# Azithromycin Arcana 200 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

5 ml der zubereiteten Suspension enthalten 204,8 mg Azithromycin-Monohydrat, entsprechend 200 mg Azithromycin.
1 ml der zubereiteten Suspension enthält 40,96 mg Azithromycin-Monohydrat, entsprechend 40 mg Azithromycin.

***Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:***

3,70 g/5 ml Saccharose
0,030 g/5 ml Aspartam (E 951)
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 Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist angezeigt zur Behandlung folgender Infektionen, die durch Azithromycin-empfindliche Erreger hervorgerufen werden (siehe Abschnitt 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)
– milde 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, Art und Dauer 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***

Bei älteren Patienten kann die gleiche Dosis wie bei Erwachsenen angewendet werden. Da ältere Patienten bestehende proarrhythmische Konditionen haben können, wird jedoch aufgrund des Risikos der Entwicklung von Herzarrhythmien und Torsade de pointes besondere Vorsicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

***Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 45 kg***

Die empfohlene maximale Gesamtdosis für alle Anwendungsgebiete bei Kindern sollte 1500 mg nicht überschreiten.
Die Gesamtdosis bei Kindern mit 1 Jahr und älter beträgt 30 mg/kg, verabreicht entweder über 3 Tage mit einmal täglich 10 mg/kg oder über einen Zeitraum von 5 Tagen beginnend mit einer Einzeldosis von 10 mg/kg am 1. Tag, gefolgt von Dosen von 5 mg/kg pro Tag über die folgenden 4 Tage, entsprechend der nachstehenden Tabelle. Über die Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr liegen nur begrenzt Daten vor. Für Kinder, die weniger als 15 kg wiegen, soll die Dosis so genau wie möglich abgemessen werden.

| ***Gewicht (kg)*** | ***3-Tages- Therapie*** | ***5-Tages-Therapie*** | | ***Flascheninhalt*** |
|---|---|---|---|---|
| | Tage 1 - 3<br>10 mg/kg/Tag | Tag 1<br>10 mg/kg/Tag | Tage 2 - 5<br>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 | 22,5 ml |
| 36 - 45 kg | 10 ml | 10 ml | 5 ml | 30 ml |
| > 45 kg | 12,5 ml | 12,5 ml | 6,25 ml | 22,5 ml + 15 ml |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | oder 37,5 ml |

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 die Verabreichung von Azithromycin bei Kindern als 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.
Bei der Behandlung einer durch Streptococcus pyogenes hervorgerufenen Pharyngitis und der Prophylaxe eines nachfolgenden rheumatischen Fiebers ist jedoch Penicillin das Mittel der ersten Wahl.

***Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion***

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

***Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion***

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

***Art der Anwendung***

Vor der Anwendung muss das Pulver mit Wasser zu einer weißen bis cremefarbenen, gleichmäßigen Suspension zubereitet werden. Für weitere Anleitung zur Rekonstitution dieses Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6. Nach der Zubereitung kann das Arzneimittel mit Hilfe einer PE/PP-Applikationsspritze (Dosierspritze zum Einnehmen) verabreicht werden.
Der bittere Nachgeschmack kann durch das Nachtrinken von Fruchtsaft direkt nach der Einnahme der Suspension vermieden werden. Azithromycin Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sollte einmal täglich verabreicht 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 wurde in seltenen Fällen über schwerwiegende allergische Reaktionen berichtet, einschließlich angioneurotischer Ödeme und Anaphylaxie (selten tödlich verlaufend). Einige dieser Reaktionen führten zu wiederkehrenden Beschwerden und erforderten eine längere Beobachtungs- und Behandlungsdauer.
Da Azithromycin primär über die Leber ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten. Es wurden unter Azithromycin Fälle von fulminanter Hepatitis bis zu potenziell lebensbedrohlichem Leberversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten hatten bereits eine vorbestehende Lebererkrankung oder haben möglicherweise andere hepatotoxische Arzneimittel eingenommen.
In Fällen, bei denen Anzeichen und Symptome einer Leberfunktionsstörung, wie rasch fortschreitende Schwäche mit Gelbsucht, Dunkelfärbung des Harns, Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie auftreten, sollten Leberfunktionstests/-untersuchungen durchgeführt werden. Die Behandlung mit Azithromycin ist zu beenden, wenn dabei eine Leberfunktionsstörung festgestellt wird.
Es hat sich gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von Ergotalkaloiden und Makrolid- Antibiotika zu einer Beschleunigung der Entwicklung von Ergotismus führt. Es liegen keine Daten zu möglichen Wechselwirkungen von Ergotamin-Derivaten und Azithromycin vor. Die Entwicklung von Ergotismus ist jedoch möglich, weshalb Azithromycin und Ergotalkaloid- Derivate nicht gleichzeitig angewendet werden sollten (siehe Abschnitt 4.5).
Wie bei allen Antibiotika wird empfohlen, auf Zeichen einer Superinfektion mit nicht- empfindlichen Erregern, einschließlich Pilzen, zu achten.
***Clostridium difficile***-assoziierte Durchfälle (CDAD) werden bei nahezu jeder Antibiotikatherapie, einschließlich Azithromycin, berichtet und deren Schweregrad kann von einer leichten Diarrhoe bis zu einer lebensbedrohlichen Colitis reichen. Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora und kann zu einem Überwuchern durch Clostridium difficile führen.
Clostridium difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung einer CDAD beitragen. Hypertoxin-produzierende Stämme von Clostridium difficile führen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität, da solche Infektionen möglicherweise nicht auf eine Antibiotikatherapie ansprechen und eine Kolektomie erfordern können. CDAD muss bei allen Patienten, die nach einer Antibiotikatherapie an Durchfall leiden, in Betracht gezogen werden. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da das Auftreten von CDAD bis zu zwei Monate nach der Verabreichung von Antibiotika berichtet wurde.
Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 10 ml/min) wurde eine Erhöhung der systemischen Exposition von Azithromycin um 33% beobachtet (siehe Abschnitt 5.2).
Unter der Behandlung mit anderen Makroliden wurde eine Verlängerung der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls beobachtet, die ein Risiko für die Entwicklung von Herzarrhythmien und Torsades

de pointes darstellen. Da Azithromycin zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsade de pointes) und Herzstillstand führen kann, ist Azithromycin bei Patienten mit bestehenden proarrhythmischen Konditionen (insbesondere Frauen und ältere Patienten) mit Vorsicht anzuwenden, wie z.B.:

– bei Patienten mit angeborener oder dokumentierter QT-Verlängerung.
– bei Patienten, die mit anderen ,Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, behandelt werden, wie z.B. Antiarrhythmika der Klassen IA (Chinidin und Procainamid) und III (Dofetilid, Amiodaron oder Sotalol), Cisaprid und Terfenadin, Antipsychotika wie Pimozid, Antidepressiva wie Citalopram und Fluorchinolone wie Moxifloxacin und Levofloxacin (siehe Abschnitt 4.5).
– bei Patienten mit einer Elektrolytstörung, insbesondere bei Hypokaliämie und Hypomagnesiämie.
– bei Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie, Herzarrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz.

Eine Verschlechterung der Symptome einer Myasthenia gravis und das erstmalige Auftreten eines Myasthenie-Syndroms wurden bei Patienten unter Azithromycin-Therapie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
Sicherheit und Wirksamkeit von Azithromycin zur Vorbeugung oder Behandlung einer MAC- Infektion (Mycobacterium avium complex) bei Kindern wurde nicht untersucht.

***Folgende Hinweise sollten vor der Verschreibung von Azithromycin beachtet werden:***

Azithromycin Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist nicht geeignet für die Behandlung schwerer Infektionen, bei denen rasch eine hohe Konzentration des Antibiotikums im Blut benötigt wird.
Azithromycin ist nicht das Präparat erster Wahl für die Behandlung von Infektionen in Bereichen, in denen das Auftreten von resistenten Isolaten 10% oder mehr beträgt (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 bei anderen Makroliden wurden in einigen europäischen Ländern bei Streptococcus pneumoniae hohe Resistenzraten gegenüber Azithromycin berichtet (siehe Abschnitt 5.1). Dies sollte bei der Behandlung von Streptococcus pneumonie-Infektionen mit Azithromycin in die Erwägung miteinbezogen werden.
***Pharyngitis/Tonsilitis***: Azithromycin ist nicht das Mittel der ersten Wahl für die Behandlung einer Pharyngitis oder Tonsillitis, die durch Streptococcus pyogenes hervorgerufen sind. Hierfür sowie für die Prophylaxe eines akuten rheumatischen Fiebers ist Penicillin das Mittel der ersten Wahl.
***Sinusitis***: Azithromycin ist oft nicht das Mittel erster Wahl für die Behandlung einer Sinusitis.
***Akute Otitis Media***: Azithromycin ist oft nicht das Mittel erster Wahl für die Behandlung einer akuten Otitis Media.
***Haut- und Weichteilinfektionen***: Der hauptsächliche Verursacher einer Weichteilinfektion, Staphylococcus aureus, ist häufig resistent gegen Azithromycin.Deshalb ist ein Empfindlichkeitstest eine Voraussetzung für die Behandlung einer Weichteilinfektion mit Azithromycin.
***Infizierte Brandwunden***: Azithromycin ist nicht angezeigt für die Behandlung infizierter Brandwunden.
***Sexuell übertragene Krankheiten***: Bei sexuell übertragenen Krankheiten sollte eine gleichzeitige Infektion mit T. palladium ausgeschlossen werden.
***Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen:*** Bei Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen sollte die Anwendung von Azithromycin mit Vorsicht erfolgen.
***Vorsicht bei Diabetikern***: 5 ml der gebrauchsfertigen Suspension enthalten 3,7 g Saccharose.
Patienten mit der seltenen Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
Azithromycin 200 mg/5 ml enthält die Phenylalaninquelle Aspartam und kann für Menschen mit Phenylketonurie gesundheitsschädlich sein.

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

***Antazida****:* In einer pharmakokinetischen Studie zur Auswirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Antazida und Azithromycin wurde kein Effekt auf die totale Bioverfügbarkeit beobachtet, obwohl die maximalen Serumspiegel von Azithromycin um 25% niedriger waren. Patienten, die sowohl Antazida als auch Azithromycin einnehmen, dürfen die Arzneimittel nicht gleichzeitig eingenommen werden. Azithromycin muss mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einem Antazidum eingenommen werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin retard Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit einer einzelnen 20-ml-Dosis von Co-Magaldrox (Aluminiumhydroxid und Magnesiumhydroxid) hatte keinen Einfluss auf die Rate und das Ausmaß der Resorption von Azithromycin.
***Cetirizin:*** Bei gesunden Versuchspersonen ergab eine 5-tägige Behandlung mit Azithromycin in Kombination mit Cetirizin 20 mg im Steady-State weder pharmakokinetische Interaktionen noch signifikante Änderungen des QT-Intervalls.
***Didanosin (Dideooxyinosin)***: Im Vergleich zu Plazebo hatte die gleichzeitige Anwendung von 1200 mg Azithromycin täglich und 400 mg Didanosin täglich bei 6 HIV-positiven Patienten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Didanosin im Steady-State.
***Digoxin:*** Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Anwendung von Makrolid-Antibiotika (einschließlich Azithromycin) mit Substraten des P-Glykoproteins (wie Digoxin) zu erhöhten Serumspiegeln der Substrate des P-Glykoproteins führte. Wird Azithromycin gemeinsam mit P-Glykoprotein-Substraten wie Digoxin

verabreicht, sollte die Möglichkeit erhöhter Serumkonzentrationen des Substrates in Erwägung gezogen werden.
***Zidovudin**:* Die Plasma-Pharmakokinetik und Exkretion über den Urin von Zidovudin bzw. seinem glukuronierten Metaboliten wurden durch Azithromycin in Einzeldosen von 1000 mg und Mehrfachdosen von 1200 mg bzw. 600 mg kaum beeinflusst. Die Gabe von Azithromycin erhöhte aber die Konzentration von phosphoryliertem Zidovudin (dem klinisch aktiven Metaboliten) in peripheren mononuklearen Blutzellen. Die klinische Bedeutung dieser Tatsache ist unklar, sie könnte aber von Nutzen für den Patienten sein.
Azithromycin hat keinen signifikanten Einfluss auf das hepatische Cytochrom P-450 System. Daher werden pharmakokinetische Interaktionen, wie sie bei Erythromycin und anderen Makroliden beobachtet wurden, für Azithromycin nicht erwartet. Azithromycin führt zu keiner Induktion oder Inaktivierung des hepatischen Cytochrom P-450-Systems durch den Cytochrom- Metabolitenkomplex.
***Ergotamin-Derivate:*** Wegen der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus soll Azithromycin nicht zusammen mit Ergotamin-Derivaten verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Es wurden pharmakokinetische Studien mit den unten angeführten Arzneimitteln, die bekanntlich vorwiegend über das Cytochrom P-450 metabolisiert werden, durchgeführt.
***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 Makrolid-Antibiotikums Erythromycin eine Wirkungsverstärkung beschrieben wurde.
***Atorvastatin**:* Die gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin (10 mg täglich) und Azithromycin (500 mg täglich) hatte keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin (basierend auf einer Analyse der HMG-CoA-Reduktasehemmung). Während der Vermarktungsphase wurden wurden jedoch bei Patienten, die Azithromycin gemeinsam mit Statinen erhielten, Fälle von Rhabdomyolyse berichtet.
***Carbamazepin**:* In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Versuchspersonen wurden die Serumspiegel von Carbamazepin und seinem aktiven Metaboliten bei gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin nicht signifikant beeinflusst.
***Cisaprid:*** Cisaprid wird in der Leber durch das Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Da Makrolide dieses Enzym hemmen, könnte eine gleichzeitige Anwendung von Cisaprid eine Verstärkung der QT-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien sowie Torsade de pointes verursachen.
***Cimetidin:*** In einer pharmakokinetischen Studie, in der die Wirkung von Cimetidin als Einzeldosis, eingenommen zwei Stunden vor Azithromycin, auf die Pharmakokinetik von Azithromycin untersucht wurde, konnten keine Veränderungen der Pharmakokinetik von Azithromycin festgestellt werden.
***Orale Antikoagulanzien vom Cumarintyp**:* n 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- Antikoagulanzien vor. Obwohl ein Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen wurde, sollte die Prothrombinzeit bei Patienten unter einer Behandlung mit Cumarin-Antikoagulanzien verstärkt kontrolliert werden, wenn gleichzeitig Azithromycin verabreicht wird.
***Ciclosporin:*** In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Versuchspersonen, die 500 mg orales Azithromycin täglich über 3 Tage erhielten und denen anschließend eine orale Einzeldosis von 10 mg/kg KG Ciclosporin verabreicht wurde, waren die Cmax und AUC0-5 von Ciclosporin signifikant erhöht. Daher ist bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel Vorsicht geboten. Falls die gleichzeitige Anwendung indiziert ist, sollten die Ciclosporinspiegel kontrolliert und gegebenenfalls die Dosis angepasst werden.
***Efavirenz:*** Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 600 mg Azithromycin und 400 mg Efavirenz täglich über 7 Tage führte zu keinen klinisch signifikanten pharmakokinetischen Interaktionen.
***Fluconazol*:** Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 800 mg Fluconazol. Die Gesamtexposition und die Halbwertzeit von Azithromycin blieben unverändert, es wurde jedoch eine klinisch nicht relevante Verringerung der Cmax (18%) von Azithromycin festgestellt.
***Indinavir*:** Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Indinavir 800 mg dreimal täglich für 5 Tage.
***Methylprednisolon*:** In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Versuchspersonen hatte Azithromycin keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Methylprednisolon.
***Midazolam*:** Bei gesunden Versuchspersonen hatte eine dreitägige Behandlung mit Azithromycin 500 mg täglich keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer gleichzeitig verabreichten Einzeldosis von 15 mg Midazolam.
***Nelfinavir*:** Nach gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin (1200 mg) und Nelfinavir (750 mg dreimal täglich bis zum Steady-State) kam es zu erhöhten Konzentrationen von Azithromycin. Es wurden jedoch keine klinisch signifikanten unerwünschten Wirkungen beobachtet, sodass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist.
***Rifabutin:*** Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin und Rifabutin hatte keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen der beiden Substanzen.
Unter gleichzeitiger Behandlung mit Azithromycin und Rifabutin wurde Neutropenie beobachtet. Neutro-

penie wurde mit der Anwendung von Rifabutin in Zusammenhang gebracht, ein kausaler Zusammenhang mit der Kombinationsbehandlung konnte aber nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 4.8).
***Sildenafil*:** Bei gesunden männlichen Versuchspersonen gab es keine Hinweise auf einen Einfluss von Azithromycin (500 mg täglich für 3 Tage) auf die AUC und die $C_{max}$ von Sildenafil und seinem Hauptmetaboliten.
***Terfenadin*:** In pharmakokinetischen Studien ergaben sich keine Hinweise auf Interaktionen zwischen Azithromycin und Terfenadin. Selten wurde über Fälle berichtet, bei denen die Möglichkeit einer Wechselwirkung nicht ganz ausgeschlossen werden konnte, einen Beweis dafür gab es jedoch nicht.
***Theophyllin:*** Bei gesunden Versuchspersonen, die gleichzeitig Azithromycin und Theophyllin erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf klinisch signifikante pharmakokinetische Interaktionen. Da Wechselwirkungen zwischen anderen Makroliden und Theophyllin berichtet wurden, ist auf Anzeichen für erhöhte Theophyllin-Spiegel zu achten.
***Triazolam:*** Bei 14 gesunden Versuchspersonen hatte die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin 500 mg am 1. Tag bzw. 250 mg am 2. Tag und Triazolam 0,125 mg am 2. Tag im Vergleich zu Plazebo und Triazolam keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Triazolam.
***Trimethoprim/Sulfamethoxazol****:* DDie gleichzeitige Anwendung von 1200 mg Azithomycin am 7. Tag einer 7-tägigen Behandlung mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (160 mg/800 mg) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Maximalkonzentration, die Gesamtexposition und die Harnausscheidung von Trimethoprim und Sulfamethoxazol. Die Serumkonzentrationen von Azithromycin waren dabei ähnlich wie in anderen Untersuchungen.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

***Schwangerschaft****:* Es gibt keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Azithromycin bei schwangeren Frauen. In tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde gezeigt, dass Azithromycin die Placenta passiert. Es wurde aber kein teratogener Effekt beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Sicherheit von Azithromycin wurde hinsichtlich der Anwendung des Wirkstoffs während der Schwangerschaft nicht bestätigt. Daher sollte Azithromycin während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.
***Stillzeit****:* Es wurde berichtet, dass Azithromycin in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Es liegen jedoch keine adäquaten und gut-kontrollierten klinischen Studien bei stillenden Frauen vor, durch die die Pharmakokinetik der Azithromycin- Ausscheidung in die menschliche Muttermilch charakterisiert wurde. Da nicht bekannt ist, ob Azithromycin Nebenwirkungen auf den gestillten Säugling haben kann, sollte während der Behandlung mit Azithromycin nicht gestillt werden. Beim gestillten Säugling sind u.a. Diarrhö, Pilzinfektionen der Schleimhäute sowie Sensibilisierung möglich. Es wird empfohlen, die Milch während der Behandlung und bis zu 2 Tage nach Behandlungsende zu verwerfen. Danach kann das Stillen wieder aufgenommen werden.
***Fertilität:*** In Fertilitässtudien an Ratten wurden nach Verabreichung von Azithromycin verringerte Trächtigkeitsraten festgestellt. Die Bedeutung dieser Erkenntnis 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. Bei der Ausübung derartiger Tätigkeiten sollte berücksichtigt werden, dass Schwindel und Konvulsionen als Nebenwirkungen auftreten können.

### 4.8 Nebenwirkungen

Die aufgelisteten Nebenwirkungen wurden aufgrund von klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung ermittelt und sind in der Tabelle nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung beobachtet wurden, sind kursiv gedruckt.
Zur Klassifizierung der Häufigkeit werden die folgenden Kategorien angewendet: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000) und sehr selten (<1/10.000), und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.
***Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und nach Markteinführung beobachtet wurden und möglicherweise oder vermutlich mit Azithromycin in Zusammenhang stehen***

| ***Systemorganklasse*** | ***Nebenwirkung*** | ***Häufigkeit*** |
|---|---|---|
| ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen*** | Candidiasis, Mundsoor, Vaginitis, Pneumonie, Pilzinfektionen, bakterielle Infektionen,Pharyngitis, Gastroenteritis, Atemwegserkrankungen, Rhinitis | Gelegentlich |
| | Pseudomembranöse Colitis(s. Abschnitt 4.4) | Nicht bekannt |
| ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*** | Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie | Gelegentlich |
| | Thrombozytopenie,hämolytische Anämie | Nicht bekannt |
| ***Erkrankungen des Immunsystems*** | Angioödem, Überempfindlichkeit | Gelegentlich |
| | Anaphylaktische Reaktion (s. Abschnitt 4.4) | Nicht bekannt |
| ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*** | Anorexie | Gelegentlich |

| | | |
|---|---|---|
| ***Psychiatrische Erkrankungen*** | Nervosität, Schlaflosigkeit | Gelegentlich |
| | Agitation, Depersonalisation | Selten |
| | Aggressives Verhalten, Angst, Delirium, Halluzinationen | Nicht bekannt |
| ***Erkrankungen des Nervensystems*** | Kopfschmerzen | Häufig |
| | Schläfrigkeit, Benommenheit, Geschmacksstörungen, Parästhesien | Gelegentlich |
| | Synkopen, Konvulsionen, psychomotorische Hyperaktivität, Geruchsverlust, Geschmacksverlust, Geruchsstörungen, Myasthenia gravis (s. Abschnitt 4.4), Hypoästhesie | Nicht bekannt |
| ***Augenerkrankungen*** | Sehstörungen | Gelegentlich |
| ***Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*** | Schwindel, Hörstörungen | Gelegentlich |
| | Eingeschränktes Hörvermögen einschließlich Taubheit und/oder Tinnitus | Nicht bekannt |
| ***Herzerkrankungen*** | Palpitationen | Gelegentlich |
| | Torsades de pointes (s. Abschnitt 4.4), Arrhythmien (s. Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikulärer Tachykardien, QT-Intervall im EKG verlängert (s. Abschnitt 4.4) | Nicht bekannt |
| ***Gefäßerkrankungen*** | Schweißausbrüche | Gelegentlich |
| | Hypotonie | Nicht bekannt |
| ***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*** | Dyspnoe, Epistaxis | Gelegentlich |
| ***Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes*** | Diarrhö | Sehr häufig |
| | Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit | Häufig |
| | Gastritis, Dysphagie, Obstipation, Flatulenz, Dyspepsie, Aufblähung des Bauches, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Ulcerationen im Mund, vermehrter Speichelfluss | Gelegentlich |
| | Pankreatitis, Zungenverfärbung | Nicht bekannt |
| ***Leber- und Gallenerkrankungen*** | Hepatitis | Gelegentlich |
| | Abnormale Leberfunktion, cholestatischer Ikterus | Selten |
| | Leberversagen (selten mit tödlichem Ausgang) (s. Abschnitt 4.4), fulminante Hepatitis, hepatische Nekrose | Nicht bekannt |
| ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*** | Hautrötung, Pruritus, Urtikaria, Dermatitis, trockene Haut, Hyperhidrose | Gelegentlich |
| | Photosensitivätsreaktion | Selten |
| | Toxische epidermale Nekrolyse,Erythema multiforme, Stevens- Johnson-Syndrom | Nicht bekannt |
| ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-und Knochenerkrankungen*** | Osteoarthritis, Myalgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen | Gelegentlich |
| | Arthralgie | Nicht bekannt |
| ***Erkrankungen der Nieren und Harnwege*** | Dysurie, Nierenschmerzen | Gelegentlich |
| | Akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis | Nicht bekannt |
| ***Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*** | Metrorrhagie, Erkrankungen der Hoden | Gelegentlich |
| ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*** | Schmerzen an der Injektionsstelle*, entzündliche Reaktionen an der Injektionsstelle | Häufig |
| | Brustschmerzen, Ödeme, Unwohlsein, Asthenie*, Müdigkeit, Gesichtsödeme, Pyrexie, Schmerzen, periphere Ödeme | Gelegentlich |
| ***Untersuchungen*** | Abnahme der Lymphozyten, Anstieg der Eosinophilen, Abnahme der Bicarbonatkonzentration im Blut, Anstieg der Basophilen, Monozyten und der Neutrophilen | Häufig |
| | Erhöhung von Aspartat- Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase, Anstieg des Bilirubins im Blut, Erhöhung des Blutharnstoffes und Kreatinins, abnormer Kaliumspiegel, Anstieg von alkalischer Phospha- | Gelegentlich |

| | | |
|---|---|---|
| | tase, Chlorid, Glucose, Blutplättchen im Blut, Abnahme des Hämatokrit, Anstieg des Bicarbonats, abnormer Natriumspiegel | |
| ***Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*** | Komplikationen nach der Behandlung | Gelegentlich |

* nur für i.v. Darreichungsformen

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und nach Markteinführung beobachtet wurden und möglicherweise oder vermutlich mit der Vorbeugung oder Behandlung einer MAC-Infektion (Mycobacterium avium complex) in Zusammenhang stehen. Diese Nebenwirkungen unterscheiden sich in Art oder Häufigkeit von jenen Nebenwirkungen, die mit sofort freisetzenden oder retardierten Darreichungsformen beobachtet wurden.

| ***Systemorganklasse*** | ***Nebenwirkung*** | ***Häufigkeit*** |
|---|---|---|
| ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*** | Anorexie | Häufig |
| ***Erkrankungen des Nervensystems*** | Benommenheit, Kopfschmerzen, Parästhesien, Geschmacksstörungen | Häufig |
| | Hypoästhesie | Gelegentlich |
| ***Augenerkrankungen*** | Sehstörungen | Häufig |
| ***Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*** | Taubheit | Häufig |
| | Eingeschränktes Hörvermögen, Tinnitus | Gelegentlich |
| ***Herzerkrankungen*** | Palpitationen | Gelegentlich |
| ***Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes*** | Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Flatulenz, Bauchbeschwerden, weiche Stühle | Sehr häufig |
| ***Leber-und Gallenerkrankungen*** | Hepatitis | Gelegentlich |
| ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*** | Hautrötung, Pruritus | Häufig |
| | Stevens-Johnson-Syndrom, Photosensitivätsreaktion | Gelegentlich |
| ***Skelettmuskulatur-, Bindegebs-und Knochenerkrankungen*** | Arthralgie | Häufig |
| ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrechungsort*** | Müdigkeit | Häufig |
| | Unwohlsein, Asthenie | Gelegentlich |

***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
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

### 4.9 Überdosierung

Das Nebenwirkungsprofil bei Einnahme höherer als der empfohlenen Dosierungen entsprach dem, das bei normalen Dosierungen beobachtet wurde. Bei Überdosierungen sind allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen angezeigt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

***Allgemeine Eigenschaften***

***Wirkmechanismus****:* Azithromycin ist ein Azalid, 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/MHK der wichtige 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 3 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-resistentem S. aureus (MRSA) gegenüber Erythromycin, Azithromycin, anderen Makroliden und Lincosamiden.

***Grenzwerte (Breakpoints)***

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

| ***Erreger*** | ***empfindlich (mg/l)*** | ***resistent (mg/l)*** |
|---|---|---|
| Staphylococcus spp. | ≤ 1 | > 2 |
| Streptococcus spp.<br>(Gruppe A, B, C, G) | ≤ 0,25 | > 0,5 |
| Streptococcus pneumoniae | ≤ 0,25 | > 0,5 |
| Haemophilus influenzae | ≤ 0,125 | > 4 |
| Moraxella catarrhalis | ≤ 0,5 | > 0,5 |
| Neisseria gonorrhoeae | ≤ 0,25 | > 0,5 |

***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.
Pathogene, bei denen Resistenzen ein Problem darstellen können: die Prävalenz einer Resistenz ist gleich oder größer als 10% in mindestens einem Land der Europäischen Union.

***Tabelle: Empfindlichkeit***

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

***Resorption:*** Nach oraler Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit von Azithromycin etwa 37%. Spitzenkonzentrationen im Plasma werden 2 - 3 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels erreicht.
***Verteilung:*** Nach oraler Gabe wird Azithromycin im ganzen Körper verteilt.
Pharmakokinetische Studien haben deutlich höhere Azithromycin-Spiegel in den Geweben als im Plasma gezeigt (bis zum 50-fachen der im Plasma beobachteten Spitzenkonzentration). Dies deutet auf eine hohe

Gewebeaffinität der Substanz hin.
Die Konzentrationen in infizierten Geweben, wie z.B. Lunge, Mandeln und Prostata, sind höher als die $MHK_{90}$ der häufigsten Erreger nach einer Einzeldosis von 500 mg.
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 Metaboliten nachgewiesen (die durch N- und O-Demethylierung, Hydroxilierung der Desosamin- und Aglycon-Ringe und Spaltung des Cladinose-Konjugats gebildet werden). Ein Vergleich von Flüssigkeitschromatographie und mikrobiologischer Bewertungsmethoden zeigt, dass die Metaboliten mikrobiologisch nicht aktiv 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 geringer bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate 10 – 80 ml/min) um 5,1% bzw. 4,2% im Vergleich zu einer normalen Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate >80 ml/min). Im Vergleich mit normaler Nierenfunktion stiegen bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung 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, eventuell um die verminderte Ausscheidung über die Leber zu kompensieren.
***Ältere Patienten:*** Die Pharmakokinetik von Azithromycin bei älteren Männern war vergleichbar mit der von jungen Erwachsenen; bei älteren Frauen wurden jedoch höhere Spitzenkonzentrationen beobachtet (Anstieg um 30 – 50%), obwohl keine signifikante Akkumulation auftrat.
***Kinder und Jugendliche (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 sowie nach 3 Tagen Behandlung mit 383 µg/l geringfügig niedriger als bei Erwachsenen und bei 6 – 15-Jährigen. Bei älteren Kindern lag die $t_{1/2}$ mit 36h innerhalb des zu erwartenden Bereichs für Erwachsene.

### 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 zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führt.
***Mutagenes Potential:*** In-vivo- und in-vitro-Versuche ergaben keine Hinweise auf ein Potential für Gen- und Chromosomenmutationen.
***Reproduktionstoxizität:*** In Embryotoxizitätsstudien 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 Retardierungen der physischen Entwicklung und Verzögerungen der Reflexentwicklung beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose,
Xanthangummi,
Hydroxypropylcellulose,
Natriumphosphat,
wasserfrei,
Hochdisperses Siliciumdioxid,
wasserfrei (E 551),
Aspartam (E 951),
Creme-Karamel-Aroma,

Titandioxid (E 171)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Flasche mit Trockenpulver: 36 Monate
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 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), 20 ml (800 mg), 22,5 ml (900 mg), 30 ml (1200 mg) oder 37,5 ml (1500 mg).
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**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: | 8,0 ml Wasser hinzufügen. |
| Für die 20 ml (800 mg)-Flasche: | 10,5 ml Wasser hinzufügen. |
| Für die 22,5 ml (900 mg)-Flasche: | 11,0 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, gleichmäßige Suspension erhalten wird. Für die Verabreichung sollte der Spritzenadapter in den Flaschenhals gedrückt werden und der Verschluss geöffnet werden.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. Inhaber der Zulassung**

Arcana Arzneimittel GmbH, A-1140 Wien.

**8. Zulassungsnummer**

1–28934

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

21. Jänner 2010./ 31. Juli 2014

**10. Stand der Information**

Juli 2015

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:**

Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

**Verfügbare Packungsgrößen in Österreich:**

15 ml und 30 ml.