

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azithromycin 1A Pharma 500 mg – Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 500 mg Azithromycin (als Azithromycin-Monohydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 0,36 mg Sojalecithin.

Jede Filmtablette enthält 0,407 mg Natrium (0,018 mmol).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis cremeweiß, längliche Filmtablette, überzogen, tiefe Bruchlinie auf einer Seite und Bruchlinie auf der anderen.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Azithromycin 1A Pharma kann für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet werden, wenn diese durch Azithromycin-empfindliche Mikroorganismen verursacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Akute bakterielle Sinusitis (entsprechend diagnostiziert)
- akute bakterielle Otitis media (entsprechend diagnostiziert)
- Pharyngitis, Tonsillitis
- akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (entsprechend diagnostiziert)
- leichte bis mittelschwere, ambulant erworbene Pneumonie
- Infektionen der Haut und Weichteilgewebe
- unkomplizierte, durch *Chlamydia trachomatis* verursachte Urethritis und Zervizitis

Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung antibakteriell wirksamer Substanzen sind zu beachten.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

**Dosierung**

### Erwachsene

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

Bei allen anderen Anwendungsgebieten beträgt die Dosis 1500 mg, wobei an 3 Tagen hintereinander 500 mg pro Tag eingenommen werden. Alternativ kann dieselbe Gesamtdosis (1500 mg) auch über 5 Tage verteilt eingenommen werden, wobei am ersten Tag 500 mg und am zweiten bis fünften Tag jeweils 250 mg eingenommen werden.

### Ältere Patienten

Für ältere Patienten kann die selbe Dosierung wie für Erwachsene angewendet werden. Da es bei älteren Patienten verstärkt zu Proarrhythmien kommen kann, ist aufgrund des Risikos einer sich entwickelnden kardialen Arrhythmie und Torsades de pointes, erhöhte Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

### Kinder und Jugendliche

Azithromycin 1A Pharma Tabletten sind nur an Kinder mit einem Körpergewicht über 45 kg zu verabreichen, bei denen die normale Dosis wie bei Erwachsenen angewendet werden sollte. Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 45 kg können andere Darreichungsformen von Azithromycin, z.B. Suspensionen, angewendet werden.

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

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

### **Art der Anwendung**

Azithromycin 1A Pharma ist als tägliche Einzeldosis einzunehmen. Die Tabletten können zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Azithromycin, Erythromycin, andere Makrolid- oder Ketolidantibiotika, Sojalecithin oder sonstige einen der in Abschnitt 6.1 gelisteten sonstigen Bestandteile.

### **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 Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), berichtet. Einige dieser Reaktionen unter Azithromycin 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.

Da Azithromycin hauptsächlich über die Leber ausgeschieden wird, sollte Azithromycin nur mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit signifikanter Lebererkrankung angewendet werden. Es wurde von Fällen von schwerer Hepatitis bis hin zu lebensbedrohlichem Lebersversagen im Zusammenhang mit Azithromycin berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Einige Patienten hatten möglicherweise bereits vorher vorhandene Lebererkrankungen oder nahmen andere hepatotoxische Arzneimittel ein.

In Fällen in denen Anzeichen und Symptome einer Leberfunktionsstörung auftreten, wie eine schnell verlaufende Asthenie mit Gelbsucht, Dunkelfärbung des Urins, verstärkte Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie sollten sofort Leberfunktionstests und Untersuchungen der Leber durchgeführt werden. Beim Auftreten von Leberfunktionsstörungen sollte die Einnahme von Azithromycin beendet werden.

Patienten die Ergotamin-Derivate erhielten, zeigten bei gleichzeitiger Anwendung von einigen Makrolid-Antibiotika, eine beschleunigte Entwicklung von Ergotismus. Es liegen keine Daten zu möglichen Wechselwirkungen von Ergotamin-Derivaten und Azithromycin vor. Aufgrund der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus sollten Azithromycin und Ergot-Derivate nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Unter der Behandlung mit Makroliden, einschließlich Azithromycin, wurde eine Verlängerung der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls beobachtet, die ein Risiko für die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und einer Torsade de pointes darstellen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit bestehenden Proarrhythmien (besonders Frauen und ältere Patienten) sollte Azithromycin mit Vorsicht angewendet werden, da in folgenden Fällen das Risiko für die Entstehung ventrikulärer Arrhythmien (einschließlich Torsades de pointes) erhöht sein kann, was wiederum zu einem Herzstillstand führen kann:

