

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Azithromycin STADA® 200 mg/5 ml
Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

5 ml der zubereiteten Suspension enthalten 200 mg Azithromycin als Azithromycin 1H₂O.

1 ml der zubereiteten Suspension enthält 40 mg Azithromycin, als Azithromycin 1H₂O.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

5 ml der zubereiteten Suspension enthalten 3,7 g Sucrose und 30 mg Aspartam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Weißes bis cremefarbenes kristallines Pulver.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Azithromycin STADA® ist angezeigt zur Behandlung folgender 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
- Haut- und Weichteilinfektionen
- 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

Erwachsene

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

Für alle anderen Indikationen beträgt die Gesamtdosis 1500 mg, verabreicht über 3 aufeinander folgende Tage mit 500 mg pro Tag. Alternativ kann die gleiche Gesamtdosis (1500 mg) auch über einen Zeitraum von 5 Tagen gegeben werden, mit 500 mg am 1. Tag und anschließend 250 mg an den Tagen 2 bis 5.

Für die Behandlung dieser Patienten stehen auch andere Darreichungsformen zur Verfügung.

Ältere Patienten

Ältere Patienten erhalten die empfohlene Erwachsenendosis. Da ältere Patienten jedoch unter Umständen proarrhythmische Konditionen haben, ist besondere Vorsicht

erforderlich, weil sie Herzrhythmusstörungen und Torsade de Pointes entwickeln können (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßig starker Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Gesamtdosis bei Kindern mit 1 Jahr und älter beträgt 30 mg/kg, verabreicht entweder über 3 Tage mit 1-mal täglich 10 mg/kg oder über einen Zeitraum von 5 Tagen beginnend mit einer Einzeldosis von 10 mg/kg am ersten Tag, gefolgt von Dosen von 5 mg/kg pro Tag über die folgenden 4 Tage, entsprechend der Tabelle (siehe unten).

Über die Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr liegen nur begrenzt Daten vor.

Die Dosierung zur Behandlung einer durch *Streptococcus pyogenes* hervorgerufenen Pharyngitis stellt eine Ausnahme dar: Bei der Behandlung einer Pharyngitis, verursacht durch *Streptococcus pyogenes*, hat sich Azithromycin bei Kindern mit der Gabe einer Einzeldosis von 10 mg/kg oder 20 mg/kg über 3 Tage mit einer maximalen Tagesdosis von 500 mg als wirksam erwiesen. Bei diesen beiden Dosierungen wurde eine vergleichbare klinische Wirkung beobachtet, auch wenn die Eradikation der Bakterien bei einer Tagesdosis von 20 mg/kg ausgeprägter war.

Penicillin ist jedoch das Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung einer durch *Streptococcus pyogenes* hervorgerufenen Pharyngitis und der Prophylaxe eines nachfolgenden rheumatischen Fiebers.

Art der Anwendung

Vor der Anwendung muss das Pulver mit Wasser zu einer weißen bis cremefarbenen, homogenen Suspension zubereitet werden (siehe Abschnitt 6.6). Nach der Zubereitung kann das Arzneimittel mit Hilfe einer PE/PP-Dosierspritze verabreicht werden.

Der bittere Nachgeschmack kann durch das Nachtrinken von Fruchtsaft direkt nach der Einnahme der Suspension vermieden werden. Azithromycin STADA® sollte in einer

Einzeldosis pro Tag gegeben werden. Die Suspension kann zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei Erythromycin und anderen Makrolid-Antibiotika wurden selten schwere allergische Reaktionen einschließlich Angioödem und Anaphylaxie (selten tödlich verlaufend) sowie dermatologische Reaktionen einschließlich akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermaler Nekrolyse (TEN) (selten tödlich verlaufend) und Medikamentenausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) berichtet. Einige dieser Reaktionen auf Azithromycin führten zu wiederkehrenden Beschwerden und erforderten eine längere Beobachtungs- und Behandlungsdauer.

Bei Auftreten allergischer Reaktionen sollte die Einnahme des Medikaments unterbrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Der Arzt sollte sich bewusst sein, dass die allergischen Symptome erneut auftreten können, wenn die symptomatische Therapie beendet wird.

Patienten mit schweren Lebererkrankungen soll Azithromycin STADA® nicht gegeben werden, da Azithromycin hauptsächlich hepato-biliär eliminiert wird. 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 Patienten hatten möglicherweise eine Lebererkrankung in der Anamnese oder nahmen hepatotoxische Arzneimittel ein.

Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer Leberfunktionsstörung wie rasch verschlechternde Asthenie einhergehend mit einer Gelbsucht, dunkler Urin, Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie sind umgehend Leberfunktions-tests/Leberuntersuchungen durchzuführen. Die Behandlung mit Azithromycin sollte beim Auftreten einer Leberfunktionsstörung abgebrochen werden.

Gewicht (kg)	3-Tages-Therapie	5-Tages-Therapie		Flascheninhalt
	Tag 1–3 10 mg/kg/Tag	Tag 1 10 mg/kg/Tag	Tag 2–5 5 mg/kg/Tag	
10 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml
12 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	15 ml
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17–25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml
26–35 kg	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	30 ml
36–45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	37,5 ml

Es wurde beobachtet, dass die gleichzeitige Anwendung von Ergot-Alkaloiden und Makrolid-Antibiotika die Entwicklung eines Ergotismus beschleunigt. Die Wechselwirkungen zwischen Ergot-Alkaloiden und Azithromycin wurden nicht untersucht. Allerdings ist es möglich, dass es zu einem Ergotismus kommt, sodass Azithromycin und Ergot-Alkaloid-Derivate nicht gleichzeitig verabreicht werden sollten (siehe Abschnitt 4.5).

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

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Azithromycin, wurde über das Auftreten von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhöen (CDAD) berichtet. Von der Ausprägung her reichen 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 *C. difficile* führen kann.

C. difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung von CDAD beitragen. Hypertoxin produzierende Stämme von *C. 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 den Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen nach einer Antibiotika-Anwendung eine Diarrhö auftritt. Hierbei ist eine sorgfältige medikamentöse Anamnese durchzuführen, da eine CDAD bis zu 2 Monaten nach Durchführung einer Antibiotikatherapie auftreten kann.

Nach Anwendung von Makrolid-Antibiotika wurde über das Krankheitsbild einer pseudomembranösen Kolitis berichtet. Diese Diagnose sollte auch in Betracht gezogen werden, wenn es bei Patienten nach Beginn der Behandlung mit Azithromycin zu Diarrhöen kommt.

Es liegen keine Erfahrungen über die Sicherheit und Wirksamkeit bei der Langzeitbehandlung in den oben genannten Indikationen vor. Falls es zu einem schnellen Wiederauftreten der Infektionen kommt, sollte eine Behandlung mit einem anderen Antibiotikum in Betracht gezogen werden, wie dies auch bei anderen Antibiotika der Fall ist.

Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion: Bei Patienten mit leicht bis mäßig stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 10–80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <10 ml/min) wird zur Vorsicht geraten, da eine Erhöhung der Azithromycin-Konzentrationen um 33% beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Unter einer Behandlung mit Makroliden einschließlich Azithromycin wurden Verlängerungen der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls beobachtet mit der Gefahr, dass sich Arrhythmien oder Torsade de pointes entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). Da folgende Situationen zu einem erhöh-

ten Risiko für das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien (einschließlich Torsade de pointes) bis hin zum Herzstillstand führen können, sollte Azithromycin bei Patienten mit vorbestehenden proarrhythmogenen Konditionen mit Vorsicht angewendet werden (vor allem bei Frauen und älteren Patienten):

- bei Patienten mit kongenitaler oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung.
- gleichzeitig mit anderen Wirkstoffen, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klassen IA (Chinidin und Procainamid) und III (Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Cisaprid und Terfenadin, antipsychotischen Wirkstoffen wie Pimozid, Antidepressiva wie Citalopram und Fluorchinolonen wie Moxifloxacin und Levofloxacin (siehe Abschnitt 4.5).
- bei Patienten mit Elektrolytstörungen, und zwar insbesondere bei Vorliegen einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie.
- bei Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie, kardialen Arrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz.

Unter einer Therapie mit Azithromycin wurde über eine Exazerbation von Symptomen einer Myasthenia gravis oder das Auftreten eines Myasthenia-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Sicherheit und Wirksamkeit der Prophylaxe und Behandlung von Infektionen mit *Mycobacterium avium* (Mycobacterium-avium-Komplex (MAK)) bei pädiatrischen Patienten sind nicht belegt.

Vor der Verschreibung von Azithromycin sollte Folgendes berücksichtigt werden

Azithromycin STADA® 200 mg/5 ml ist nicht geeignet für die Behandlung schwerer Infektionen, bei denen rasch eine hohe Konzentration des Antibiotikums im Blut benötigt wird.

Azithromycin ist nicht das Mittel der ersten Wahl für die empirische Therapie von Infektionen in Gebieten, in denen die Prävalenz resistenter Isolate bei 10% oder höher liegt (siehe Abschnitt 5.1).

In Gebieten mit hoher Inzidenz einer Erythromycin A-Resistenz ist es besonders wichtig, die Entwicklung von Empfindlichkeitsspektren gegenüber Azithromycin und anderen Antibiotika zu berücksichtigen.

Wie bei anderen Makroliden wurden für Azithromycin in einigen europäischen Ländern hohe Resistenzraten von *Streptococcus pneumoniae* (>30%) berichtet (siehe Abschnitt 5.1). Dies sollte bei der Behandlung von Infektionen, die durch *Streptococcus pneumoniae* hervorgerufen sind, berücksichtigt werden.

Pharyngitis/Tonsillitis

Azithromycin ist nicht das Mittel der ersten Wahl für die Behandlung einer Pharyngitis oder Tonsillitis, die durch *Streptococcus pyogenes* hervorgerufen wird. In dem Falle sowie für die Prophylaxe eines akuten rheumatischen Fiebers ist Penicillin das Mittel der ersten Wahl.

Pneumonie

Wegen der sich ausbreitenden Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* gegenüber

Makroliden ist Azithromycin nicht das Mittel der ersten Wahl bei ambulant erworbener Pneumonie. Bei Krankenhausinfektionen mit Pneumonie sollte Azithromycin nur in Kombination mit weiteren geeigneten Antibiotika gegeben werden.

Haut- und Weichteilinfektionen

Der hauptsächlichste Verursacher von Infektionen des Weichteilgewebes, *Staphylococcus aureus*, ist häufig resistent gegen Azithromycin. Deswegen ist ein Test der Antibiotikaempfindlichkeit als Voraussetzung für die Behandlung einer Weichteilinfektion mit Azithromycin anzusehen.

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 für die Behandlung einer akuten Otitis media.

Infizierte Brandwunden

Azithromycin ist nicht angezeigt zur Behandlung infizierter Brandwunden.

Sexuell übertragene Krankheiten

Bei sexuell übertragenen Krankheiten ist eine gleichzeitige Infektion mit *T. pallidum* auszuschließen.

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

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose

Patienten mit der seltenen Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

5 ml der zubereiteten Suspension enthalten 3,70 g Sucrose (Zucker) entsprechend ca. 0,31 Broteinheiten (BE). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Dieses Arzneimittel enthält Aspartam (E951)

Dieses Arzneimittel enthält 0,030 g Aspartam pro 5 ml Suspension. Aspartam ist eine Quelle für Phenylalanin. Es kann schädlich sein, wenn Sie eine Phenylketonurie (PKU) haben, eine seltene angeborene Erkrankung, bei der sich Phenylalanin anreichert, weil der Körper es nicht ausreichend abbauen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antazida

In einer pharmakokinetischen Studie zur Auswirkung einer gleichzeitigen Gabe von Antazida und Azithromycin wurde insgesamt keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit beobachtet, obwohl die maximalen Serumspiegel um etwa 25% erniedrigt waren. Bei Patienten, die sowohl Azithromycin, als auch Antazida erhalten, sollten beide Arzneimittel nicht zeitgleich verabreicht werden. Azithromycin muss mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Antazidum eingenommen werden.

Cetirizin

Bei gesunden Probanden hatte die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin über 5 Tage mit 20 mg Cetirizin im *Steady State* weder pharmakokinetische Wechselwirkungen noch signifikante Veränderungen des QT-Intervalls zur Folge.

Didanosin

1200 mg/Tag Azithromycin schien bei 6 HIV-positiven Probanden im Vergleich zu Placebo die *Steady-State*-Pharmakokinetik von gleichzeitig verabreichtem Didanosin (400 mg/Tag) 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 Azithromycin und Mehrfachdosen von 600 mg oder 1200 mg Azithromycin hatten keine Auswirkung auf die Plasma-Pharmakokinetik oder renale Ausscheidung von Zidovudin oder seines Glukuronid-Metaboliten. Durch die Verabreichung von Azithromycin erhöhte sich jedoch die Konzentration von phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch aktiven Metaboliten, in peripheren mononuklearen Blutzellen. Die klinische Bedeutung dieses Ergebnisses ist noch unklar; es könnte jedoch für den Patienten von Nutzen sein.

