborenen und Kleinkindern unter 3 Monaten kann eine durch *Chlamydia trachomatis* hervorgerufene systemische Infektion (z.B. Pneumonie, Bakteriämie) gleichzeitig mit einer Konjunktivitis bestehen. Bei dringendem Verdacht ist eine systemische Behandlung notwendig.

Diese Behandlung ist nicht zur prophylaktischen Anwendung bei bakterieller Konjunktivitis bei Neugeborenen vorgesehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurde keine spezifische Wechselwirkungsstudie mit Azyter durchgeführt.

Da nach Einbringung von Azyter in das Auge keine nachweisbaren Konzentrationen von Azithromycin im Plasma gefunden werden (siehe Abschnitt 5.2), sind bei der Anwendung der Augentropfen keine der Wechselwirkungen, die für oral angewendetes Azithromycin mit anderen Arzneimitteln beschrieben sind, zu erwarten.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Augentropfen sollte ein Abstand von 15 Minuten zwischen den Anwendungen eingehalten werden. Azyter sollte zuletzt in das Auge eingebracht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es ist keine Auswirkung auf die Schwangerschaft zu erwarten, da eine systemische Belastung durch den Wirkstoff vernachlässigbar ist.

Azyter kann während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Begrenzte Daten zeigen, dass Azithromycin in die Muttermilch ausgeschieden wird. In Anbetracht der niedrigen Dosierung und der geringen systemischen Verfügbarkeit, sind die vom Neugeborenen aufgenommenen Dosen aber vernachlässigbar. Es kann daher während der Behandlung gestillt werden.

Fertilität

Daten aus Tierversuchen lassen keine Auswirkungen der Behandlung mit Azithromycin auf die männliche oder weibliche Fertilität vermuten. Daten beim Menschen liegen nicht vor. Allerdings ist keine Wirkung auf die Fertilität zu erwarten, da eine systemische Belastung mit Azithromycin vernachlässigbar ist.

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.

Nach der Anwendung kann es vorübergehend zu einer verschwommenen Sicht kommen. Der Patient sollte angewiesen werden, in diesem Fall kein Fahrzeug zu führen / lenken und keine Maschine zu bedienen, bis die Sehfähigkeit wieder normal ist.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien und auf Grundlage von Sicherheitsdaten nach der Markteinführung mit Azyter-Augentropfen wurden die folgenden behandlungsbezogenen Zeichen und Symptome dokumentiert:

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich ($\square 1/1000, <1/100$)

Angioödem*, Überempfindlichkeit

Augenerkrankungen

Sehr häufig ($\square 1/10$)

Augenbeschwerden (Jucken, Brennen, Stechen) nach Einbringen der Tropfen.

Häufig ($\square 1/100, <1/10$)

Schleiersehen, klebriges Gefühl im Auge, Fremdkörpergefühl im Auge nach Einbringen der Tropfen.

Gelegentlich ($\square 1/1000, <1/100$)

Konjunktivitis*, allergische Konjunktivitis*, Keratitis*, Augenlidekzem*, Augenlidödem*, Augenallergie*, konjunktivale Hyperämie, verstärkter Tränenfluss nach Einbringen der Tropfen, Augenliderythem.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Toxische Epidermale Nekrolyse[§], Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen[§], Stevens-Johnson-Syndrom[§], exfoliative Dermatitis[§], akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)[§]

* Nebenwirkung wurde nicht während klinischer Studien mit Azyter beobachtet. Die Erwähnung der Nebenwirkung basiert auf Daten, die nach der Zulassung gesammelt wurden. Der Häufigkeit wird die Basis 3/X zugrunde gelegt, wobei X die Gesamtsumme der Stichproben aus allen wichtigen klinischen Feldversuchen und Studien darstellt, also 3/879, und somit eine "gelegentliche" Häufigkeit aufweist.

[§] unter Extrapolation systemischer Anwendung

Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen stellte sich das Sicherheitsprofil ähnlich wie bei Erwachsenen dar, und es wurden keine neuen Nebenwirkungen festgestellt. Die Sicherheitsprofile in den einzelnen Untergruppen bei Kindern und Jugendlichen waren ebenfalls gleichwertig (siehe Abschnitt 5.1).

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

DE

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

AT

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

4.9 Überdosierung

Die in einem Einzeldosisbehältnis befindliche Menge Azithromycin, welche für die Behandlung beider Augen ausreicht, ist zu gering, um nach versehentlicher intravenöser oder oraler Verabreichung Nebenwirkungen auszulösen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika, ATC-Code: S01AA26

Wirkmechanismus

Azithromycin ist ein Makrolid-Antibiotikum der 2. Generation aus der Gruppe der Azalide. Es hemmt die Proteinsynthese von Bakterien durch Bindung an die 50S-Untereinheiten der Ribosomen und Verhinderung der Translokation von Peptiden.

Resistenzmechanismen

Im Allgemeinen beruht die Resistenz verschiedener Bakterienarten gegenüber Makroliden auf drei Mechanismen: Modifikation der Zielstruktur, Modifikation des Antibiotikums oder modifizierter Transportmechanismus (Efflux). Für Bakterien wurden verschiedene Effluxpumpensysteme beschrieben. Ein wichtiges Effluxsystem bei Streptokokken wird über die *mef*-Gene übertragen und führt zu einer auf Makrolide beschränkten Resistenz (M-Phänotyp). Die Modifikation der Zielstruktur wird durch *erm*-kodierte Methylasen (MLS_B-Phänotyp) vermittelt und führt zu einer Kreuzresistenz gegen verschiedene Klassen von Antibiotika (siehe unten).

Es besteht eine vollständige Kreuzresistenz zwischen Erythromycin, Azithromycin, anderen Makroliden und Lincosamiden und Streptogramin B bei *Streptococcus pneumoniae*, □-hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A, *Enterococcus* spp. und *Staphylococcus aureus*, einschließlich Methicillin-resistentem *S. aureus* (MRSA).

Penicillin-empfindliche *S. pneumoniae* sind eher empfindlich gegenüber Azithromycin als Penicillin-resistente Stämme von *S. pneumoniae*. Methicillin-resistenter *S. aureus* (MRSA) ist eher unempfindlich gegenüber Azithromycin als Methicillin-empfindlicher *S. aureus* (MSSA).

Konstitutive Mutanten in induzierbar resistenten Stämmen mit *erm*(A) oder *erm*(C) können in Gegenwart von Azithromycin *in vitro* mit einer geringen Frequenz von $\sim 10^{-7}$ koloniebildender Einheiten selektiert werden.

Grenzwerte

Die in der unten stehenden Liste aufgeführten Mikroorganismen beziehen sich auf die Anwendungsgebiete (siehe Abschnitt 4.1).

Es ist zu beachten, dass sich die unten aufgeführten Grenzwerte sowie das Spektrum der *in vitro* Aktivität auf die systemische Anwendung beziehen. Aufgrund der Konzentrationen, die bei örtlicher Anwendung erreicht werden, und der örtlichen physikochemischen Bedingungen, die die Gesamtaktivität der Substanz am Ort der Anwendung beeinflussen können, gelten diese Grenzwerte möglicherweise nicht für die topische Anwendung des Arzneimittels am Auge.

Gemäß EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) wurden die folgenden Grenzwerte für Azithromycin definiert:

- *Haemophilus influenzae*: S ≤ 0,12 mg/l und R > 4 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*: S ≤ 0,5 mg/l und R > 0,5 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: S ≤ 0,25 mg/l und R > 0,5 mg/l
- *Staphylococcus spp**: S ≤ 1,0 mg/l und R > 2,0 mg/l

- *Streptococcus pneumoniae*: S ≤ 0,25 mg/l und R > 0,5 mg/l
 - *Streptococcus A, B, C, G*: S ≤ 0,25 mg/l und R > 0,5 mg/l
- * spp schließt alle Spezies der Gattung ein

Für andere Spezies ist nach EUCAST erlaubt, Erythromycin zur Bestimmung der Empfindlichkeit der aufgeführten Bakterien gegenüber Azythromycin zu verwenden.

Die Prävalenz der erworbenen Resistenzen kann für bestimmte Spezies geographisch und zeitlich variieren. Vor allem bei der Behandlung schwerer Infektionen sind daher Informationen zur lokalen Resistenzsituation wünschenswert. Falls notwendig, ist ein Experte zu konsultieren, wenn die lokale Prävalenz den Nutzen der Substanz zumindest bei einigen Infektionsarten fraglich erscheinen lässt.

Tabelle: Antibakterielles Spektrum von Azithromycin für indikationsrelevante Bakterienarten

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ¹
<i>Haemophilus influenzae</i> [§]
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> [§]
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> *
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem sein können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent und Methicillin-empfindlich)</i>
<i>Staphylococcus, Coagulase negativ (Methicillin-resistent und Methicillin-empfindlich)</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus Gruppe G</i>
Von Natur aus resistente Organismen
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>

* Die klinische Wirksamkeit wurde anhand von empfindlichen isolierten Organismen für die zugelassenen Anwendungsgebiete nachgewiesen.

§ Natürlicherweise auftretende intermediäre Empfindlichkeit.

¹ Durch *Neisseria gonorrhoeae* verursachte Konjunktivitis erfordert eine systemische Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

Daten aus klinischen Studien

- Durch *Chlamydia trachomatis* verursachte trachomatöse Konjunktivitis.
Azyter wurde in einer 2-monatigen, randomisierten, doppelblinden Studie untersucht. Verglichen wurde die Anwendung von Azyter mit einer oralen Einzeldosis von Azithromycin zur Behandlung von Trachomen bei 670 Kindern (1-10 Jahre). Das primäre Wirksamkeitskriterium war die klinische Heilung am Tag 60, d.h. Einstufung TF0 (vereinfachte WHO-Bewertungsskala). Am Tag 60 war die zweimal tägliche Anwendung von Azyter am Auge über 3 Tage bezogen auf die Heilungsrate (96,3%) dem oral angewendeten Azithromycin (Heilungsrate 96,6%) nicht unterlegen.

Die klinische Wirksamkeit von Azyter (Anwendung zweimal täglich am Auge über 3 Tage) bei der kurativen Massen- und prophylaktischen Trachom-Behandlung einer gesamten Bevölkerungsgruppe (von Geburt an) in einem Bezirk im Norden Kameruns (112 000 Personen) wurde während einer offenen eingliedrigten multizentrischen Phase-IV-Studie überprüft. Es wurden drei Behandlungszyklen pro Jahr durchgeführt. Der primäre Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit stellte die Prävalenz eines aktiven Trachoms, d.h. eine trachomatös-follikuläre Entzündung oder eine trachomatös-intensive Entzündung, dar (TF+TI0 oder TF+TI+). Für die Bewertung wurde die klinische Untersuchung auf ein Trachom jedes Jahr in einer Stichprobe von 2 400 Kindern im Alter von 1 bis < 10 Jahren mit Hilfe einer zufälligen Klumpenstichprobe („cluster sampling“) durchgeführt. Die Prävalenz eines aktiven Trachoms (TF+TI0 oder TF+TI+) betrug 31,1% im Jahr 0 (vor der Azyter-Anwendung) und sank auf 6,3% im Jahr 1, auf 3,1% im Jahr 2 und auf 3,1% im Jahr 3.

In der gesamten Bevölkerungsgruppe gab es keine schwere, in Zusammenhang mit dem getesteten Arzneimittel stehende Nebenwirkung.

– Eitrige bakterielle Konjunktivitis.

Azyter wurde in einer randomisierten, für den Prüfarzt verblindeten Studie untersucht. Verglichen wurde die zweimal tägliche Anwendung von Azyter am Auge über 3 Tage mit Tobramycin Augentropfen 0,3%, die über 2 Tage alle 2 Stunden und dann über 5 Tage viermal täglich in das Auge eingebracht wurden, zur Behandlung der eitrigen, bakteriellen Konjunktivitis bei 1043 Patienten (ITT Gruppe), darunter 109 Kinder im Alter bis zu 11 Jahren von denen 5 Neugeborene (0 bis 27 Tage) und 38 Säuglinge und Kleinkinder (28 Tage bis 23 Monate alt) waren. In der Per-Protokoll-Gruppe (n=471) waren keine Neugeborenen und nur 16 Säuglinge und Kleinkinder. Diese klinische Studie wurde in verschiedenen Gebieten Europas, in Nordafrika und in Indien durchgeführt. Das primäre Wirksamkeitskriterium war die klinische Heilung in der PP-Gruppe am Tag 9, definiert als ein Score von 0 für bulbäre konjunktivale Injektion und eitriger Ausfluss. Am Tag 9 war Azyter bezogen auf die klinische Heilungsrate (87,8%) Tobramycin (Heilungsrate 89,4%) nicht unterlegen. Die mikrobiologische Heilungsrate von Azyter war mit der von Tobramycin vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Azyter bei Kindern und Jugendlichen bis zu einem Alter von 18 Jahren wurde in einer randomisierten, für den Prüfarzt verblindeten Studie im Vergleich zu Tobramycin bei 282 Patienten mit der Diagnose einer eitrigen bakteriellen Konjunktivitis (einschließlich 148 Patienten in der Untergruppe von Geburt an bis zu einem Alter < 24 Monaten) nachgewiesen. Die Patienten erhielten entweder Azyter zweimal täglich am Auge über 3 Tage angewendet oder Tobramycin 0,3% Augentropfen alle zwei Stunden am Auge angewendet über 2 Tage und danach viermal täglich über 5 Tage. Der primäre Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit war die klinische Heilung des schwerer betroffenen Auges an Tag 3 bei den Patienten, bei denen an Tag 0 eine positive bakterielle Probe nachgewiesen worden war. Die klinische Heilung des schwerer betroffenen Auges an Tag 3 war mit Azyter (47%) signifikant besser als mit Tobramycin (28%). An Tag 7 waren 89% der mit Azyter behandelten Personen im Vergleich zu 78% der mit Tobramycin behandelten geheilt. Es gab keinen statistischen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der bakteriologischen Heilungsrate an Tag 7.

Azyter (Anwendung zweimal täglich am Auge über 3 Tage) wurde in allen Altersgruppen dieser großen Studie bei Kindern und Jugendlichen gut vertragen. Die beobachteten Vorfälle entsprachen denen bereits früher bei Erwachsenen festgestellten Wirkungen; es wurden keine neuen Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen festgestellt. Außerdem war kein altersabhängiges Profil von klinischer Bedeutung zu erkennen. Die kurze Anwendungsdauer von Azithromycin 1,5%, die geringe Anzahl an benötigten Anwendungen sowie die Leichtigkeit der Anwendung der Tropfen bei Kindern wurden sowohl von den Kindern als auch von den Eltern geschätzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Patienten mit bakterieller Konjunktivitis wurde Azithromycin nach Anwendung der empfohlenen Dosis von Azyter am Auge nicht im Blut nachgewiesen (Nachweisgrenze: 0,0002 µg/ml Plasma).

Kinder und Jugendliche

Pharmakokinetische Studien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Beim Tier führte Azithromycin zu reversiblen Phospholipidosen. Dieser Effekt wurde nach oraler Exposition beobachtet, die bei etwa dem 300-fachen der maximalen humantherapeutischen Exposition nach Anwendung am Auge lag, und scheint somit von geringer Bedeutung für die klinische Anwendung.

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

Kanzerogenes Potential

Es wurden keine Langzeittierstudien zum kanzerogenen Potential durchgeführt.

Mutagenes Potential

Es gab keinen Hinweis auf potentielle Gen- oder Chromosomenmutationen in *in vivo* und *in vitro* Testmodellen.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Embryotoxizität bei der Ratte wurden nach oraler Anwendung von Azithromycin keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Bei der Ratte führte Azithromycin in Dosierungen von 100 und 200 mg/kg Körpergewicht/Tag zu leichten Verzögerungen der Ossifikation beim Feten und der Gewichtszunahme beim Muttertier. In peri- und postnatalen Studien wurden bei der Ratte leichte Entwicklungsverzögerungen nach Gabe von 50 mg Azithromycin pro kg/Tag und mehr beobachtet. Diese Wirkungen wurden nach oraler Anwendung nach Expositionen mit etwa dem 1000-fachen der maximalen humantherapeutischen Exposition nach Anwendung am Auge beobachtet. Aufgrund der weiten Sicherheitsspanne geben diese Beobachtungen keinen Hinweis auf ein relevantes Risiko für eine Reproduktionstoxizität beim Menschen.

Augentoxizität

Beim Tier hatte die 2- oder 3-mal tägliche Anwendung von Azyter Augentropfen über 28 Tage keine lokale oder systemische toxische Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mittelkettige Triglyceride

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

Nach Öffnen des Einzeldosisbehältnisses sollten die Augentropfen sofort verwendet werden. Geöffnetes Einzeldosisbehältnis sofort nach der ersten Anwendung verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Einzeldosisbehältnisse im Beutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzeldosisbehältnis aus Hochdruckpolyethylen (LDPE) mit je 0,25 g in einem Beutel.

Packungsgröße: Packung mit 6 Einzeldosisbehältnissen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

LABORATOIRES THEA

12, rue Louis Blériot

63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2

FRANKREICH

DE

Örtlicher Vertreter

Thea Pharma GmbH

Schillerstr. 3

10625 Berlin

AT

Örtlicher Vertreter

Thea Pharma GmbH

Mariahilfer Straße

103/Stiege3/Top 52

A-1060 Wien

Tel.: +43 1 595 40 49 46

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

DE

66100.00.00

AT

1-27282

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

DE

Datum der Erteilung der Zulassung: 14.11.2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07.11.2013

AT

Datum der Erteilung der Zulassung: 15.11.2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.07.2013

10. STAND DER INFORMATION

November 2018

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

DE

Verschreibungspflichtig

AT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.