- bei Patienten mit angeborener oder dokumentierter QT-Verlängerung
- zusammen mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie z.B. Antiarrhythmika der Klasse IA (Quinidin und Procainamid) und Klasse III (Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Cisaprid und Terfenadin; antipsychotischen Arzneimitteln wie Pimozid; Antidepressiva wie Citalopram; und Fluorchinolone wie Moxifloxacin und Levofloxacin
- bei Patienten mit einer Elektrolytstörung, insbesondere mit Hypokaliämie und Hypomagnesiämie
- bei Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie, Herzrhythmusstörungen oder schwerer Herzinsuffizienz

Es wurde von *Clostridium difficile* assoziierter Diarrhoe (CDAD) im Zusammenhang mit nahezu allen antibakteriellen Wirkstoffen, inklusive Azithromycin, berichtet. Die Schwere reicht von leichter Diarrhoe bis hin zu fataler Kolitis. Die Behandlung mit antibakteriellen Wirkstoffen verändert die normale Darmflora und führt zu einem übermäßigen Wachstum von *C. difficile*.

*Clostridium difficile* produziert die Toxine A und B, welche zur Entwicklung von CDAD beitragen. Hypertoxin produzierende Stämme von *C. difficile* verursachen erhöhte Morbidität und Mortalität, da diese Infektionen sehr beständig gegenüber antimikrobiellen Therapien sein können und eine Kolektomie notwendig sein kann. CDAD muss bei allen Patienten mit Diarrhoe nach Antibiotika-Behandlung in Erwägung gezogen werden. Eine sorgfältige Beachtung der Krankengeschichte ist notwendig, da von einem Auftreten von CDAD auch nach über 2 Monaten nach Gabe des antimikrobiellen Wirkstoffes berichtet wurde. Im Fall von CDAD sind Antiperistaltika kontraindiziert.

Es wurde von einer Verschlechterung der Symptome einer Myasthenia gravis sowie der Entstehung eines Myasthenie-Syndroms bei Patienten, die eine Azithromycin-Therapie erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Sicherheit und Wirksamkeit für die Prävention oder Behandlung eines Mycobakterium Avium-Komplex (MAC) bei Kindern wurde nicht untersucht.

#### Kardiovaskuläre Vorkommnisse

Unter der Behandlung mit Makroliden, einschließlich Azithromycin, wurde eine Verlängerung der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls beobachtet, die ein Risiko für die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und einer Torsade de pointes darstellen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit bestehenden Proarrhythmien (besonders Frauen und ältere Patienten) sollte Azithromycin mit Vorsicht angewendet werden, da in folgenden Fällen das Risiko für die Entstehung ventrikulärer Arrhythmien (einschließlich Torsades de pointes) erhöht sein kann, was wiederum zu einem Herzstillstand führen kann:

- bei Patienten mit angeborener oder dokumentierter QT-Verlängerung
- zusammen mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie z.B. Antiarrhythmika der Klasse IA (Quinidin und Procainamid) und Klasse III (Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Cisaprid und Terfenadin; antipsychotischen Arzneimitteln wie Pimozid; Antidepressiva wie Citalopram; und Fluorochinolone wie Moxifloxacin und Levofloxacin
- bei Patienten mit einer Elektrolytstörung, insbesondere mit Hypokaliämie und Hypomagnesiämie
- bei Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie, Herzrhythmusstörungen oder schwerer Herzinsuffizienz

Epidemiologische Studien, die das Risiko von kardiovaskulären Nebenwirkungen durch Makrolide untersucht haben, zeigten sich äußerst variabel. In Beobachtungsstudien konnte ein seltenes, kurzfristiges Risiko von Arrhythmien, Myokardinfarkten und Herz-Kreislauf-Mortalität durch Makrolide wie Azithromycin beobachtet werden.

Die Ergebnisse dieser Studien sollten jedoch mit den Behandlungserfolgen von Azithromycin gut abgewogen werden.

#### **Vor der Verordnung von Azithromycin ist Folgendes zu beachten:**

Azithromycin Filmtabletten sind nicht zur Behandlung schwerer Infektionen geeignet, bei denen schnell eine hohe Blutkonzentration des Antibiotikums erreicht werden muss.

Azithromycin ist in Regionen mit einer Prävalenz resistenter Isolate von 10% oder höher nicht das Mittel der ersten Wahl zur empirischen Behandlung von Infektionen (siehe Abschnitt 5.1).

In Regionen mit hoher Inzidenz einer Erythromycin-A-Resistenz muss unbedingt die Entwicklung des Empfindlichkeitsspektrums gegen Azithromycin und andere Antibiotika beachtet werden.

Wie für andere Makrolide wurden für Azithromycin in einigen europäischen Ländern hohe Resistenzraten von *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) angegeben (siehe Abschnitt 5.1). Dies ist bei der Behandlung von durch *Streptococcus pneumoniae* verursachten Infektionen zu beachten.

#### Pharyngitis/Tonsillitis

Azithromycin ist nicht das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung einer durch *Streptococcus pyogenes* verursachten Pharyngitis und Tonsillitis. In diesem Fall und zur Prophylaxe von akutem rheumatischem Fieber ist Penicillin das Mittel der ersten Wahl.

#### Sinusitis

Azithromycin ist häufig nicht das Mittel der ersten Wahl für die Behandlung einer Sinusitis.

#### Akute Otitis media

Azithromycin ist häufig nicht das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung einer akuten Otitis media.

#### Infektionen der Haut und der Weichteilgewebe

Der häufigste Auslöser einer Infektion der Weichteilgewebe, *Staphylococcus aureus*, ist häufig resistent gegen Azithromycin. Aus diesem Grund sollte eine Untersuchung auf Empfindlichkeit eine Voraussetzung für die Behandlung mit Azithromycin sein.

#### Infizierte Brandwunden

Azithromycin ist nicht zur Behandlung infizierter Brandwunden angezeigt.

#### Sexuell übertragbare Krankheiten

Bei sexuell übertragbaren Krankheiten ist eine Begleitinfektion durch *T. palladium* auszuschließen.

#### Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen

Azithromycin sollte bei Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden.

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

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 10 ml/min) wurde eine Erhöhung der systemischen Exposition mit Azithromycin um 33 % beobachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Azithromycin 1A Pharma enthält Sojalecithin, das eine Quelle für Sojaprotein sein kann. Das Arzneimittel sollte deshalb von Patienten mit einer Allergie gegen Soja oder Erdnüsse wegen der Gefahr von Überempfindlichkeitsreaktionen nicht eingenommen werden.

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

Dieses Arzneimittel enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Azithromycin Filmtabletten nicht einnehmen.

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

### **Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Azithromycin**

#### Antazida

In einer pharmakokinetischen Studie zur Auswirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Antazida und Azithromycin wurde kein Effekt auf die Gesamtbioverfügbarkeit festgestellt, obwohl die maximalen Serumspiegel von Azithromycin um ungefähr 25% niedriger waren.

Bei Patienten, die beides, Azithromycin und Antazida erhalten, sollten diese Arzneimittel nicht gleichzeitig eingenommen werden. Azithromycin sollte mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einem Antazidum eingenommen werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin Granulat für orale Suspension mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit einer 20 ml Einzeldosis Co-Magaldrox (Aluminiumhydroxid und Magnesiumhydroxid) hatte keinen Einfluss auf das Ausmaß der Azithromycin-Resorption.

#### 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 signifikante Abnahme der  $C_{max}$  (18%) von Azithromycin beobachtet.

#### Nelfinavir

Nach gleichzeitiger Gabe von Azithromycin (1200 mg) und Nelfinavir im Steady-State (750 mg dreimal täglich) 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 Verabreichung von Azithromycin und Rifabutin hatte keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen der beiden Wirkstoffe.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Azithromycin und Rifabutin wurde bei Probanden eine Neutropenie beobachtet. Während das Auftreten einer Neutropenie bei Anwendung von Rifabutin bekannt ist, ist ein Kausalzusammenhang bei der Kombination mit Azithromycin nicht belegt (siehe Abschnitt 4.8).

#### Terfenadin

Pharmakokinetische Studien zeigten keinen Hinweis auf eine Wechselwirkung zwischen Azithromycin und Terfenadin. In seltenen Fällen konnte jedoch die Möglichkeit einer Wechselwirkung nicht ganz ausgeschlossen werden; es lag jedoch kein spezifischer Hinweis dafür vor, dass solch eine Wechselwirkung aufgetreten wäre.

#### Cimetidin

In einer pharmakokinetischen Studie zur Untersuchung der Auswirkung einer Einzeldosis von Cimetidin, das 2 Stunden vor Azithromycin verabreicht wurde, auf die Pharmakokinetik von Azithromycin, wurde keine Veränderung der Pharmakokinetik beobachtet.

### **Auswirkungen von Azithromycin auf andere Arzneimittel**

#### Ergotaminderivate

Aufgrund der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus sollten Azithromycin und Ergot-Derivate nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Digoxin und Colchicine (P-gp Substrate)

Die gleichzeitige Verabreichung von Makrolid-antibiotike, einschließlich Azithromycin, mit P-Glykoprotein-Substraten wie Digoxin oder Colchicine, führte Berichten zufolge zu erhöhten Serum-Spiegeln des P-Glykoprotein-Substrats. Wenn Azithromycin und P-gp-Substrate wie Digoxin gleichzeitig verabreicht werden, sollte daher die Möglichkeit erhöhter Serumkonzentrationen des Substrats in Betracht gezogen werden.

### Orale Antikoagulanzen vom Cumarintyp

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie beeinflusste Azithromycin die antikoagulante Wirkung einer Einzeldosis von 15 mg Warfarin bei gesunden Probanden nicht. Nach Markteinführung wurde von einer verstärkten Antikoagulation bei gleichzeitiger Einnahme von Azithromycin und oralen Antikoagulantien vom Cumarintyp berichtet. Obwohl kein kausaler Zusammenhang festgestellt werden konnte, sollte in diesem Fall auf regelmäßige Kontrollen der Prothrombinzeit geachtet werden, wenn Azithromycin von Patienten eingenommen wird, die gleichzeitig orale Antikoagulantien vom Cumarintyp erhalten.

### Ciclosporin

In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden, die eine tägliche orale Dosis von 500 mg Azithromycin für 3 Tage und anschließend eine einmalige orale Gabe von 10 mg/kg Ciclosporin erhielten, zeigte sich eine signifikante Erhöhung von  $C_{max}$  und  $AUC_{0-5}$  für Ciclosporin. Somit sollte die gleichzeitige Gabe dieser Arzneimittel nur mit Vorsicht durchgeführt werden. Ist eine gleichzeitige Gabe dieser Arzneimittel erforderlich, sollten die Ciclosporin-Spiegel überwacht und die Dosierung entsprechend angepasst werden.

### Theophyllin

Pharmakokinetische Studien bei gesunden Probanden ließen keine Wechselwirkungen zwischen Azithromycin und Theophyllin bei gleichzeitiger Anwendung beider Substanzen erkennen. Da Wechselwirkungen zwischen anderen Makroliden und Theophyllin angegeben wurden, ist auf Anzeichen für erhöhte Theophyllin-Spiegel zu achten.

### Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Die Verabreichung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (160 mg/800 mg) für 7 Tage zusammen mit Azithromycin 1200 mg am Tag 7 hatte keinen signifikanten Effekt auf die Maximalkonzentrationen, die Gesamtexposition oder die Urinausscheidung von Trimethoprim oder Sulfamethoxazol. Die Azithromycin-Serumkonzentrationen waren mit denen in anderen Studien vergleichbar.

### Zidovudin

Die Einzelgabe von 1000 mg Azithromycin und die wiederholte Gabe von 600 mg oder 1200 mg Azithromycin hatten keinen Effekt auf die Plasmapharmakokinetik oder die renale Ausscheidung von Zidovudin oder dessen Glucuronidmetaboliten. Jedoch erhöhte die Verabreichung von Azithromycin in peripheren mononukleären Blutzellen die Konzentrationen von phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch aktiven Metaboliten. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist unklar, könnte aber für die Patienten günstig sein.

Azithromycin zeigt keine signifikante Wechselwirkung mit dem hepatischen Cytochrom P450. Es wird nicht angenommen, dass es den selben pharmakokinetischen Wechselwirkungen unterliegt wie Erythromycin und andere Makrolide. Hepatische Cytochrom P450 Induktion oder Inaktivierung über der Cytochrom-Metaboliten-Komplex tritt bei Azithromycin nicht auf.

### Astemizol, Alfentanil

Es liegen keine Daten zu Wechselwirkungen mit Astemizol oder Alfentanil vor. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Azithromycin ist Vorsicht geboten, da bei gleichzeitiger Anwendung des Makrolidantibiotikums Erythromycin eine Wirkungsverstärkung beschrieben wurde.

### Atorvastatin

Die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin (10 mg pro Tag) und Azithromycin (500 mg pro Tag) hatte keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Atorvastatin (basierend auf einer Untersuchung der HMG CoA-Reduktase Inhibitoren).

Dennoch gibt es Berichte nach Markteinführung über Fälle einer Rhabdomyolyse bei Patienten, die Azithromycin gemeinsam mit Statinen erhielten.

### Carbamazepin

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie bei gesunden Probanden wurde kein signifikanter Effekt auf die Plasmaspiegel von Carbamazepin oder seinem aktiven Metaboliten festgestellt.

### Cisaprid

Cisaprid wird in der Leber durch das Enzym CYP 3A4 metabolisiert. Da Makrolide dieses Enzym hemmen, kann die gleichzeitige Verabreichung von Cisaprid eine Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikuläre Arrhythmien und eine Torsade de pointes hervorrufen.

### Cetirizin

Bei gesunden Probanden zeigte die gleichzeitige Gabe einer 5-Tages-Kur Azithromycin und 20 mg Cetirizin im Steady State keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen und keine signifikante Veränderung des QT-Intervalls.

### Didanosin (Dideoxyinosin)

Die gleichzeitige Gabe von täglich 1200 mg Azithromycin und 400 mg Didanosin bei 6 HIV-positiven Probanden hatten anscheinend keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Didanosin im Vergleich zu Placebo.

### Efavirenz

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 600 mg Azithromycin und 400 mg Efavirenz täglich über 7 Tage zeigte keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

### Indinavir

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Indinavir bei Gabe von dreimal täglich 800 mg für 5 Tage.

### Methylprednisolon

In einer pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudie an gesunden Probanden hatte Azithromycin keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Methylprednisolon.

### Midazolam

Bei gesunden Probanden verursachte die gleichzeitige Gabe von 500 mg Azithromycin pro Tag über 3 Tage keine klinisch signifikante Veränderung in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer Einzeldosis von 15 mg Midazolam.

### Sildenafil

Bei normal gesunden männlichen Probanden, zeigte sich kein Hinweis auf eine Wirkung von Azithromycin (500 mg täglich für 3 Tage) auf die AUC und  $C_{max}$  von Sildenafil und dessen Hauptmetaboliten.

### 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 keine signifikante Wirkung auf eine der pharmakokinetischen Variablen von Triazolam im Vergleich zu einem Placebo.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und gut kontrollierten Studien für die Verwendung von Azithromycin bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität haben eine Plazentagängigkeit gezeigt, aber es wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Sicherheit von Azithromycin wurde im Hinblick auf die Anwendung des Wirkstoffs während der Schwangerschaft nicht bestätigt. Deshalb sollte Azithromycin während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen größer ist als das Risiko.

##### Stillzeit

Es wurde berichtet, dass Azithromycin in die Muttermilch übergeht. Es liegen allerdings keine adäquaten und gutkontrollierten klinischen Studien an stillenden Frauen vor, die die Pharmakokinetik der Exkretion von Azithromycin in die Muttermilch beschreiben.

Da nicht bekannt ist, ob Azithromycin Nebenwirkungen beim gestillten Säugling haben kann, sollte das Stillen während einer Behandlung mit Azithromycin unterbrochen werden. Unter anderem können beim gestillten Säugling Diarrhoe, Pilzinfektionen der Schleimhaut sowie eine Sensibilisierung auftreten. Es wird empfohlen, die Milch während der Behandlung und bis zu 2 Tage nach Behandlungsende abzupumpen und zu verwerfen. Danach kann wieder gestillt werden.

##### Fertilität

In an Ratten durchgeführten Fertilitätsstudien wurden nach der Verabreichung von Azithromycin eine verminderte Schwangerschaftsrate festgestellt. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

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

Es gibt keine Hinweise, dass Azithromycin Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Sehstörungen sowie verschwommene Sicht können einen Einfluss auf die Fähigkeit eines Patienten haben, ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.8).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

In der unten angeführten Tabelle sind die Nebenwirkungen aus der klinischen Erfahrung und nach Markteinführung nach den Systemorganklassen und Häufigkeiten aufgelistet. Nebenwirkungen, die durch Erfahrungen nach Markteinführung erkannt wurden, sind *kursiv* vermerkt.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird wie folgt definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage

der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeführt.

**Die möglichen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Azithromycin basierend auf den Erfahrungen während der klinischen Studien und nach Markteinführung:**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Candidiasis, Vaginalinfektion, Pneumonie, Pilzinfektion, bakterielle Infektion, Pharyngitis, Gastroenteritis, Störungen der Atmung, orale Candidiasis
	Nicht bekannt	<i>Pseudomembranöse Kolitis</i> (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
	Gelegentlich	Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie
	Nicht bekannt	Thrombozytopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Angioödeme, Hypersensibilität
	Nicht bekannt	<i>Anaphylaktische Reaktion</i> (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Nervosität, Insomnia
	Selten	Agitiertheit, Depersonalisierung
	Nicht bekannt	<i>Aggression, Angstgefühl, Delirium, Halluzinationen</i>
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Benommenheit, Schläfrigkeit, Dysgeusie, Parästhesien
	Nicht bekannt	<i>Synkope, Konvulsionen, Hypoästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Störungen des Geruchs- und Geschmacksinns, Parosmie, Myasthenia gravis</i> (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Sehstörungen, verschwommene Sicht
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Hörstörungen, Vertigo
	Nicht bekannt	Schwerhörigkeit bis hin zum Hörverlust und/oder Tinnitus
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen
	Nicht bekannt	<i>Torsade de pointes</i> (siehe Abschnitt 4.4), <i>Arrhythmie</i> (siehe Abschnitt 4.4) <i>inklusive ventrikulärer Tachykardie, Elektrokardiogramm QT verlängert</i> (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hitzewallungen
	Nicht bekannt	<i>Hypotonie</i>

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Gelegentlich	Dyspnoe, Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe
	Häufig	Erbrechen, Abdominalschmerzen, Nausea
	Gelegentlich	Obstipation, Flatulenzen, Dyspepsie, Gastritis, Dysphagie, aufgeblähtes Abdomen, Mundtrockenheit, Eruktion, Ulzerationen im Mund, erhöhter Speichelfluss
	Nicht bekannt	<i>Pankreatitis, Zungenverfärbung</i>
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatitis
	Selten	Abnormale Leberfunktion, cholestatischer Ikterus
	Nicht bekannt	<i>Leberversagen (in seltenen Fällen tödlich) (siehe Abschnitt 4.4)*, fulminante Hepatitis, hepatische Nekrose</i>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria, Dermatitis, trockene Haut, Hyperhidrosis
	Selten	Photosensitivitätsreaktion Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
	Nicht bekannt	<i>Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme</i>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Osteoarthritis, Myalgie, Rückenschmerzen, Genicksschmerzen
	Nicht bekannt	Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Dysurie, Nierenschmerzen
	Nicht bekannt	Akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Metrorrhagie, gestörte testikuläre Funktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Ödeme, Asthenie, Malaise, Müdigkeit, Gesichtswater, Brustschmerzen, Pyrexie, Schmerzen, periphere Ödeme
Untersuchungen	Häufig	Verminderte Lymphozytenzahl, erhöhte Zahl an Eosinophilen, verringerte Bikarbonat Werte im Blut, erhöhte Zahl an Basophilen, erhöhte Monocytenzahlen, erhöhte Zahl an Neutrophilen
	Gelegentlich	Aspartat-Aminotransferase erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Blutharnstoff erhöht, Blutkreatinin

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		erhöht, abnormale Blut-Kalium-Werte, alkaline Phosphatase im Blut erhöht, Chlorid erhöht, Glukose erhöht, Blutplättchen erhöht, Hämatokrit erniedrigt, Bikarbonat erhöht, abnormale Natriumwerte
	Gelegentlich	Komplikationen nach der Behandlung

**Nebenwirkungen, die möglicherweise im Zusammenhang mit der Prophylaxe und Behandlung einer Erkrankung des Mycobakterium-Avium-Komplex stehen, basierend auf der Erfahrung aus klinischen Studien und Überwachung nach Markteinführung. Diese Nebenwirkungen unterscheiden sich entweder in ihrer Art oder Häufigkeit von denen, die im Zusammenhang mit Formulierungen mit sofortiger oder veränderter Wirkstofffreisetzung berichtet wurden:**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Benommenheit, Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysgeusie
	Gelegentlich	Hypoaesthesie
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Taubheit
	Gelegentlich	Hörstörungen, Tinnitus
Herzkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Nausea, Flatulenzen Unwohlsein im Bauch, weicher Stuhl
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Rash, Pruritus
	Gelegentlich	Steven-Johnson-Syndrom, Photosensitivitätsreaktion
Skelettmuskulatur-, bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fatigue
	Gelegentlich	Asthenie, Malaise

### Österreich

#### 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

Die Nebenwirkungen nach höheren als den empfohlenen Dosen waren ähnlich wie bei normaler Dosierung. Bei einer Überdosierung sind eine allgemeine Behandlung der Symptome sowie supportive Maßnahmen angezeigt.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

##### Allgemeine Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibakterielle Wirkstoffe zur systemischen Anwendung, Makrolide, Azithromycin.  
ATC-Code: J01FA10

##### Wirkungsmechanismus:

Azithromycin gehört zu den Azaliden, einer Unterklasse der Makrolidantibiotika. Durch Bindung an die 50S-Untereinheit der Ribosomen verhindert Azithromycin die Translokation von Peptidketten von einer Seite des Ribosoms auf die andere. Dadurch wird die RNA-abhängige Proteinsynthese empfindlicher Erreger blockiert.

##### Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik:

Der wichtigste PK/PD-Parameter für Azithromycin ist der Quotient AUC/MHK, der am besten mit der Wirksamkeit von Azithromycin korreliert.

##### Resistenzmechanismus:

Eine Resistenz gegen Azithromycin kann inhärent oder erworben sein. Es gibt drei Hauptmechanismen für eine bakterielle Resistenz: Veränderung der Zielstruktur, Veränderung des Antibiotikatransports und Modifizierung des Antibiotikums.

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

##### **Grenzwerte:**

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Pathogene	Empfindlich (mg/l)	Resistent (mg/l)
Staphylococcus spp.	≤ 1	> 2
Streptococcus spp. (Gruppe A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,5
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,25	> 0,5

Haemophilus influenzae	≤ 0,12	> 4
Moraxella catarrhalis	≤ 0,5	> 0,5
Neisseria gonorrhoeae	≤ 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.

Erreger, bei denen eine Resistenz problematisch sein könnte: Die Prävalenz einer Resistenz liegt in mindestens einem Land der Europäischen Union bei 10 % oder darüber.

Empfindlichkeitstabelle:

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> *
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i> *
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem sein können</b>
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> *
Andere Mikroorganismen
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<b>Inhärent resistente Mikroorganismen</b>
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> – Methicillin resistente und Erythromycin resistente Stämme <i>Streptococcus pneumoniae</i> – Penicillin resistente Stämme
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp.
Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i> Gruppe

\* Die klinische Wirksamkeit ist durch empfindliche Isolate für die zugelassenen Anwendungsgebiete nachgewiesen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Anwendung beträgt die Bioverfügbarkeit von Azithromycin etwa 37 %. Die Maximalkonzentrationen im Plasma werden nach 2 – 3 Stunden erreicht ( $C_{max}$  betrug nach einer oralen Einzeldosis von 500 mg etwa 0,4 mg/l).

### Verteilung

In pharmakokinetischen Studien wurden im Gewebe deutlich höhere Azithromycin-Spiegel als im Plasma festgestellt (bis zum 50-fachen der im Plasma gemessenen Maximalkonzentration). Dies weist auf eine hohe Gewebefixierung des Wirkstoffs hin (Verteilungsvolumen im Steady-state etwa 31 l/kg). Die Konzentrationen in Zielgeweben wie Lunge, Tonsillen und Prostata liegen nach einer Einzeldosis von 500 mg über der  $MHK_{90}$  der möglichen Erreger.

In experimentellen *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien reichert sich Azithromycin in den Phagozyten an; die Freisetzung wird durch aktive Phagozytose stimuliert. In Tierstudien trug dieser Prozess offenbar zur Anreicherung von Azithromycin im Gewebe bei.

Die Proteinbindung von Azithromycin im Serum variiert je nach Serumkonzentration von 50% bei einer Konzentration von 0,05 mg/l bis 12% bei einer Konzentration von 0,5 mg/l.

### Ausscheidung

Die terminale Plasma-Eliminationshalbwertszeit entspricht der Eliminationshalbwertszeit aus den Geweben von 2 bis 4 Tagen. Etwa 12% einer intravenösen Dosis werden innerhalb von 3 Tagen unverändert im Urin ausgeschieden; der größte Teil in den ersten 24 Stunden. Die Elimination erfolgt hauptsächlich über biliäre Ausscheidung von Azithromycin in überwiegend unveränderter Form.

Die identifizierten Metaboliten (durch N- und O- Demethylierung, Hydroxylierung der Desosamin- und Aglycon-Ringe sowie durch Spaltung des Cladinose-Konjugats gebildet) sind mikrobiologisch inaktiv.

Nach 5-tägiger Behandlung wurden bei älteren Probanden (> 65 Jahre) etwas höhere (29 %) AUC-Werte festgestellt als bei jüngeren Probanden (< 45 Jahre). Da diese Unterschiede jedoch nicht als klinisch relevant betrachtet werden, wird keine Dosisanpassung empfohlen.

### Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

#### Niereninsuffizienz

Nach einer oralen Einzeldosis von 1 g Azithromycin stiegen die mittlere  $C_{max}$  und  $AUC_{0-120}$  im Vergleich zu Nierengesunden (GFR > 80 ml/min) bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 10-80 ml/min) um 5,1% bzw. 4,2% an. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz waren die mittlere  $C_{max}$  und  $AUC_{0-120}$  um 61% bzw. 33% höher als bei Nierengesunden.

#### Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion gibt es keine Hinweise auf eine deutliche Änderung der Serum-Pharmakokinetik von Azithromycin im Vergleich zu Lebergesunden. Bei diesen Patienten steigt die Urinausscheidung von Azithromycin offenbar an, möglicherweise um die geringere hepatische Clearance zu kompensieren.

#### Ältere Patienten

Bei älteren Männern war die Pharmakokinetik von Azithromycin ähnlich wie bei jungen Erwachsenen. Bei älteren Frauen wurden dagegen höhere Maximalkonzentrationen festgestellt (um 30-50 % höher), ohne dass jedoch eine signifikante Kumulation auftrat.

#### Säuglinge, Kleinkinder, Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik nach Einnahme von Kapseln, Granulat oder Suspension wurde bei Kindern im Alter von 4 Monaten bis 15 Jahren untersucht. Bei einer Dosis von 10 mg/kg am 1.Tag, gefolgt von 5 mg/kg am 2. -5. Tag, bei Kindern im Alter von 0,6-5 Jahren sowie nach 3-tägiger Gabe bei Kindern im Alter von 6-15 Jahren liegt die erreichte  $C_{max}$  mit 224 ug/l bzw. 383 ug/l geringfügig unter den Werten von Erwachsenen. Die bei den älteren Kindern gemessene Halbwertszeit von 36 Stunden lag in dem für Erwachsene erwarteten Bereich.

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

In Tierstudien mit hohen Dosierungen verursachte Azithromycin bei Wirkstoffkonzentrationen, die 40-fach über den in der klinischen Praxis erwarteten liegen, eine reversible Phospholipidose, im Allgemeinen ohne erkennbare toxikologische Folgewirkungen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass dies für die normale Anwendung von Azithromycin beim Menschen von Bedeutung ist.

#### Kanzerogenes Potential:

Langzeitstudien an Tieren zur Beurteilung des kanzerogenen Potentials wurden nicht durchgeführt.

#### Mutagenes Potential:

Azithromycin zeigte in Standardlabortests kein mutagenes Potential: Maus-Lymphom-Test, klastogener humaner Lymphozyten-Test und klastogener Maus-Knochenmark-Test.

#### Reproduktionstoxizität:

In Tierstudien zur Embryotoxizität bei Mäusen und Ratten wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Bei Ratten führte Azithromycin in Dosierungen von 100 und 200 mg/kg Körpergewicht/Tag zu leichten Verzögerungen der Ossifikation bei den Feten und der Gewichtszunahme bei den Muttertieren. In peri-/postnatalen Studien bei Ratten wurden nach Behandlung mit 50 mg/kg/Tag Azithromycin und mehr leichte Entwicklungsverzögerungen festgestellt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose  
Vorverkleisterte Maisstärke  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)  
Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei  
Natriumdodecylsulfat  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug:

Polyvinylalkohol  
Titandioxid (E 171)  
Talkum



Sojalecithin  
Xanthangummi

## **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/PVDC/Aluminium-Blister

Packungsgrößen:

2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-26558

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Juli 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. August 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

September 2018

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