Azithromycin interagiert nicht wesentlich mit dem *Cytochrom-P450-System* in der Leber. Daher werden pharmakokinetische Interaktionen, wie sie von Erythromycin und anderen Makroliden bekannt sind, für Azithromycin nicht erwartet. Bei Azithromycin kommt es zu keiner Induktion oder Inaktivierung des Cytochrom-P450-Systems in der Leber über einen Cytochrom-Metabolit-Komplex.

Ergotamin-Derivate

Bei mit Ergotamin-Derivaten behandelten Patienten kann durch die gleichzeitige Gabe einiger Makrolid-Antibiotika Ergotismus hervorgerufen werden. Es liegen keine Daten über eine mögliche Wechselwirkung zwischen Ergotamin-Derivaten und Azithromycin vor. Wegen der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus sollten Azithromycin und Ergotamin-Derivate nicht gleichzeitig verabreicht werden.

Folgende Arzneimittel, die über Cytochrom P450 verstoffwechselt werden, haben in klinischen Studien keine signifikanten Wechselwirkungen mit Azithromycin gezeigt:

Atorvastatin

Die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin (10 mg/Tag) und Azithromycin (500 mg/Tag) führte zu keiner Veränderung der Plasmakonzentration von Atorvastatin (basierend

auf der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase). Nach der Markteinführung wurden jedoch Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten berichtet, die Azithromycin in Verbindung mit Statinen erhielten.

Carbamazepin

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden wurde keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Carbamazepin oder seines aktiven Metaboliten beobachtet.

Cimetidin

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie, die die Pharmakokinetik von Azithromycin nach Gabe einer Einzeldosis Cimetidin 2 Stunden vor Azithromycin untersuchte, wurde keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Azithromycin festgestellt.

Orale Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ

In pharmakokinetischen Studien mit gesunden Probanden hatte Azithromycin keinen Einfluss auf die gerinnungshemmende Wirkung einer einmaligen 15-mg-Dosis Warfarin. Es liegen Berichte über erhöhte Antikoagulation nach gleichzeitiger Gabe von Azithromycin mit oralen Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ vor. Obwohl ein Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen wurde, sollte auf die Häufigkeit der Prothrombinzeit-Kontrollen geachtet werden.

Ciclosporin

In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden, die 500 mg Azithromycin täglich oral über 3 Tage erhielten und dann eine Einzeldosis 10 mg/kg KG Ciclosporin oral einnahmen, waren die c_{max} und AUC_{0-5} von Ciclosporin signifikant erhöht. Daher ist bei der gleichzeitigen Verabreichung dieser Medikamente Vorsicht geboten. Falls eine gleichzeitige Verabreichung dieser Medikamente notwendig wird, sollten die Ciclosporin-Spiegel überwacht und die Dosis entsprechend angepasst werden.

Efavirenz

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 600 mg Azithromycin und 400 mg Efavirenz/Tag über sieben Tage führte zu keiner klinisch signifikanten pharmakokinetischen Interaktion.

Fluconazol

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin führte zu keine Veränderung der Pharmakokinetik von 800 mg Fluconazol als Einmaldosis. Die Gesamtexposition sowie Halbwertszeit von Azithromycin wurden durch die Gabe von Fluconazol nicht beeinflusst, allerdings führte die gleichzeitige Gabe zu einer signifikanten Abnahme der c_{min} von Azithromycin.

Indinavir

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keine statistisch signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Indinavir, das mit 800 mg 3-mal täglich über 5 Tage verabreicht wurde.

Methylprednisolon

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden wurde keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Methylprednisolon beobachtet.

Midazolam

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von 500 mg Azithromycin über drei Tage zu keiner klinisch signifikanten Änderung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Midazolam bei Gabe einer Einzeldosis von 15 mg.

Nelfinavir

Nach gleichzeitiger Gabe von 1200 mg Azithromycin und Nelfinavir im *Steady State* (3-mal täglich 750 mg) kam es durchschnittlich zu einer 16%igen Abnahme der Nelfinavir-AUC sowie zu einer Zunahme der Azithromycin-AUC und c_{max} um 113% bzw. 136%. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich; die Patienten sollten hinsichtlich bekannter Nebenwirkungen von Azithromycin überwacht werden.

Rifabutin

Die gleichzeitige Gabe von Azithromycin und Rifabutin hatte keine Auswirkung auf die Serumkonzentrationen beider Arzneimittel. Eine Neutropenie wurde bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig mit Azithromycin und Rifabutin behandelt wurden. Obwohl eine Neutropenie mit der Anwendung von Rifabutin in Verbindung gebracht wurde, konnte ein Kausalzusammenhang mit der Kombination mit Azithromycin nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Sildenafil

Bei gesunden männlichen Probanden gab es keine Anzeichen für eine Beeinflussung der AUC und von c_{max} von Sildenafil oder dessen Hauptmetaboliten durch Azithromycin (500 mg/Tag über drei Tage).

Terfenadin

In pharmakokinetischen Untersuchungen ergaben sich keine Hinweise auf eine Interaktion zwischen Azithromycin und Terfenadin. Über seltene Fälle wurde berichtet, in denen die Möglichkeit einer derartigen Wechselwirkung nicht ganz ausgeschlossen, andererseits aber kein spezifischer Beweis für eine solche Interaktion gefunden werden konnte.

Theophyllin

Pharmakokinetische Studien mit gesunden Probanden ergaben bei gleichzeitiger Anwendung keine Hinweise auf Interaktionen zwischen Azithromycin und Theophyllin. Da zwischen anderen Makroliden und Theophyllin Wechselwirkungen berichtet wurden, sollte auf Zeichen erhöhter Theophyllin-Spiegel geachtet werden.

Triazolam

Bei 14 gesunden Probanden hatte die gleichzeitige Gabe von 500 mg Azithromycin am ersten Tag und 250 mg Azithromycin am Folgetag keine signifikante Auswirkung auf die pharmakokinetischen Parameter von 0,125 mg Triazolam im Vergleich zur Gabe von Triazolam und Placebo.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Die gleichzeitige Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (160 mg/800 mg) über sieben Tage und 1200 mg Azithromycin am 7. Tag hatte keine signifikanten Auswirkungen auf die Plasmaspitzenpiegel, die Gesamtexposition oder die renale Elimination von Trimethoprim sowie von Sulfamethoxazol. Die Azithromycin-Plasmaspiegel waren

vergleichbar mit denen, die in anderen Studien gefunden wurden.

Cisaprid

Cisaprid wird in der Leber über das Enzym CYP3A4 metabolisiert. Da Makrolide dieses Enzym hemmen, könnte die gleichzeitige Gabe von Cisaprid eine Verstärkung der QT-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien und Torsade de pointes verursachen.

Astemizol, Alfentanil

Es liegen keine Daten zu Wechselwirkungen mit Astemizol oder Alfentanil vor. Eine gleichzeitige Gabe dieser Arzneimittel sollte wegen der bekannten Wirkungsverstärkung dieser Arzneimittel bei gleichzeitiger Anwendung mit dem Makrolid-Antibiotikum Erythromycin mit Vorsicht erfolgen.

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 über die Plazenta den Fötus erreicht, jedoch wurden keine teratogenen

Effekte beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Sicherheit der Anwendung in der Schwangerschaft wurde nicht belegt. Daher darf Azithromycin Schwangeren nur gegeben werden, wenn die Vorteile das Risiko überwiegen.

Stillzeit

Es wurde berichtet, dass Azithromycin in die Muttermilch übergeht, aber es gibt keine kontrollierten klinischen Studien bei stillenden Frauen, die Aussagen über die Pharmakokinetik der Exkretion in die Muttermilch zulassen. Da nicht bekannt ist, ob Azithromycin einen negativen Effekt auf das gestillte Kind hat, sollte das Stillen während der Einnahme von Azithromycin unterbrochen werden. Unter anderem können beim gestillten Kind Durchfall, Pilzinfektionen der Schleimhäute sowie eine Sensibilisierung auftreten. Es wird empfohlen, die Milch während der Behandlung bis zu 2 Tage danach zu verwerfen. Danach kann das Stillen wieder aufgenommen werden.

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 liegen keine Daten über die Auswirkung von Azithromycin auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen vor. Bei der Ausübung derartiger Tätigkeiten sollte berücksichtigt werden, dass Schwindel und Konvulsionen als Nebenwirkungen auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind die in klinischen Prüfungen sowie nach Markteinführung bekannt gewordenen Nebenwirkungen aufgeführt, gelistet nach System-Organklasse und Häufigkeit. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder

Mit Azithromycin in Verbindung gebrachte Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen sowie nach Markteinführung:

System-Organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidose, orale Candidose, Vaginitis, Pneumonie, Pilzinfektion, Bakterielle Infektion, Pharyngitis, Gastroenteritis, Atemwegserkrankung, Rhinitis			Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie			Thrombozytopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktionen			Anaphylaktische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie				
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität	Agitation		Aggression, Angst, Delirium, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien, Störung des Geschmacksempfindens	Hypästhesie Somnolenz, Schlaflosigkeit			Synkopen, Krampfanfälle, Hyperaktivität, Geruchs-/Geschmacksverlust, Parosmie, Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen		Sehstörungen				
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Taubheit	Beeinträchtigungen des Hörvermögens, Tinnitus, Vertigo, Ohrenerkrankungen			
Herzkrankungen			Palpitationen			Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4), Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikulärer Tachykardien, QT-Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4)

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

System-Organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen			Flush			Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe, Epistaxis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, abdominale Beschwerden, Übelkeit, Blähungen	Erbrechen, Dyspepsie	Gastritis, Obstipation, Dysphagie, aufgeblähter Bauch, trockener Mund, Aufstoßen, Ulzerationen im Mund, vermehrte Speichelproduktion			Pankreatitis, Verfärbung der Zunge
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis	Leberfunktionsstörungen, cholestatischer Ikterus		Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)**, fulminante Hepatitis, Lebernekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Pruritus	Stevens-Johnson-Syndrom, Photosensitivität, Urtikaria, Dermatitis, trockene Haut, Hyperhidrose	Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)	DRESS	Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie	Osteoarthritis, Myalgie, Rücken-/Nackenschmerzen			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie, Nierenschmerzen			Akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Metrorrhagie, testikuläre Erkrankungen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen und Entzündung an der Injektionsstelle*, Fatigue	Brustschmerz, Ödeme, Unwohlsein, Asthenie, Gesichtsoedem, Pyrexie, periphere Ödeme			
Untersuchungen		Lymphozytenzahl im Blut erniedrigt; Eosinophilenzahl erhöht, Bicarbonat im Blut erniedrigt, Anstieg der Basophilen, Monozyten und Neutrophilen	Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Bilirubin, Harnsäure und Kreatinin erhöht, veränderte Kaliumwerte, alkalische Phosphatase erhöht, Chlorid- oder Glucosewerte erhöht, Anstieg der Anzahl der Blutplättchen, Hämatokrit erniedrigt, Bicarbonatwerte erhöht, abnormale Natriumspiegel			QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)
Verletzungen und Vergiftungen			Komplikationen nach der Behandlung			

* Nebenwirkung nur bei Zubereitungen zur parenteralen Gabe.

** Führt selten zum Tod des Patienten.

Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung, die möglicherweise oder wahrscheinlich die Prophylaxe oder Behandlung des Mycobacterium avium Komplexes betreffen. Sie weichen in Art oder Häufigkeit von denen, die bei schnell oder verzögert frei-

setzenden Arzneiformen beobachtet werden, ab.

Siehe Tabelle auf Seite 6

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysgeusie	Hypästhesie
Augenerkrankungen		Beeinträchtigung der Sehfunktion	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Taubheit	Beeinträchtigung des Hörvermögens, Tinnitus
Herzkrankungen			Palpitationen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, Bauchbeschwerden, flüssiger Stuhlgang		
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Rash, Pruritus	Stevens-Johnson-Syndrom, Photosensitivitätsreaktionen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	Asthenie, Malaise

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Die bei der Anwendung von Dosen oberhalb der empfohlenen Dosierung aufgetretenen Symptome sind vergleichbar mit den bekannten Nebenwirkungen bei normaler Dosierung. Die typischen Symptome einer Überdosierung mit Makrolid-Antibiotika sind: reversibler Hörverlust, starke Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö.

Therapie einer Überdosierung

Bei Überdosierung sind eine Magenspülung und allgemein unterstützende Maßnahmen angezeigt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften Allgemeine Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Azithromycin ist ein Azolid, eine Untergruppe der Makrolid-Antibiotika. Durch Bindung an die 50s-Ribosomenuntereinheit verhindert Azithromycin die Translokation von Peptidketten von einer Seite des Ribosoms auf die andere. Als Folge davon wird die RNA-abhängige Proteinsynthese in empfindlichen Organismen verhindert.

PK/PD-Beziehung

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

Resistenzmechanismus

Eine Resistenz gegenüber Azithromycin kann von Natur aus bestehen oder erworben sein. Bei Bakterien gibt es drei Hauptresistenzmechanismen: Änderungen des Angriffsortes, Änderung beim Antibiotikum-Transport und Modifizierung des Antibiotikums.

Eine vollständige Kreuzresistenz besteht bei *Streptococcus pneumoniae*, beta-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A, *Enterococcus faecalis* und *Staphylococcus aureus*, einschließlich Methicillin-resisten-

tem *S. aureus* (MRSA) gegenüber Erythromycin, Azithromycin, anderen Makroliden und Lincosamiden.

Grenzwerte (Breakpoints)

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 4 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Sollte auf Grund der lokalen Prävalenz der Resistenz die Anwendung von Azithromycin zumindest bei einigen Infektionen bedenklich erscheinen, sollte eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

Erreger, bei denen Resistenzen ein Problem darstellen können: Die Prävalenz der Resistenz liegt in mindestens einem Land der Europäischen Union bei 10% oder höher.

Tabelle: Empfindlichkeit

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>

Andere Mikroorganismen

Chlamydomphila pneumoniae

Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycobacterium avium

*Mycoplasma pneumoniae**

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

*Staphylococcus aureus**

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

Andere Mikroorganismen

Ureaplasma urealyticum

Von Natur aus resistente Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Staphylococcus aureus – Methicillin-resistente und Erythromycin-resistente Stämme

Streptococcus pneumoniae – Penicillin-resistente Stämme

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Escherichia coli

Pseudomonas aeruginosa

Klebsiella spp.

Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen

Bacteroides fragilis-Gruppe

* Die klinische Wirksamkeit wurde für empfindliche Isolate in den zugelassenen klinischen Indikationen nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit von Azithromycin etwa 37%. Spitzen-

konzentrationen im Plasma werden 2–3 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels erreicht.

Verteilung

Nach oraler Gabe wird Azithromycin im ganzen Körper verteilt.

Studien zur Pharmakokinetik zeigten deutlich höhere Azithromycin-Spiegel in den Geweben als im Plasma (bis zum 50-fachen der im Plasma beobachteten Spitzenkonzentration). Dies deutet auf eine hohe Gewebeatfinität der Substanz hin.

Nach einer Einzeldosis von 500 mg sind die Konzentrationen in infizierten Geweben, wie z.B. Lunge, Mandeln und Prostata, höher als die MHK_{50} Werte der häufigsten Erreger.

Die Proteinbindung von Azithromycin im Serum ist variabel und variiert, in Abhängigkeit von der Serumkonzentration, von 52% bei 0,05 mg/l bis 12% bei 0,5 mg/ml. Das Verteilungsvolumen im *Steady State* beträgt 31,1 l/kg.

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit im Plasma entspricht annähernd der Gewebe-Eliminationshalbwertszeit von 2–4 Tagen.

Etwa 12% einer intravenös verabreichten Dosis von Azithromycin werden über einen Zeitraum von 3 Tagen unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden in der Galle hohe Konzentrationen von unverändertem Azithromycin gefunden. Ebenso wurden dort 10 Metabolite nachgewiesen (die durch N- und O-Desmethylierung, Hydroxylierung der Desosamin- und Aglycon-Ringe und Spaltung des Cladinose-Konjugats gebildet werden). Ein Vergleich von Flüssigkeitschromatographie und mikrobiologischer Bewertungsmethoden zeigt, dass die Metabolite mikrobiologisch inaktiv sind.

In Tiermodellen wurden hohe Konzentrationen von Azithromycin in den Phagozyten gefunden. Es wurde ebenfalls gezeigt, dass während aktiver Phagozytose höhere Konzentrationen von Azithromycin freigesetzt werden als während inaktiver Phagozytose. In Tiermodellen wurde nachgewiesen, dass dieser Prozess zur Akkumulation von Azithromycin in infizierten Geweben beiträgt.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Nach einer oralen Einzeldosis von 1 g Azithromycin stiegen die mittlere C_{max} und die AUC_{0-120} bei Probanden mit gering bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate 10–80 ml/min) um 5,1% bzw. 4,2%. Im Vergleich mit normaler Nierenfunktion stiegen bei Probanden mit stark eingeschränkter Nierenfunktion die C_{max} und die AUC_{0-120} um 61% bzw. 35%.

Leberinsuffizienz

Im Vergleich mit normaler Leberfunktion gibt es bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung keine Hinweise auf eine ausgeprägte Veränderung der Pharmakokinetik von Azithromycin im Serum. Bei diesen Patienten scheint die Azithromycin-Ausscheidung mit dem Harn erhöht, um eventuell die verminderte Ausscheidung über die Leber zu kompensieren.

Ältere Patienten

Bei älteren Männern war die Pharmakokinetik von Azithromycin vergleichbar mit der Pharmakokinetik bei jungen Erwachsenen; bei älteren Frauen trat jedoch keine signifikante Akkumulation auf, obwohl höhere Spitzenkonzentrationen beobachtet wurden (Anstieg um 30–50%).

Säuglinge, Kleinkinder, Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik wurde während der Einnahme von Kapseln, Granulat oder Suspension bei Kindern im Alter von 4 Monaten bis 15 Jahren untersucht. Bei 10 mg/kg am 1. Tag, gefolgt von 5 mg/kg vom 2.–5. Tag ist die erreichte C_{max} mit 224 µg/l bei Kindern von 0,6–5 Jahren und nach 3 Tagen Behandlung mit 383 µg/l bei 6–15-Jährigen geringfügig niedriger als bei Erwachsenen. Bei älteren Kindern lag die $t_{1/2}$ mit 36 h innerhalb des für Erwachsene erwarteten Bereichs.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen mit Dosierungen bis zum 40-fachen der klinischen therapeutischen Dosierung verursachte Azithromycin eine reversible Phospholipidose, jedoch im Allgemeinen ohne erkennbare toxikologische Folgen. Die Bedeutung dieses Ergebnisses für den Menschen, der Azithromycin in der empfohlenen Dosierung erhält, ist nicht bekannt.

Elektrophysiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass Azithromycin das QT-Intervall verlängert.

Mutagenes Potential

In-vivo- und *In-vitro*-Testmodelle ergaben keine Hinweise auf ein Potential für Gen- und Chromosomenmutationen.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Embryotoxizität an Mäusen und 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 mütterlichen Körpergewichtszunahme. In Peri- und Postnatalstudien wurden bei Ratten nach der Behandlung mit 50 mg/kg/Tag oder darüber leichte Verzögerungen der physischen Entwicklung und der Reflexentwicklung beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aspartam, Hyprolose, Natriumphosphat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Sucrose, Xanthangummi, Creme-Karamell-Aroma, Tiantioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche mit Pulver: 3 Jahre.
Zubereitete Suspension: 5 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Flasche: Nicht über 30 °C lagern.
Zubereitete Suspension: Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit einem kindersicheren PP/PE-Verschluss mit Haltering.
PE/PP-Dosierspritze (10 ml), eingeteilt in 0,25 ml-Schritten.

Inhalt der Flasche nach Rekonstitution: 15 ml (600 mg Azithromycin), 30 ml (1200 mg Azithromycin) oder 37,5 ml (1500 mg Azithromycin).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung der Suspension

Das Trockenpulver durch Aufschütteln lockern. Die nachstehend genannte Menge Wasser zum Pulver hinzufügen.

Für die 15 ml (600 mg)-Flasche: 8 ml Wasser hinzufügen.

Für die 30 ml (1200 mg)-Flasche: 15,0 ml Wasser hinzufügen.

Für die 37,5 ml (1500 mg)-Flasche: 18,5 ml Wasser hinzufügen.

Gut schütteln, bis eine weiße bis cremefarbene, homogene Suspension erhalten wird. Für die Gabe ist die Flasche zu öffnen und der Spritzenadapter in den Flaschenhals zu drücken.

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603–0
Telefax: 06101 603–3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

67581.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. April 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
31. August 2012

10. Stand der Information

April 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin