

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azithromycin Krka 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 500 mg Azithromycin (als Azithromycindihydrat)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält bis zu 1 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weißer oder fast weißer, kapselförmiger Filmtablette (Länge: 16,7-17,3 mm, Breite: 8,2-8,8 mm) mit „S5“ auf einer Seite und einer Kerbe auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Azithromycin Krka ist angezeigt zur Behandlung folgender bakterieller Infektionen, die durch Azithromycin-empfindliche Erreger hervorgerufen sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- akute bakterielle Sinusitis (adäquat diagnostiziert)
- akute bakterielle Otitis media (adäquat diagnostiziert)
- Pharyngitis, Tonsillitis
- akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (adäquat diagnostiziert)
- leichte bis mäßig schwere ambulant erworbene Pneumonie
- leichte bis mittelschwere Infektionen der Haut und Weichteile, z. B. Follikulitis, Cellulitis, Erysipel
- unkomplizierte, durch Chlamydia trachomatis verursachte Urethritis und Zervizitis.

Die offiziellen Richtlinien zur sachgerechten Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Azithromycin Krka sollte einmal täglich als Einzeldosis eingenommen werden. Die Behandlungsdauer für verschiedene Infektionskrankheiten wird unten angegeben.

Kinder und Jugendliche über 45 kg Körpergewicht und Erwachsene, einschließlich älterer Patienten

Die Gesamtdosis Azithromycin beträgt 1500 mg, eingenommen als 500 mg einmal täglich über 3 aufeinander folgende Tage. Alternativ kann dieselbe Gesamtdosis (1500 mg) auch über 5 Tage verteilt eingenommen werden, wobei am ersten Tag 500 mg als Einzeldosis und am zweiten bis fünften Tag jeweils 250 mg einmal täglich eingenommen werden.

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

Kinder und Jugendliche unter 45 kg Körpergewicht

Azithromycin Krka Filmtabletten sind für Patienten mit einem Körpergewicht unter 45 kg nicht geeignet. Es sind andere Darreichungsformen von Azithromycin verfügbar.

Ältere Patienten

Für ältere Patienten gelten dieselben Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene. Da ältere Patienten möglicherweise unter Herzrhythmusstörungen leiden, ist aufgrund des Risikos der Entstehung einer kardialen Arrhythmie und Torsades de Pointes besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßig stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 10-80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Vorsicht ist wenn Azithromycin bei Patienten mit schwere Nierenfunktionsstörung (GFR < 10 ml/min) angewendet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßig starker Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (Child-Pugh-Kriterien A oder B). Azithromycin wird in der Leber metabolisiert und über die Galle ausgeschieden wird, sollte Azithromycin daher bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Es wurden keine Studien über die Behandlung dieser Patienten mit Azithromycin (siehe Abschnitt 4.4) durchgeführt.

Art der Anwendung

Die Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Tabletten sollten mit Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Azithromycin, Erythromycin, anderen Makrolid- oder Ketolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Wie für Erythromycin und andere Makrolide wurden seltene schwerwiegende allergische Reaktionen, u. a. angioneurotisches Ödem und Anaphylaxie (selten mit Todesfolge), dermatologische Reaktionen einschließlich akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN, selten mit Todesfolge) und Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), berichtet. Einige dieser Reaktionen unter Azithromycin Krka führten zu rezidivierenden Symptomen und erforderten eine längerfristige Beobachtung und Behandlung.

Bei Auftreten einer allergischen Reaktion sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Mediziner sollten sich bewusst sein, dass es bei Absetzen der symptomatischen Behandlung zu einem Wiederauftreten der allergischen Symptomatik kommen kann.

Hepatotoxizität

Da Azithromycin hauptsächlich über die Leber eliminiert wird, sollte Patienten mit schweren Lebererkrankungen Azithromycin nur unter besonderer Vorsicht gegeben werden. Unter der Behandlung mit Azithromycin wurde über Fälle von fulminanter Hepatitis berichtet, die unter Umständen zu einem lebensbedrohlichen Leberversagen führen können (siehe Abschnitt 4.8). Einige der Patienten hatten möglicherweise eine vorbestehende Lebererkrankung oder nahmen weitere hepatotoxische Arzneimittel ein.

Über abnormale Leberfunktion, Hepatitis, cholestatischen Ikterus, Lebernekrose und Leberversagen wurde berichtet, von denen einige zum Tod führten.

Beim Auftreten von Symptomen einer eingeschränkten Leberfunktion wie rasch fortschreitender Asthenie zusammen mit Gelbsucht, dunklem Urin, Blutungsneigung oder hepatischer Enzephalopathie sollten sofort Leberfunktionstests/Leberuntersuchungen durchgeführt werden. Die Behandlung mit Azithromycin sollte abgebrochen werden, falls Leberfunktionsstörungen auftreten.

Infantile hypertrophe Pylorusstenose (IHPS)

Nach Verabreichung von Azithromycin an Neugeborene (Behandlung bis 42 Tage nach der Geburt) wurde über Fälle von infantiler hypertropher Pylorusstenose (IHPS) berichtet. Eltern und Betreuungspersonen müssen angewiesen werden, den Arzt zu informieren, falls Erbrechen oder Irritationen beim Füttern auftreten.

Ergot-Derivate

Bei Patienten, die Ergot-Derivate erhalten haben, entwickelte sich bei der gleichzeitigen Verabreichung von manchen Makrolid-Antibiotika ein Ergotismus. Die Wechselwirkungen zwischen Ergot-Alkaloiden und Azithromycin wurden nicht untersucht. Aufgrund der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus sollten Azithromycin und Ergot-Derivate nicht gleichzeitig gegeben werden.

Superinfektion

Wie bei allen Antibiotika wird empfohlen, auf Zeichen einer Superinfektion mit nicht-empfindlichen Erregern, einschließlich Pilzen, zu achten.

Clostridioides difficile-assoziierten Diarrhöen

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Azithromycin, wurde über das Auftreten von *Clostridioides difficile*-assoziierten Diarrhöen (CDAD) berichtet. Von der Ausprägung her reichten diese von leichtem Durchfall bis hin zu einer Kolitis mit letalem Ausgang. Eine Therapie mit Antibiotika verändert die normale Darmflora, was zu einer Überwucherung mit *Clostridioides difficile* führen kann.

Clostridioides difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung von CDAD beitragen. Hypertoxin produzierende Stämme von *Clostridioides difficile* sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, da derartige Infektionen therapieresistent gegenüber einer antibiotischen Therapie sein können und eventuell eine Kolektomie notwendig machen. Eine CDAD muss daher bei allen Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen nach einer Antibiotika-Anwendung eine Diarrhö auftritt. Hierbei ist eine sorgfältige medikamentöse Anamnese durchzuführen, da eine CDAD über 2 Monate nach Durchführung einer Antibiotikatherapie auftreten kann.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßig stark eingeschränkter Nierenfunktion (Glomeruläre Filtrationsrate[GFR] 10-80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei schwer niereninsuffizienten Patienten (GFR < 10 ml/min) wurde eine Erhöhung der systemischen Azithromycin-Exposition um 33 % beobachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Verlängerung des QT-Intervalls

Unter der Behandlung mit anderen Makroliden, einschließlich Azithromycin, wurde eine Verlängerung der kardialen Repolarisationsdauer und des QT-Intervalls beobachtet, die mit dem Risiko von Herzrhythmusstörungen und Torsades de pointes verbunden sind (siehe Abschnitt 4.8). Da die folgenden Fälle mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsades de Pointes) verbunden sind, die zum Herzstillstand (möglicherweise tödlich) führen können, sollte Azithromycin bei Patienten mit bestehender Prädisposition für Arrhythmien (vor allem Frauen und ältere Patienten) mit Vorsicht angewendet werden. Dies gilt für Patienten

- mit kongenitaler oder dokumentierter QT-Verlängerung
- die gleichzeitig andere Wirkstoffe erhalten, welche bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klassen IA (Chinidin und Procainamid) und Klasse III (Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Cisaprid und Terfenadin, Antipsychotika wie Pimozid; und Chloroquin oder Hydroxychloroquin
- Antidepressiva wie Citalopram und Fluorchinolone wie Moxifloxacin und Levofloxacin
- mit Elektrolytstörungen, insbesondere bei Hypokaliämie und Hypomagnesiämie
- mit klinisch relevanter Bradykardie, Herzrhythmusstörungen oder schwerer Herzinsuffizienz
- Ältere Patienten: Ältere Patienten sind möglicherweise empfindlicher gegenüber Arzneimittelassoziierten Effekten auf das QT-Intervall.

Myasthenia gravis

Unter einer Therapie mit Azithromycin wurde über eine Exazerbation der Symptome einer Myasthenia gravis und das erstmalige Auftreten eines Myasthenia-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Streptococcus Infektionen

Streptococcus Infektionen: Penicillin ist normalerweise das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Pharyngitis/Tonsillitis die durch *Streptococcus pyogenes* verursacht sind und auch zur Prophylaxe von akutem rheumatischem Fieber. Azithromycin ist im Allgemeinen wirksam gegen Streptococcus im Mund-Rachenraum, aber es liegen keine Daten vor, die die Wirksamkeit von Azithromycin bei der Verhinderung von akuten rheumatischen Fieber zeigen.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit der Vorbeugung und Behandlung von Mycobacterium-avium-Komplex-Infektionen bei Kindern wurde nicht nachgewiesen.

Azithromycin Krka ist nicht geeignet zur Behandlung schwerer Infektionen, bei denen schnell eine hohe Antibiotikakonzentration im Blut erreicht werden muss.

Vor der Verordnung von Azithromycin ist folgendes zu beachten:

Bei der Entscheidung für eine Behandlung mit Azithromycin sollte in jedem Einzelfall überlegt werden, ob auf der Basis einer adäquaten diagnostischen Sicherung der bakteriellen Infektionsätiologie, des Vorliegens einer zugelassenen Indikation und der Prävalenz von Resistenzen gegen Azithromycin und andere Makrolide die Anwendung eines Makrolid-Antibiotikums sinnvoll ist.

In Gebieten mit einer hohen Inzidenz von Erythromycin-A-Resistenzen ist es besonders wichtig, die Entwicklung des Empfindlichkeitsmusters gegenüber Azithromycin und anderen Antibiotika zu berücksichtigen. Wie bei anderen Makroliden wurden für Azithromycin in manchen europäischen Ländern hohe Resistenzraten für *Streptococcus pneumoniae* dokumentiert (siehe Abschnitt 5.1). Dies ist bei der Behandlung von Infektionen, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden, zu berücksichtigen.

Bei bakteriellen Pharyngitiden wird die Anwendung von Azithromycin nur empfohlen, wenn die Therapie der ersten Wahl mit Betalaktamen nicht möglich ist.

Haut- und Weichteilinfektionen

Der Haupterreger von Weichteilinfektionen, *Staphylococcus aureus*, ist häufig resistent gegen Azithromycin. Empfindlichkeitstests werden daher als Voraussetzung für die Behandlung von Weichteilinfektionen mit Azithromycin angesehen.

Infizierte Brandwunden

Azithromycin ist nicht indiziert zur Behandlung infizierter Brandwunden.

Sexuell übertragbare Krankheiten

Im Falle von sexuell übertragbaren Krankheiten sollte eine gleichzeitige Infektion mit *T. pallidum* ausgeschlossen werden.

Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen

Bei Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen sollte Azithromycin nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Natrium:

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

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) beeinflusste nicht die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Azithromycinresorption.

Cetirizin: Bei gesunden Probanden hatte die gleichzeitige Verabreichung von 5-tägigem Dosierungsschema Azithromycin mit 20 mg Cetirizin im Steady State keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen und keine signifikanten Veränderungen des QT-Intervalls zur Folge.

Didanosin (Dideoxyinosin): Die gleichzeitige Gabe von 1200 mg/Tag Azithromycin und 400 mg/Tag Didanosin bei 6 HIV-positiven Probanden schien die Steady-State-Pharmakokinetik von Didanosin im Vergleich zu Placebo nicht zu beeinflussen.

Digoxin und Colchicin: Bei gleichzeitiger Behandlung mit Makrolidantibiotika, einschließlich Azithromycin, und P-Glykoprotein-Substraten wie Digoxin und Colchicin wurde über erhöhte Serumspiegel des P-Glykoprotein-Substrats 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.

Zidovudin: Einzeldosen von 1000 mg und Mehrfachdosen von 600 oder 1200 mg Azithromycin hatten nur geringe Auswirkung auf die Plasmapharmakokinetik oder die Harnausscheidung von Zidovudin und seinem Glucuronid-Metaboliten. Durch die Anwendung von Azithromycin erhöhten sich aber die Konzentrationen des phosphorylierten Zidovudins, des klinisch aktiven Metaboliten, in peripheren mononukleären Blutzellen. Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses ist unklar, es könnte aber für den Patienten von Nutzen sein.

Azithromycin interagiert nicht wesentlich mit dem Cytochrom-P450-System in der Leber. Daher werden pharmakokinetische Interaktionen, wie sie unter Erythromycin und anderen Makroliden beobachtet wurden, für Azithromycin nicht vermutet. Unter Azithromycin kommt es zu keiner Induktion oder Inaktivierung des Cytochrom-P450-Systems über Cytochrom-Metabolit-Komplexe.

Ergotamin-Derivate: Wegen der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus wird die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin und Ergotamin-Derivaten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden pharmakokinetische Studien mit Azithromycin und den folgenden Wirkstoffen durchgeführt, deren Metabolismus im Wesentlichen über Cytochrom P450 verläuft.

Astemizol, Alfentanil: Es sind keine Daten zu Wechselwirkungen mit Astemizol oder Alfentanil bekannt. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Wirkstoffe mit Azithromycin wird zu Vorsicht geraten, da die Wirkung dieser Arzneimittel verstärkt wird, wenn sie gleichzeitig mit dem Makrolid-Antibiotikum Erythromycin angewendet werden.

Atorvastatin: Die gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin (10 mg täglich) und Azithromycin (500 mg täglich) bewirkte keine Änderung der Plasmakonzentrationen von Atorvastatin (basierend auf einer Analyse der HMG-CoA-Reduktase-Hemmung). Nach Markteinführung wurden jedoch Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten, die Azithromycin zusammen mit Statinen erhalten haben, beobachtet.

Carbamazepin: In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden wurde bei Patienten, die gleichzeitig Azithromycin erhielten, keine signifikante Auswirkung auf die Plasmaspiegel von Carbamazepin und seines aktiven Metaboliten beobachtet.

Cisaprid: Cisaprid wird in der Leber durch das Enzym CYP 3A4 metabolisiert. Da Makrolide dieses Enzym hemmen, kann die gleichzeitige Gabe mit Cisaprid zu einer verstärkten QT-Verlängerung, ventrikulären Arrhythmien und Torsade de pointes führen.

Cimetidin: Eine pharmakokinetische Studie untersuchte die Wirkung einer Einzeldosis Cimetidin, die zwei Stunden vor Azithromycin verabreicht wurde, auf die Pharmakokinetik von Azithromycin. Es wurden keine Veränderungen der Pharmakokinetik von Azithromycin festgestellt.

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 mit gesunden Probanden, die über 3 Tage 500 mg Azithromycin täglich oral erhielten und danach eine Einzeldosis von 10 mg/kg KG Ciclosporin einnahmen, waren die C_{max} und AUC 0–5 von Ciclosporin signifikant erhöht. Daher ist bei der gleichzeitigen Verabreichung dieser Arzneimittel Vorsicht geboten. Falls die gleichzeitige Gabe dieser Arzneimitteln notwendig ist, sollten die Ciclosporin-Spiegel überwacht und die Dosis entsprechend 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 Gabe einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin führte zu keiner Veränderung der Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 800 mg Fluconazol. Die Gesamtexposition und die Halbwertszeit von Azithromycin wurden durch die gleichzeitige Gabe von Fluconazol nicht verändert, es wurde jedoch eine klinisch nicht relevante Abnahme der C_{max} von Azithromycin (18 %) beobachtet.

Indinavir: Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keine statistisch signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Indinavir, das dreimal täglich über 5 Tage als 800 mg-Gabe verabreicht wurde.

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

Midazolam: Bei gesunden Probanden hatte die gleichzeitige Gabe von 500 mg Azithromycin pro Tag über drei Tage keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer Einzeldosis von 15 mg Midazolam.

Nelfinavir: Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin (1200 mg) und Nelfinavir im Steady State (3-mal täglich 750 mg) führte zu einem Anstieg der Azithromycin-Konzentrationen. Es wurden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen beobachtet und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Rifabutin: Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin und Rifabutin hatte keine Auswirkung auf die Serumkonzentrationen beider Wirkstoffe.

Eine Neutropenie wurde bei Personen beobachtet, die gleichzeitig Azithromycin und Rifabutin erhielten. Neutropenien werden unter Rifabutin beschrieben, ein Kausalzusammenhang mit der Kombination mit Azithromycin ist nicht belegt (siehe Abschnitt 4.8).

Sildenafil: Bei gesunden männlichen Probanden 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 im Blut.

Terfenadin: In pharmakokinetischen Untersuchungen ergaben sich keine Hinweise auf eine Interaktion zwischen Azithromycin und Terfenadin. Selten wurden Fälle gemeldet, in denen die Möglichkeit einer derartigen Wechselwirkung nicht vollständig auszuschließen war; es gab jedoch keinen konkreten Nachweis für eine solche Wechselwirkung.

Theophyllin: Bei gleichzeitiger Gabe von Azithromycin und Theophyllin an gesunde Probanden ergaben sich keine Hinweise auf klinisch relevante pharmakokinetische Interaktionen. Da Wechselwirkungen zwischen anderen Makroliden und Theophyllin beschrieben wurden, wird empfohlen, auf Zeichen erhöhter Theophyllin-Spiegel zu achten.

Triazolam: Bei 14 gesunden Probanden hatte die gleichzeitige Gabe von 500 mg Azithromycin am 1. Tag und 250 mg am 2. Tag mit 0,125 mg Triazolam am 2. Tag keinen signifikanten Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter von Triazolam (verglichen mit der Kombination von Placebo und Triazolam).

Trimethoprim/Sulfamethoxazol: Die gleichzeitige Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (160 mg/800 mg) über 7 Tage mit 1200 mg Azithromycin am siebten Tag hatte keine signifikante Auswirkung auf die Spitzenkonzentrationen, die Gesamtexposition oder die renale Ausscheidung von Trimethoprim oder Sulfamethoxazol. Die Azithromycin-Serumkonzentrationen waren denjenigen vergleichbar, die in anderen Studien beobachtet wurden.

Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern: Azithromycin darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, z.B.: Hydroxychloroquin und Chloroquin (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Azithromycin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität haben gezeigt, dass Azithromycin die Plazenta passiert, jedoch wurden keine teratogenen Effekte beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Sicherheit einer Anwendung von Azithromycin während der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen. Daher sollte Azithromycin während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.

Stillzeit

Es gibt Berichte über den Übertritt von Azithromycin in die Muttermilch. Limitierte Daten aus der veröffentlichten Literatur zeigen, dass Azithromycin in der Muttermilch vorhanden ist, wobei die geschätzte höchste Mediandosis 0,1 bis 0,7 mg/kg/Tag beträgt. Schwerwiegende nachteilige Wirkungen von Azithromycin auf die gestillten Säuglinge wurden nicht beobachtet. Unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und des Therapienutzens für die Mutter muss entschieden werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Azithromycin verzichtet werden soll.

Fertilität

In Fertilitätsstudien an Ratten wurden nach Gabe von Azithromycin verminderte Schwangerschaftsraten festgestellt. Die Bedeutung dieses Ergebnisses für den Menschen ist nicht bekannt.

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

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Azithromycin eine Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) kann jedoch das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle listet Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Post-Marketing-Überwachungssystemen nach Organklassen und Häufigkeiten sortiert auf.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Nebenwirkungen, bei denen ein möglicher oder wahrscheinlicher Zusammenhang mit Azithromycin besteht, basierend auf klinischen Studien und Postmarketing-Überwachung:

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidosen, vaginale Infektionen, Pneumonie, Pilzinfektionen, bakterielle Infektionen, Pharyngitis, Gastroenteritis, Atemwegserkrankungen, Rhinitis, orale Candidose.		Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie		Thrombozytopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem, Überempfindlichkeit		Anaphylaktische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4.)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie		
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität; Insomnie	Agitiertheit,	Aggression, Ängstlichkeit, Delirium, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Benommenheit, Somnolenz, Dysgeusien, Parästhesie		Synkopen, Krampfanfälle, Hypästhesien, psychomotorische Hyperakti-

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
					vität, Anosmie, Ageusie, Parosmie, Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Sehstörungen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Erkrankungen des Ohrs, Vertigo		Hörstörungen einschließlich Taubheit und/oder Tinnitus
Herzerkrankungen			Palpitationen		Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4), Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikuläre Tachykardie, QT- Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen			Hitzewallung en		Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe, Epistaxis		
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Diarrhö	Erbrechen, Bauch- schmerzen, Übelkeit,	Verstopfung, Flatulenz Dyspepsie Gastritis, Dysphagie, Blähbauch, Mundtrocken heit, Aufstoßen, Geschwüre im Mund, Speichel-		Pankreatitis, Verfärbung der Zunge

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
			überproduk- tion		
Leber- und Gallenerkrankungen				Leber- funktions- störungen, choles- tatischer Ikterus	Leber- versagen (selten mit Todesfolge) (siehe Abschnitt 4.4), fulminante Hepatitis, Lebernekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Haut- ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Dermatitis, trockene Haut, Hyperhydrose	Photo- sensibilität, akute generalisierte exanthem- ische Pustulose (AGEP), Arzneimittel- exanthem mit Eosinophilie und syste- mischen Symptomen (siehe Abschnitt 4.4)	Stevens- Johnson- Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen			Osteoarthritis, Myalgie, Rücken- schmerzen, Nacken- schmerzen		Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie, Nieren- schmerzen		Akutes Nieren- versagen, interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Metrorrhagie, Erkrankungen der Hoden		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Ödeme, Asthenie, Krankheits- gefühl, Müdigkeit, Gesichts-		

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
			ödem, Brustschmerzen, Fieber, Schmerzen, periphere Ödeme		
Untersuchungen		Lymphozytenanzahl verringert, Eosinophilenanzahl erhöht, Abnahme des Bicarbonatspiegels im Blut, basophile Granulozytenanzahl erhöht, Monozytenanzahl erhöht, neutrophile Granulozytenanzahl erhöht	Aspartat-Aminotransferase erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht, erhöhte Spiegel von Bilirubin, Harnstoff, Serumkreatinin, Serumkalium von der Norm abweichend, alkalischen Phosphatase erhöht, Chlorid erhöht, Blutglucose erhöht, Blutplättchenzahl erhöht, reduzierte Hämatokritwerte, Bicarbonat erhöht, abnormale Natriumwerte		

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, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	

	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl Kopfschmerzen Parästhesien Dysgeusie	Hypästhesie
Augenerkrankungen		Sehstörungen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Taubheit	Hörstörungen Tinnitus
Herzkrankungen			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
Traisengasse 5

4.9 Überdosierung

Symptome

Nebenwirkungen, die unter höheren als den empfohlenen Dosierungen auftraten, glichen den unter normalen Dosierungen beobachteten Nebenwirkungen. Typische Symptome einer Überdosierung mit Makroliden sind unter anderem reversibler Hörverlust, starke Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö.

Behandlung

Im Fall einer Überdosierung sind bei Bedarf allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Makrolide, ATC-Code: J01FA10

Wirkmechanismus

Azithromycin ist ein Makrolid-Antibiotikum aus der Gruppe der Azalide. Das Molekül wird durch Addition eines Stickstoffatoms zum Lacton-Ring von Erythromycin A gebildet. Der Wirkmechanismus von Azithromycin basiert auf der Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese durch Bindung an die ribosomale 50 S Untereinheit, was eine Translokation der Peptidketten verhindert.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Bei Azithromycin ist AUC/MHK der wichtigste PK/PD-Parameter, da dieser am besten mit der Wirksamkeit von Azithromycin korreliert.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz von grampositiven Organismen gegenüber Makroliden beinhaltet gewöhnlich eine Änderung der antimikrobiellen Bindungsstelle. Die Resistenz vom Typ mLSB (siehe unten), welche konstitutiv bei Staphylokokken oder induziert bei Staphylokokken und Streptokokken durch Exposition gegenüber bestimmten Makroliden auftreten kann, wird durch vielfältige Genmutationen (*erm*-Familie) vermittelt, die Methylasen gezielt am Peptidyltransferasezentrum der ribosomalen 23S RNA codieren.

Methylierung verhindert die Bindung von antibakteriell wirkenden Substanzen an das Ribosom und führt zu einer Kreuzresistenz gegen Makrolide (alle Makrolide bei konstitutivem Mechanismus), Lincosamiden und Typ B Streptograminen, aber nicht gegen Typ A Streptograminen. Weniger häufige Resistenzmechanismen sind der antimikrobielle Abbau/Inaktivierung von Enzymen, wie Esterasen, und der aktive Efflux der antimikrobiellen Substanz aus dem Bakterium.

Gram-negative Organismen können intrinsisch resistent gegenüber Makroliden sein, auf Grund der Unfähigkeit des Makrolids die äußere Zellmembran zu durchdringen. Makrolide mit einem besseren

Penetrationsvermögen können eine höhere Aktivität gegenüber einigen gram-negative Organismen aufweisen.

Gram-negative Organismen können auch ribosomale Methylase oder Makrolid-inaktivierende-Enzyme produzieren.

Grenzwerte (Breakpoints)

Empfindlichkeitsgrenzen für Azithromycin für typische bakterielle Pathogene:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Pathogen:	MIC Grenzwert (mg/L)	
	Empfindlich (mg/l)	Resistent (mg/l)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp. (Gruppe A, B, C, G)</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,12$	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$

Empfindlichkeit:

Die Prävalenz einer erworbenen Resistenz kann für einzelne Spezies geographisch und zeitlich variieren. Deshalb sind lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Nötigenfalls sollte der Rat von Experten eingeholt werden, wenn die lokale Prävalenz der Resistenz den Nutzen der Substanz zumindest bei einigen Infektionstypen fraglich erscheinen lässt.

Empfindlichkeitstabelle:

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Mycobacterium avium</i> ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i> ^s
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Legionella spp.</i> ^o
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem sein können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin empfindlich)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin resistent) ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i>

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

- ° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- ¹ In einigen Studien beträgt die Resistenzrate $\geq 10\%$.
- \$ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.
- + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

Kinder und Jugendliche

Nach der Bewertung der bei Kindern durchgeführten Studien, wird die Anwendung von Azithromycin zur Behandlung von Malaria nicht empfohlen, weder als Monotherapie noch in Kombination mit Chloroquin oder Artemisinin basierenden Arzneimitteln, da keine Unterlegenheit gegenüber Malariamitteln festgestellt wurde, die für die Behandlung von unkomplizierter Malaria empfohlen wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach oraler Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit von Azithromycin etwa 37 %. Spitzenkonzentrationen im Plasma werden nach 2 - 3 Stunden erreicht. Im Mittel beträgt die maximale Konzentration ($C_{\max}$) nach einer Einzeldosis von 500 mg ca. 0,4 µg/ml).

Verteilung:

Oral verabreichtes Azithromycin wird im gesamten Körper verteilt. In pharmakokinetischen Studien wurde gezeigt, dass die Konzentration von Azithromycin in Geweben deutlich höher sind (bis zu 50-mal) als im Plasma, dies indiziert, dass sich das Mittel stark an das Gewebe bindet. Dies deutet auf eine hohe Gewebeeaffinität der Substanz hin. Die Konzentration in den Zielgeweben wie Lunge, Tonsillen und Prostata sind höher als die MHK 90 der häufigsten Erreger nach einer Einzeldosis von 500 mg.

In Tierversuchen wurden hohe Konzentrationen von Azithromycin in Phagozyten gefunden. Es wurde auch festgestellt, dass während der aktiven Phagozytose höhere Konzentrationen von Azithromycin freigesetzt werden als aus inaktiven Phagozyten. Folglich waren in Tierversuchen die Azithromycin-Konzentrationen, die in Entzündungsherden gemessen wurden, hoch.

Die Bindung an Serumproteinen variiert je nach Konzentration und reicht von 12 % bei 0,5 µg/ml bis zu 52 % bei 0,05 µg/ml. Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State (VV_{ss}) wurde auf 31,1 l/kg berechnet.

Biotransformation/Elimination

Die terminale Plasma-Eliminationshalbwertszeit entspricht genau der Gewebe-Eliminationshalbwertszeit von 2 - 4 Tagen. Etwa 12 % einer intravenös verabreichten Dosis werden innerhalb von drei Tagen unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Besonders hohe Konzentrationen von unverändertem Azithromycin wurden in der menschlichen Galle gefunden. Zehn Metaboliten

wurden auch in Galle nachgewiesen, welche durch N- und O-Demethylierung, Hydroxylierung des Desosamin- oder Aglykon-Rings sowie Spaltung der Cladinose-Konjugatbindung gebildet wurden. Ein Vergleich der Ergebnisse der Flüssigchromatographie und mikrobiologische Analysen haben gezeigt, dass die Metaboliten von Azithromycin nicht mikrobiologisch aktiv sind.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen:

Niereninsuffizienz

Nach einer oralen Einzeldosis von 1 g Azithromycin kam es bei Personen mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate 10–80 ml/min) zu einem durchschnittlichen Anstieg von $C_{\max}$ und AUC 0 – 120 um 5,1 bzw. 4,2 % im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion (GFR > 80 ml/min). Bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion kam es im Vergleich zu normaler Funktion zu einem mittleren Anstieg der $C_{\max}$ und AUC 0–120 um 61 % bzw. 35 %.

Leberinsuffizienz

Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Veränderungen der Serum-Pharmakokinetik von Azithromycin bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Einschränkung der Leberfunktion. Bei diesen Patienten ist die Wiederfindungsrate von Azithromycin im Harn höher, eventuell um die verminderte hepatische Clearance zu kompensieren.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Azithromycin bei älteren Männern war vergleichbar mit der bei jüngeren Erwachsenen; bei älteren Frauen kam es zu keiner signifikanten Kumulation, obwohl höhere Spitzenkonzentrationen (Erhöhung um 30 - 50 %) beobachtet wurden.

Bei älteren Probanden (> 65 Jahre) wurden nach einer 5-tägigen Behandlung höhere (29 %) AUC-Werte gemessen als bei jüngeren Probanden (< 45 Jahre). Diese Unterschiede werden nicht als klinisch relevant angesehen, daher wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik wurde bei Kindern im Alter von 4 Monaten bis 15 Jahre nach Einnahme von Kapseln, Granulat oder Suspension untersucht. Bei einer Dosis von 10 mg/kg am 1. Tag und 5 mg/kg am 2. - 5. Tag erreichte die $C_{\max}$ geringfügig niedrigere Werte als bei Erwachsenen; sie betrug 224 µg/l bei Kindern im Alter von 0,6 - 5 Jahren nach Dosierung über 3 Tage, und 383 µg/l bei Kindern im Alter von 6 - 15 Jahren. Die Halbwertszeit bei älteren Kindern lag mit 36 h innerhalb des erwarteten Bereichs für Erwachsene.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien, bei denen 40-fach höhere Wirkstoffkonzentrationen als in der klinischen Praxis verwendet wurden, verursachte Azithromycin eine reversible Phospholipidose, es waren jedoch meist keine toxikologischen Folgen festzustellen. Die Relevanz dieser Ergebnisse für die Behandlung in der empfohlenen therapeutischen Dosierung beim Menschen ist nicht bekannt.

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

Kanzerogenes Potenzial

Langzeitstudien an Tieren zur Bewertung des kanzerogenen Potenzials wurden nicht durchgeführt, da das Arzneimittel nur zur Kurzzeitbehandlung indiziert ist. Es wurden keine Zeichen, die auf kanzerogene Aktivität hindeuten, in anderen Studien beobachtet.

Mutagenes Potenzial

In-vitro und *In-vivo*-Modelle ergaben keine Hinweise auf potenzielle genetische und Chromosomen-Mutationen.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Bei Ratten führten Azithromycin-Dosierungen von 100 und 200 mg/kg Körpergewicht/Tag zu leichten Verzögerungen der fetalen Ossifikation und der maternalen Gewichtszunahme. In Peri- und Postnatalstudien wurden bei Ratten nach der Behandlung mit 50 mg/kg/Tag Azithromycin und darüber leichte Retardierungen bei der körperlichen und der Reflexentwicklung beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Vorgelatinierte Kartoffelstärke
Natriumlaurilsulfat
Hypromellose (E 464)
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Magnesiumstearat (E 572)

Filmüberzug:

Mit Macrogol Poly(vinylalkohol) gepropftes Copolymer
Titandioxid (E171)
Talkum
Glycerinmonocaprylocaprat
Poly(vinylalkohol)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Arzneimittel erfordert keine besonderen Lagerungsbedingungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Blister (Undurchsichtiger, weißer PVC/PVdC-Film, Alufolie): 2, 3 und 30 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

KRKA, d.d. Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slowenien

8. ZULASSUNGSNUMMER

135695

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:	12.08.2014
Datum der Verlängerung der Zulassung:	18.04.2019

10. STAND DER INFORMATION

08/2022

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten des BASG - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (<https://www.basg.gv.at/>) verfügbar.