

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azithromycin Astro i.v. 500 mg – Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 500 mg Azithromycin (als Dihydrat) zur Herstellung einer Lösung von 100 mg/ml zur weiteren Verdünnung.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natriumhydroxid (198,3 mg pro Durchstechflasche).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Weißes Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von hospitalisierungspflichtiger, ambulant erworbener Pneumonie, verursacht durch Azithromycin-empfindliche Erreger einschließlich *Legionella pneumophila*, bei Patienten, die initial eine intravenöse Therapie benötigen (siehe Abschnitt 4.2).

Pneumonien, verursacht durch gramnegative Erreger mit Ausnahme von *Haemophilus* und *Moraxella catarrhalis*, waren in den klinischen Studien ausgeschlossen.

Dieses Präparat sollte nur von Spezialisten angewendet werden.

Offizielle Richtlinien für den sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

Azithromycin Astro wird angewendet bei Erwachsenen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Anwendung bei Erwachsenen

Die empfohlene Tagesdosis zur Behandlung von hospitalisierungspflichtiger, ambulant erworbener Pneumonie bei Erwachsenen beträgt 500 mg täglich als intravenöse Einzeldosis für mindestens 2 Tage. Der Zeitpunkt der Umstellung von einer intravenösen auf eine orale Therapie mit Azithromycin 500 mg ist vom behandelnden Arzt in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen zu bestimmen.

Die Gesamttherapiedauer ist vom behandelnden Arzt in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen zu bestimmen und soll 7-10 Tage betragen.

##### Anwendung bei Kindern

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Azithromycin bei der Behandlung von Infektionen bei Kindern ist nicht untersucht worden.

##### Art der Anwendung

Azithromycin Astro **ist zur intravenösen Infusion nach Auflösen des Pulvers und Verdünnung** bestimmt.

Azithromycin Astro **darf nicht als Bolus oder als intramuskuläre Injektion** verabreicht werden.

Die Infusion soll entweder mit einer Konzentration von 1 mg/ml über 3 Stunden oder von 2 mg/ml über 1 Stunde erfolgen.

### Zubereitung der Infusionslösung

#### *Auflösen des Pulvers:*

Zur Vorbereitung der Infusionslösung einer 500 mg Durchstechflasche 4,8 ml steriles Wasser für Injektionszwecke zusetzen (mit einer Standard 5 ml-Spritze, um die Wassermenge von 4,8 ml genau bemessen zu können) und Flasche schütteln, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist. Jeder ml der so zubereiteten Lösung enthält 100 mg Azithromycin.

Falls sich bei der Sichtkontrolle der zubereiteten Lösung Partikel feststellen lassen, ist die Lösung nicht zu verwenden.

### **Vor der Verabreichung ist die Lösung wie unten beschrieben zu verdünnen.**

#### *Verdünnung der Infusionslösung:*

Um eine Konzentration von 1,0 mg/ml zu erhalten, sind 5 ml der 100 mg/ml Lösung mit einem der unten angeführten Lösungsmittel ad 500 ml zu verdünnen.

Um eine Konzentration von 2,0 mg/ml zu erhalten, sind 5 ml der 100 mg/ml Lösung mit einem der unten angeführten Lösungsmittel ad 250 ml zu verdünnen.

#### *Lösungsmittel für Verdünnung:*

Physiologische Kochsalzlösung (0,9% NaCl)

Kochsalzlösung (0,45% NaCl)

5% Glukoselösung in Wasser

Ringer-Lactat-Lösung

5 % Glukoselösung in 0,45 % NaCl mit 20 mÄq KCl

5 % Glukoselösung in Ringer-Lactat-Lösung

5% Glukoselösung in 0,3% NaCl

5% Glukoselösung in 0,45% NaCl

Die wie oben beschrieben zubereitete Dosis von 500 mg Azithromycin ist über eine Infusionsdauer von mindestens 60 Minuten zu verabreichen.

### Spezielle Dosierungshinweise

#### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 10-80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 10 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

#### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion kann mit Vorsicht die gleiche Dosierung wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion angewendet werden.

Da Azithromycin primär über die Leber ausgeschieden wird, ist die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion wird die Anwendung von Azithromycin nicht empfohlen, da keine entsprechenden Daten vorliegen.

#### Anwendung bei Dialysepatienten

Bei Dialysepatienten wird die Anwendung von Azithromycin nicht empfohlen, da keine entsprechenden Daten vorliegen.

#### Anwendung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da ältere Patienten möglicherweise an proarrhythmischen Störungen leiden, ist wegen des Risikos für die Entwicklung von kardialen Arrhythmien und Torsade de pointes besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Überempfindlichkeit

Wie für Erythromycin und andere Makrolidantibiotika wurden seltene schwere allergische Reaktionen, einschließlich Angioödem und Anaphylaxie (in seltenen Fällen letal), sowie Hautreaktionen einschließlich akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom(SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN, in vereinzelt Fällen letal) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet. In einigen Fällen traten die Symptome dieser Reaktionen bei Azithromycin wiederholt auf und erforderten eine längerfristige Überwachung und Behandlung.

Wenn eine allergische Reaktion auftritt, sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Ärzte sollten sich dessen bewusst sein, dass es zu einem Wiederauftreten der allergischen Symptome kommen kann, wenn die symptomatische Behandlung beendet wird.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit für die Prophylaxe oder die Behandlung von Mycobacterium Avium Complex in Kindern wurde nicht nachgewiesen.

#### Hepatotoxizität

Da Azithromycin primär über die Leber metabolisiert und ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten. Es wurde über eine Beeinträchtigung der Leberfunktion, Hepatitis, cholestatische Gelbsucht, hepatische Nekrose und Leberversagen, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten hatten möglicherweise eine vorbestehende Lebererkrankung oder eine Behandlung mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln.

Wenn Symptome einer Leberfunktionsstörung, wie rasch fortschreitende Schwäche mit Gelbsucht, Dunkelfärbung des Harns, Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie auftreten, sollten unverzüglich Leberfunktionstests/-untersuchungen durchgeführt werden. Die Behandlung mit Azithromycin sollte beim Auftreten einer Leberfunktionsstörung abgesetzt werden.

#### Infantile hypertrophe Pylorusstenose (IHPS)

Nach Verabreichung von Azithromycin an Neugeborene (Behandlung bis 42 Tage nach der Geburt) wurde über Fälle von infantiler hypertropher Pylorusstenose (IHPS) berichtet.

Eltern und Betreuungspersonen müssen angewiesen werden, den Arzt zu informieren, falls Erbrechen oder Irritationen beim Füttern auftreten.

#### Ergot-Derivate

Wenn Patienten gleichzeitig Ergotamin oder Ergot-Derivate und bestimmte Makrolidantibiotika einnehmen, kann es zu Ergotismus kommen. Untersuchungen über eine mögliche Interaktion zwischen Ergot - Derivaten und Azithromycin fehlen. Wegen der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus soll Azithromycin jedoch nicht zusammen mit Ergot-Derivaten verabreicht werden.

#### Resistenz

Wie bei jeder antibiotischen Behandlung ist eine Überwachung der Patienten hinsichtlich der Symptome einer Superinfektion mit resistenten Keimen und/oder Pilzen zu empfehlen. Bei

Resistenzentwicklung oder Keimselektion ist das Antibiotikum zu wechseln.

Auf eine bestehende Kreuzresistenz mit Erythromycin-resistenten grampositiven Stämmen und den meisten Stämmen Methicillin-resistenter Staphylokokken ist zu achten. Außerdem existieren Kreuzresistenzen zu Lincosamiden (einschließlich Clindamycin) und zu Gruppe-B-Streptograminen (wie zum Beispiel die Quinupristin-Komponente von Quinupristin/Dalfopristin).

#### Clostridium difficile-assoziierte Durchfälle

*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 von 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 schweren und anhaltenden Durchfällen ist das Präparat sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie (z.B. mit Vancomycin oral 4 x 250 mg täglich) einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

#### Nierenfunktionsstörung

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR unter 10 ml/min) erhöhte sich die systemische Exposition um 33%; daher ist in diesen Fällen bei der Verordnung von Azithromycin Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

#### Verlängerung des QT-Intervalls

Eine Verlängerung der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls, die mit dem Risiko für kardiale Arrhythmien und Torsade de Pointes verbunden ist, wurde unter der Behandlung mit Makroliden, einschließlich Azithromycin, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die unten angeführten Umstände führen möglicherweise zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de pointes, die tödlich verlaufen könnten. Daher muss Azithromycin bei Patienten mit vorbestehenden proarrhythmischen Störungen (insbesondere bei Frauen und älteren Patienten) mit besonderer Vorsicht angewendet werden, wie z.B. bei Patienten

- mit kongenitaler oder nachgewiesener QT-Verlängerung,
- unter einer Behandlung mit anderen Wirkstoffen, die eine QT-verlängernde Wirkung haben, wie Antiarrhythmika der Klassen IA (Chinidin und Procainamid) und III (Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Cisaprid und Terfenadin, Antipsychotika wie Pimozid, Antidepressiva wie Citalopram und Fluorchinolonen wie Moxifloxacin und Levofloxacin,
- mit Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie und Hypomagnesiämie,
- mit klinisch relevanter Bradykardie, Herzarrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz.
- *Ältere Patienten:* Ältere Patienten sind möglicherweise empfindlicher gegenüber Arzneimittel-assoziierten Effekten auf das QT-Intervall.

#### Myasthenie

Eine Verschlechterung der Symptome einer Myasthenia gravis und das erstmalige Auftreten eines Myasthenie-Syndroms wurden bei Patienten unter einer Azithromycin-Therapie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

#### Intravenöse Verabreichung

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Azithromycin Astro bei der Behandlung von Infektionen bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

Azithromycin Astro sollte wie im Abschnitt 4.2 beschrieben zubereitet werden und über eine Infusionsdauer von mindestens 60 Minuten verabreicht werden. Azithromycin Astro darf **nicht als intravenöser Bolus oder als intramuskuläre Injektion** verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und Abschnitt 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung).

#### Sonstige Bestandteile

Eine Durchstechflasche enthält 198,3 mg Natriumhydroxid (entsprechend 114 mg oder 4,96 mmol Natrium), entsprechend 5,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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

Antacida: Eine Untersuchung zur Wirkung eines gleichzeitig verabreichten Antacidums auf die Pharmakokinetik von Azithromycin ergab keine Veränderung der Gesamtbioverfügbarkeit, obwohl die Serumspitzenkonzentrationen von Azithromycin um etwa 24% reduziert waren. Antacida und Azithromycin sollten nicht zur gleichen Zeit angewendet werden (2-3 Stunden Zeitabstand).

Cetirizin: Bei gesunden Versuchspersonen ergab eine 5-tägige Behandlung mit Azithromycin in Kombination mit 20 mg Cetirizin im Steady-State weder pharmakokinetische Interaktionen noch signifikante Änderungen des QT-Intervalls.

Didanosin (Dideoxyinosin): Im Vergleich zu Placebo 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 und Colchicin (P-Glykoprotein-Substrate): Bei gleichzeitiger Behandlung mit Makrolidantibiotika, einschließlich Azithromycin, und P-Glykoprotein-Substraten wie Digoxin und Colchicin wurde über erhöhte Serumspiegel des P-Glykoproteinsubstrats 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.

Ergot-Derivate: Theoretisch besteht die Möglichkeit einer Interaktion zwischen Azithromycin und Ergot-Derivaten (siehe Abschnitt 4.4).

Zidovudin: Die Plasma-Pharmakokinetik und Exkretion über den Urin von Zidovudin bzw. seinem glucuronidierten 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.

#### Interaktionen im Zusammenhang mit Cytochrom P-450

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.

Es wurden pharmakokinetische Studien mit Azithromycin und den unten angeführten Arzneimitteln, die bekanntlich vorwiegend über Cytochrom P-450 metabolisiert werden, durchgeführt.

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- Reductase-Hemmung). Allerdings wurde bei Patienten, die Azithromycin zusammen mit Statinen erhielten, nach der Markteinführung über 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.

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 Cumarin-Antikoagulanzen: In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie ergab sich bei gesunden Versuchspersonen kein Hinweis auf eine Beeinflussung der gerinnungshemmenden Wirkung einer einmaligen 15-mg-Dosis von Warfarin durch Azithromycin. Es liegen aber seit der Markteinführung Berichte über verstärkte Antikoagulation nach der gleichzeitigen Anwendung von Azithromycin und oralen Cumarin-Antikoagulanzen vor. Obwohl ein Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen wurde, sollte die Prothrombinzeit bei Patienten unter einer Behandlung mit Cumarin-Antikoagulanzen verstärkt kontrolliert werden, wenn gleichzeitig Azithromycin verabreicht wird.

Ciclosporin: In einer pharmakokinetischen Studie 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  $C_{max}$  und  $AUC_{0-5}$  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 Halbwertszeit von Azithromycin blieben unverändert, es wurde jedoch eine klinisch nicht relevante Verringerung der  $C_{max}$  (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.

Neutropenie 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<sub>max</sub> 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.

Triazolam: Bei 14 gesunden Versuchspersonen hatte die gleichzeitige Verabreichung von 500 mg Azithromycin am 1. Tag bzw. 250 mg am 2. Tag und Triazolam 0,125 mg am 2. Tag im Vergleich zu Placebo und Triazolam keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Triazolam.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Co-trimoxazol): Die gleichzeitige Anwendung von 1200 mg Azithromycin 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 oder nur limitierte Daten (die Ergebnisse von weniger als 300 Schwangerschaften) hinsichtlich der Anwendung von Azithromycin an schwangeren Frauen.

Reproduktionsstudien an Tieren zeigten, dass Azithromycin in die Placenta übergeht, es wurden jedoch keine teratogenen Effekte beobachtet.

Es gibt jedoch keine adäquaten gut-kontrollierten klinischen Studien, welche die Auswirkungen von Azithromycin auf Schwangerschaften bei Anwendung an schwangeren Frauen evaluieren. Da Reproduktionsstudien in Tieren nicht immer aussagekräftig für den Menschen sind, ist Azithromycin in der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der Nutzen das Risiko übersteigt.

Als eine Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Azithromycin während des ersten Trimenons der Schwangerschaft vermieden werden.

##### Stillzeit

Limitierte Daten aus der veröffentlichten Literatur zeigen, dass Azithromycin in der Muttermilch vorhanden ist, wobei die geschätzte höchste Mediandosis 0.1 bis 0.7 mg/kg/Tag beträgt. Schwerwiegende nachteilige Wirkungen von Azithromycin auf die gestillten Säuglinge wurden nicht beobachtet.

Unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und des Therapienutzens für die Mutter muss entschieden werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Azithromycin verzichtet werden soll.

##### Fertilität

In Fertilitätsstudien an Ratten war die Trächtigkeitsrate nach Verabreichung von Azithromycin reduziert.

Die Bedeutung dieses Befundes für den Menschen ist nicht bekannt.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit

zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Azithromycin einen direkten Effekt auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen von Patienten hat.

Azithromycin Astro kann aber wegen der möglichen Nebenwirkungen die Aufmerksamkeit beeinträchtigen. Deshalb ist bei Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

#### **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.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit werden die folgenden Kategorien angewendet: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) 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.

Bei folgenden Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung besteht möglicherweise oder wahrscheinlich ein Zusammenhang mit Azithromycin:

	<b>Sehr häufig</b> (>1/10)	<b>Häufig</b> (>1/100, <1/10)	<b>Gelegentlich</b> (>1/1.000, < 1/100)	<b>Selten</b> (> 1/10.000, <1/1.000)	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			Candidamykosen Vaginitis Vaginale Infektion Pneumonie Pilzinfektion Bakterielle Infektion Pharyngitis Gastroenteritis Atemwegserkrankung Rhinitis Mundsoor		Pseudo-membranöse Colitis (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Leukopenie Neutropenie Eosinophilie		Thrombozytopenie Haemolytische Anämie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Angioödem Überempfindlichkeit		Anaphylaktische Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			Anorexie		
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>			Nervosität Schlaflosigkeit	Agitation	Aggressives Verhalten Angstgefühle Delirium Halluzinationen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Kopfschmerzen	Benommenheit Schläfrigkeit Geschmacksstörungen Parästhesien		Synkopen Konvulsionen Hypästhesie Psychomotorische Hyperaktivität Geruchsverlust Geschmacksverlust Geruchsstörungen Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)

	<b>Sehr häufig (&gt;1/10)</b>	<b>Häufig (&gt;1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Gelegentlich (&gt;1/1.000, &lt; 1/100)</b>	<b>Selten (&gt; 1/10.000, &lt;1/1.000)</b>	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b>
<b>Augen- erkrankungen</b>			Sehstörungen		
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			Ohrenerkrankung Schwindel		Hörstörungen einschließlich Hörverlust und/oder Tinnitus
<b>Herz- erkrankungen</b>			Herzklopfen		Torsades de pointes (siehe Abschnitt 4.4) Arrhythmie (siehe Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikulärer Tachykardie QT- Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Gefäß- erkrankungen</b>			Hitzewallungen		Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			Dyspnoe Nasenbluten		
<b>Erkrankungen des Gastro- intestinal- traktes</b>	Diarrhoe	Erbrechen Bauch- schmerzen Übelkeit	Obstipation Flatulenz Dyspepsie Gastritis Dysphagie Aufgetriebener Bauch Mundtrockenheit Aufstoßen Mundgeschwür Übermäßiger Speichelfluss		Pankreatitis Zungen-verfärbung

	<b>Sehr häufig (&gt;1/10)</b>	<b>Häufig (&gt;1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Gelegentlich (&gt;1/1.000, &lt; 1/100)</b>	<b>Selten (&gt; 1/10.000, &lt;1/1.000)</b>	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Hepatitis	Leberfunktionsstörung Cholestatischer Ikterus	Leberversagen (in seltenen Fällen mit tödlichem Ausgang; siehe Abschnitt 4.4) Fulminante Hepatitis Hepatische Nekrose
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			Hautrötung Hautausschlag Pruritus Urtikaria Dermatitis Hauttrockenheit Hyperhidrose	<u>Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)</u>  Photosensitivitätsreaktion Arznei-mittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Stevens- Johnson- Syndrom (SJS) Toxische epidermale Nekrolyse (TEN) Erythema multiforme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>			Osteoarthritis Myalgie Rückenschmerzen Nackenschmerzen		Arthralgie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			Dysurie Nierenschmerzen		Akutes Nierenversagen Interstitielle Nephritis
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>			Metrorrhagie Hodenerkrankung		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Schmerzen und Entzündung an der Injektionsstelle	Ödeme Asthenie Unwohlsein Erschöpfung Gesichtsödeme Schmerzen im Brustkorb Fieber Schmerzen Periphere Ödeme		

	<b>Sehr häufig (&gt;1/10)</b>	<b>Häufig (&gt;1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Gelegentlich (&gt;1/1.000, &lt; 1/100)</b>	<b>Selten (&gt; 1/10.000, &lt;1/1.000)</b>	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b>
<b>Unter- suchungen</b>		Abnahme der Lymphozyten Anstieg der Eosinophilen Abnahme der Bicarbonat- spiegel im Blut Anstieg der Basophilen, Monozyten und Neutrophilen	Anstieg von Aspartat- Aminotransferase und Alanin- Aminotransferase Anstieg von Bilirubin, Harnstoff und Kreatinin im Blut Abnormer Kaliumspiegel Anstieg der alkalischen Phosphatase Anstieg von Chlorid, Glukose und Thrombozyten Abnahme von Hämatokrit Anstieg der Bicarbonatspiegel Abnormer Natriumspiegel		
<b>Verletzung und Vergiftung</b>			Komplikationen nach Eingriffen		

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 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: Antibakterielle Wirkstoffe für die systemische Anwendung, Makrolide, Lincosamide und Streptogramine, Makrolide; ATC-Code: J 01F A 10

Azithromycin ist ein halbsynthetisches Azalid-Derivat mit einem 15-gliedrigen Lactonring aus der Gruppe der Makrolid-Antibiotika.

Azithromycin bindet an die 23S-rRNA der 50-S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Es blockiert die Proteinsynthese durch Hemmung des Transpeptidierungs-/Translokationsschritts der Proteinsynthese und durch Hemmung des Zusammenbaus der 50-S-Untereinheit des Ribosoms. Hieraus resultiert eine hauptsächlich bakteriostatische Wirkung.

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus AUC (Area under the curve, Fläche unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

#### Resistenzmechanismus

Eine Resistenz gegenüber Azithromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Efflux: Eine Resistenz kann durch Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran hervorgerufen werden, von der ausschließlich 14- und 15-gliedrige Makrolide betroffen sind (sog. M-Phänotyp).
- Veränderung der Zielstruktur: Durch Methylierung der 23S rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Lincosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (SB) kommt (sog. MLSB- Phänotyp).
- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

Beim M-Phänotyp liegt eine vollständige Kreuzresistenz von Azithromycin mit Clarithromycin, Erythromycin bzw. Roxithromycin vor. Beim MLSB-Phänotyp besteht zusätzlich Kreuzresistenz mit Clindamycin und Streptogramin B. Mit dem 16-gliedrigen Makrolid Spiramycin besteht eine partielle Kreuzresistenz.

#### Methodik zur Bestimmung der In-vitro-Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber Azithromycin

Der Empfindlichkeitstest sollte unter Verwendung der Standardlabormethoden, wie etwa vom Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) beschrieben, durchgeführt werden. Dazu gehören Dilutionsmethoden (MHK-Bestimmung) und Empfindlichkeitstests unter Verwendung von Platten.

Sowohl das CLSI als auch das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) liefern Interpretationskriterien für diese Methoden.

Basierend auf einer Reihe von Studien wird empfohlen, die In-vitro-Aktivität von Azithromycin in Umgebungsluft zu testen, um einen physiologischen pH des Nährmediums zu gewährleisten. Erhöhte CO<sub>2</sub>-Spannungen, wie sie oft für Streptokokken und Anaerobier und gelegentlich für andere Spezies verwendet werden, führen zu einer Senkung des pH des Nährmediums. Dies hat eine nachteiligere Auswirkung auf die feststellbare Wirksamkeit von Azithromycin als auf die anderen Makrolide.

Das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) hat Empfindlichkeits-Breakpoints für Azithromycin basierend auf der MHK-Bestimmung festgelegt. Die Empfindlichkeitskriterien gemäß EUCAST sind in der folgenden Tabelle angeführt.

<b>Empfindlichkeits-Breakpoints für Azithromycin gemäß EUCAST</b>		
	<b>MHK (mg/l)</b>	
	<b>empfindlich</b>	<b>resistent</b>
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; MHK = minimale Hemmkonzentration.  
Quelle: EUCAST-Website: [www.eucast.org/](http://www.eucast.org/)  
"The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 5.0, valid from 2015-01-01."

#### Wirkungsspektrum

Die Häufigkeit einer Resistenz kann für bestimmte Spezies geografisch und zeitlich variieren. Deshalb sind lokale Informationen zur Resistenzlage wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen. Gegebenenfalls sollte ein Experte zu Rate gezogen werden, wenn eine lokale Resistenz so häufig auftritt, dass die Sinnhaftigkeit einer Anwendung von Azithromycin bei einigen Arten von Infektionen zumindest fraglich erscheint.

Azithromycin zeigt eine Kreuzresistenz mit Erythromycin-resistenten Gram-positiven Isolaten. Wie bereits erwähnt, verursachen einige ribosomale Modifikationen eine Kreuzresistenz gegenüber anderen Klassen von Antibiotika, deren ribosomale Bindungsstellen sich mit denen der Makrolide überschneiden: Es existieren Kreuzresistenzen zu Lincosamiden (einschließlich Clindamycin) und zu Gruppe-B- Streptograminen (wie zum Beispiel die Quinupristin-Komponente von Quinupristin/Dalfopristin).

Eine Reduktion der Makrolidempfindlichkeit hat sich im Laufe der Zeit vor allem bei *Streptococcus pneumoniae* und *Staphylococcus aureus* gezeigt und wurde auch bei Viridansstreptokokken und *Streptococcus agalactiae* beobachtet.

Erreger, die sich üblicherweise als empfindlich gegenüber Azithromycin erweisen und Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien:

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Mycobacterium avium</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Haemophilus influenzae</i> §
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<b><i>Andere Mikroorganismen</i></b>
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) +
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Ω
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

§ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

Ω Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter < 10%.

### Kardiale Elektrophysiologie

Die Verlängerung des QTc-Intervalls wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Parallelstudie an 116 gesunden Personen untersucht, die entweder Chloroquin (1000 mg) allein oder in Kombination mit Azithromycin (500 mg, 1000 mg und 1500 mg einmal täglich) erhielten. Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin führte zu einer dosis- und konzentrationsabhängigen Verlängerung des QTc-Intervalls. Im Vergleich zu Chloroquin allein betrug die maximale mittlere Verlängerung des QTcF (Obergrenze des 95% Konfidenzintervalls) bei gleichzeitiger Verabreichung von 500 mg bzw. 1000 mg bzw. 1500 mg Azithromycin 5 (10) ms bzw. 7 (12) ms bzw. 9 (14) ms.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Verteilung

Die Verteilung im Körper ist sehr gut, wobei im Gewebe bis zu 50fach höhere Konzentrationen als im Plasma erreicht werden. Dieses für Antibiotika allgemein ungewöhnliche Verteilungsverhalten beruht auf einer sehr hohen Anreicherung von Azithromycin in Lysosomen. In Untersuchungen an Tieren konnte gezeigt werden, dass Phagozyten Azithromycin in großen Mengen aufnehmen, sodass am Ort der Infektion besonders hohe Antibiotikakonzentrationen erreicht werden. Pharmakokinetische Studien, bei denen im Gewebe deutlich höhere Konzentrationen (bis zum 50fachen der maximalen Plasmakonzentration) erzielt wurden als im Plasma, zeigten, dass Azithromycin stark in den Geweben gebunden wird. Die Konzentrationen in Zielgeweben wie Lunge, Tonsillen und Prostata lagen nach einer Einzeldosis von 500 mg über den MHK<sub>90</sub>-Werten für die wahrscheinlichen Pathogene. Hohe Gewebekonzentrationen wurden 96 Stunden nach Verabreichung einer oralen 500 mg Einzeldosis in gynäkologischen Geweben festgestellt. Sehr hohe Antibiotika-Konzentrationen wurden auch in der Galle erreicht.

Bei hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie lag die mittlere  $C_{max}$   $\pm$  Standardabweichung nach Gabe einer täglichen einstündigen Infusion von 500 mg Azithromycin in einer Konzentration von 2 mg/ml für 2 bis 5 Tage bei  $3,63 \pm 1,60$  mcg/ml, die Minimalkonzentration nach 24 Stunden betrug  $0,20 \pm 0,15$  mcg/ml und die  $AUC_{24}$  Std.  $9,60 \pm 4,80$  mcg·Std/ml. Bei gesunden Freiwilligen, die eine 3-stündige Infusion von 500 mg Azithromycin in einer Konzentration von 1 mg/ml verabreicht erhielten, betrug die mittlere  $C_{max}$ , Minimalkonzentration nach 24 Stunden und  $AUC_{24}$  Std.  $1,14 \pm 0,14$  mcg/ml,  $0,18 \pm 0,02$  mcg/ml bzw.  $8,03 \pm 0,86$  mcg·Std/ml.

### Biotransformation und Elimination

Azithromycin wird stark metabolisiert, ohne dabei Zwischenprodukte mit wesentlicher antimikrobieller Aktivität zu bilden. Nur etwa 12% einer i.v. verabreichten Dosis werden unverändert über die Niere ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Ausscheidung beträgt 2 - 4 Tage.

In einer Studie mit multipler Dosis an 12 Probanden mit einer täglichen dreistündigen Infusion von 500 mg (1 mg/ml) Azithromycin für 5 Tage, wurden nach der ersten Dosis etwa 11% und nach der fünften Dosis etwa 14% der verabreichten Dosis innerhalb von 24 Stunden im Harn ausgeschieden. Diese Werte lagen etwa 6% höher als nach einer oralen Gabe.

### Pharmakokinetik in besonderen klinischen Situationen

Pharmakokinetische Untersuchungen an älteren Personen (> 65 Jahre) zeigen, dass die  $AUC$ -Werte um durchschnittlich 29%, die  $T_{max}$ -Werte um durchschnittlich 37,5% höher liegen als bei jüngeren Personen (< 40 Jahre). Da diese Unterschiede klinisch bedeutungslos sind, ist eine Dosisanpassung nicht nötig.

Leberinsuffizienz: Bei einer leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörung unterschied sich die Serum-Pharmakokinetik von Azithromycin nach einer Einzeldosis nicht wesentlich von derjenigen bei normaler Leberfunktion. Untersuchungen nach Mehrfachanwendung fehlen. Es scheint, dass bei

diesen Patienten die renale Azithromycin-Ausscheidung gesteigert ist, möglicherweise um die verminderte hepatische Ausscheidung zu kompensieren. Da die Leber jedoch den wichtigsten Ausscheidungsweg für Azithromycin darstellt, ist Azithromycin bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht zu empfehlen.

Niereninsuffizienz: Die Verabreichung einer Einzeldosis von 1 g unretardiertem Azithromycin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (GFR 10 bis 80 ml/min). Statistisch signifikante Unterschiede von AUC<sub>0-120</sub> (11,7 mcg.h/ml vs 8,8 mcg.h/ml), C<sub>max</sub> (1,6 mmcg/ml vs 1,0 mcg/ml) und CL<sub>r</sub> (0,2 ml/min / kg vs. 2,3 ml/min/kg) wurden zwischen der Gruppe mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR <10 ml/min) und der Gruppe mit normaler Nierenfunktion festgestellt.

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

Phospholipidose (intrazelluläre Phospholipidansammlung) wurde nach der Verabreichung von Mehrfachdosen von Azithromycin in verschiedenen Geweben (z.B. Auge, Spinalganglien, Leber, Gallenblase, Niere, Milz und/oder Pankreas) bei Mäusen, Ratten und Hunden festgestellt. In ähnlichem Ausmaß wurde Phospholipidose im Gewebe von neugeborenen Ratten und Hunden beobachtet. Nach Absetzen der Azithromycin-Therapie war die Wirkung reversibel. Die Bedeutung dieses Befundes für Tiere und Menschen ist nicht bekannt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Zitronensäure  
Natriumhydroxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nach Auflösung des Pulvers kann Azithromycin Astro gemäß den Anleitungen in Abschnitt 4.2 mit den angeführten Lösungsmitteln verdünnt werden. Andere intravenös verabreichte Substanzen, Zusätze oder Medikamente sollten der Infusionslösung weder zugesetzt noch gleichzeitig mit dieser über die gleiche Infusionsleitung verabreicht werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: 2 Jahre

Die chemische und physikalische Haltbarkeit des Präparates nach Rekonstitution konnte für 24 Stunden bei 30°C nachgewiesen werden. Bei Verdünnung laut Anleitung ist die verdünnte Lösung bei einer Temperatur bis 30°C 24 Stunden und bei Kühlung (5°C) 7 Tage haltbar. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Präparat jedoch sofort verwendet werden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungszeit und die Lagerbedingungen beim Anwender, diese sollten aber nicht 24 Stunden bei 2 bis 8°C überschreiten, es sei denn die Rekonstitution erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für das Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung bestehen keine besonderen Lagerungshinweise.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

10 ml Durchstechflasche aus Glas. Die Durchstechflasche ist mit Gummistopfen und Aluminiumkappe verschlossen.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DEN VERTRIEB IM PARALLELIMPORT**

Astro-Pharma GmbH, Allerheiligenplatz 4, 1200 Wien

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-24636-P1

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

07.09.2012

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2018

**VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten