

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azithromycin Sandoz 200 mg/5 ml - Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pro 5 ml der zubereiteten Suspension sind 209,6 mg Azithromycin-Dihydrat enthalten, entsprechend 200 mg Azithromycin.

1 ml der zubereiteten Suspension enthält 41,92 mg Azithromycin-Dihydrat, entsprechend 40 mg Azithromycin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Pro 5 ml der zubereiteten Suspension sind 3,71 g Sucrose, 0,030 g Aspartam (E951), bis zu 410 Nanogramm Benzylalkohol und bis zu 85 Nanogramm Sulfite enthalten.

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 Sandoz 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 und Art der Anwendung

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 drei 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 ersten 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 ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da bei älteren Patienten anhaltende Arrhythmie-begünstigende Bedingungen vorliegen können, wird aufgrund des Risikos von Herzrhythmusstörungen und Torsades de pointes besondere Vorsicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Die Gesamtdosis bei Kindern mit 1 Jahr und älter beträgt 30 mg/kg, verabreicht entweder über drei Tage mit 1-mal täglich 10 mg/kg oder über einen Zeitraum von fünf 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 nachstehenden Tabelle. Über die Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr liegen nur begrenzt Daten vor.

Gewicht (kg)	3-Tages-Therapie	5-Tages-Therapie		Flascheninhalt
	Tage 1-3 10 mg/kg/Tag	Tag 1 10 mg/kg/Tag	Tage 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	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 + 15 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. Penicillin ist jedoch das Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung einer durch *Streptococcus pyogenes* hervorgerufenen Pharyngitis und der Prophylaxe eines nachfolgenden rheumatischen Fiebers.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßig starker Leberfunktionsstörung 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 (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 soll 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 Ketolidantibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

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

Hepatotoxizität

Da Azithromycin hauptsächlich über die Leber ausgeschieden wird, sollte Azithromycin nur mit Vorsicht bei Patienten mit signifikanter Lebererkrankung angewendet werden. Es wurde von Fällen von schwerer Hepatitis bis hin zu lebensbedrohlichem Leberversagen im Zusammenhang mit Azithromycin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten hatten möglicherweise eine vorbestehende Lebererkrankung oder wurden möglicherweise mit anderen lebertoxischen Arzneimitteln behandelt.

In Fällen in denen Anzeichen und Symptome einer Leberfunktionsstörung auftreten, wie eine sich rasch entwickelnde Asthenie mit Gelbsucht, Dunkelfärbung des Urins, Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie sollten sofort Leberfunktionstests / Untersuchungen der Leber durchgeführt werden. Die Verabreichung von Azithromycin sollte beendet werden, wenn sich eine Leberfunktionsstörung entwickelt hat.

Über abnormale Leberfunktion, Hepatitis, cholestatischen Ikterus, Lebernekrose und Leberversagen wurde berichtet, von denen einige zum Tod führten. Azithromycin ist sofort abzusetzen, wenn Anzeichen und Symptome einer Hepatitis auftreten.

Infantile hypertrophe Pylorusstenose (IHPS)

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

Pseudomembranöse Kolitis

Nach Anwendung von Makrolid-Antibiotika wurde über Fälle von pseudomembranöser Kolitis berichtet. Daher ist bei Patienten, die nach Beginn der Behandlung mit Azithromycin Durchfall bekommen, an diese Diagnose zu denken.

Ergotamin Derivate

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

Superinfektion

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

Kreuzresistenz

Es existieren Kreuzresistenzen zwischen Azithromycin und anderen Makroliden (Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin), Lincosamiden und zu Gruppe B-Streptograminen (MSDB Phenotyp). Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Arzneimittel aus derselben oder einer verwandten Gruppe von antibakteriellen Wirkstoffen wird nicht empfohlen.

Clostridium difficile assoziierte Durchfälle

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Kardiovaskuläre Vorkommnisse

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

- mit kongenitaler oder dokumentierter QT-Verlängerung
- die gleichzeitig andere Wirkstoffe erhalten, welche bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (Chinidin und Procainamid) und Klasse III (Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Hydroxychloroquin, Cisaprid und Terfenadin (siehe Abschnitt 4.5), Antipsychotika wie Pimozid, Antidepressiva wie Citalopram und Fluorchinolone wie Moxifloxacin und Levofloxacin
- mit Elektrolytstörungen, insbesondere bei Hypokaliämie und Hypomagnesiämie
- mit klinisch relevanter Bradykardie, Herzrhythmusstörungen oder schwerer Herzinsuffizienz

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

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

Myasthenia gravis

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).

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Azithromycin zur Vorbeugung oder Behandlung einer Mycobakterium-Avium-Komplex-Infektion bei Kindern wurde nicht untersucht.

Folgende Hinweise sollten vor der Verschreibung von Azithromycin beachtet werden:

Schwere Infektionen

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

Pharyngitis/Tonsillitis

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

Sinusitis

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

Akute Otitis Media

Azithromycin ist häufig nicht das Mittel der ersten Wahl 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 zur Behandlung infizierter Brandwunden angezeigt.

Sexuell übertragene Krankheiten

Bei sexuell übertragenen Krankheiten ist eine Begleitinfektion durch *T. pallidum* auszuschließen.

Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen

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

Azithromycin Sandoz enthält Saccharose, Natrium, Aspartam, Benzylalkohol und Sulfite

Vorsicht bei Diabetikern: 5 ml der gebrauchsfertigen Suspension enthalten 3,71 g Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Azithromycin 200 mg/5 ml enthält 0,030 g Aspartam pro 5 ml Suspension. Aspartam ist eine Quelle von Phenylalanin. Zur Beurteilung der Anwendung von Aspartam bei Säuglingen unter 12 Wochen liegen weder präklinische noch klinische Daten vor.

Azithromycin 200 mg/5 ml enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Azithromycin 200 mg/5 ml enthält bis zu 410 Nanogramm Benzylalkohol pro 5 ml Suspension.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (sogenanntes „Gasping-Syndrom“), bei Kleinkindern in Verbindung gebracht, daher sollte es bei einem Neugeborenen (bis zu 4 Wochen alt) nicht angewendet werden.

Wegen des erhöhten Akkumulationsrisikos sollte es bei kleinen Kindern (unter 3 Jahren) nicht länger als eine Woche angewendet werden.

Große Mengen sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität („metabolische Azidose“) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, bei Schwangeren oder beim Stillen.

Azithromycin 200 mg/5ml enthält bis zu 85 Nanogramm Sulfite pro 5 ml Suspension. Diese können in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchialkrämpfe (Bronchospasmen) hervorrufen.

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 gesamte Bioverfügbarkeit festgestellt, obwohl die maximalen Serumspiegel von Azithromycin um ungefähr 24% niedriger waren. Bei Patienten, die sowohl Azithromycin als auch Antazida erhalten, sollten beide Arzneimittel nicht zeitgleich eingenommen werden, aber innerhalb eines zeitlichen Abstandes von ungefähr 2 Stunden.

Cetirizin

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

Didanosin (Dideoxyinosin)

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

Digoxin und Colchicine (P-gp-Substrate)

Es gibt Berichte, dass die gleichzeitige Gabe von Makrolid-Antibiotika, einschließlich Azithromycin, mit Substraten des P-Glykoproteins wie Digoxin und Colchicin zu erhöhten Plasmaspiegeln des P-Glycoprotein-Substrats führt. Daher muss, wenn Azithromycin gleichzeitig mit P-Glycoprotein-Substraten wie Digoxin verabreicht wird, die Möglichkeit von erhöhten Serumkonzentrationen des Substrats berücksichtigt werden.

Ergotamin-Derivate

Aufgrund der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus wird die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin und Ergot-Derivate nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Zidovudin

Die Einzelgabe von 1000 mg Azithromycin und die wiederholte Gabe von 600 mg oder 1200 mg Azithromycin hatten keinen Effekt auf die Plasmapharmakokinetik oder die renale Ausscheidung von Zidovudin oder dessen Glucuronidmetaboliten. Jedoch erhöhte die Verabreichung von

Azithromycin in peripheren mononuklearen Blutzellen die Konzentrationen von phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch aktiven Metaboliten. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist unklar, könnte aber für die Patienten günstig sein.

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

*Pharmakokinetische Studien wurden zwischen Azithromycin und den **folgenden Arzneimitteln** durchgeführt, welche bekannt sind, einem signifikanten Metabolismus über Cytochrom P450 zu unterliegen.*

Astemizol, Alfentanil

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

Atorvastatin

Die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin (10 mg pro Tag) und Azithromycin (500 mg pro Tag) hatte keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Atorvastatin (basierend auf einer Bestimmung der HMG CoA-Reduktase Hemmung). Nach der Markteinführung wurden jedoch Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten berichtet, die Azithromycin zusammen mit Statinen erhielten.

Carbamazepin

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Versuchspersonen wurden die Serumspiegel von Carbamazepin oder seinem aktiven Metaboliten bei gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin nicht signifikant beeinflusst.

Cisaprid

Cisaprid wird in der Leber durch das Enzym CYP 3A4 verstoffwechselt. Da Makrolide dieses Enzym hemmen, könnte eine gleichzeitige Anwendung von Cisaprid eine weitere Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikulärer Arrhythmien sowie Torsades de pointes induzieren.

Cimetidin

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

Orale Antikoagulantien vom Cumarintyp

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

Ciclosporin

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

Efavirenz

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

Fluconazol

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin führte zu keiner Veränderung der Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 800 mg Fluconazol. Die Gesamtexposition und die Halbwertszeit von Azithromycin wurden durch die gleichzeitige Gabe von Fluconazol nicht verändert, es wurde jedoch eine klinisch nicht signifikante Abnahme der C_{\max} (18%) von Azithromycin beobachtet.

Indinavir

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin zeigte keine statistisch signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Indinavir bei Gabe von dreimal täglich 800 mg über 5 Tage.

Methylprednisolon

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

Midazolam

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

Nelfinavir

Nach gleichzeitiger Gabe von Azithromycin (1200 mg) und Nelfinavir im Steady-State (750 mg dreimal täglich) kam es zu erhöhten Konzentrationen von Azithromycin. Es wurden jedoch keine klinisch signifikanten unerwünschten Wirkungen beobachtet, sodass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist.

Rifabutin

Die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin und Rifabutin hatte keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen der beiden Arzneimittel.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Azithromycin und Rifabutin wurde bei Personen eine Neutropenie beobachtet. Während das Auftreten einer Neutropenie mit Rifabutin in Zusammenhang gebracht wurde, ist ein Kausalzusammenhang bei der Kombination mit Azithromycin nicht belegt (siehe Abschnitt 4.8).

Sildenafil

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

Terfenadin

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

Theophyllin

Pharmakokinetische Studien bei gesunden Probanden ließen keine Wechselwirkungen zwischen Azithromycin und Theophyllin bei gleichzeitiger Anwendung beider Substanzen erkennen.

Triazolam

Bei 14 gesunden Probanden hatte die gleichzeitige Gabe von 500 mg Azithromycin am 1. Tag und 250 mg am 2. Tag mit 0,125 mg Triazolam am 2. Tag keine signifikante Wirkung auf eine der pharmakokinetischen Variablen von Triazolam im Vergleich zu Triazolam und Placebo.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Die Verabreichung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (160 mg/800 mg) über 7 Tage zusammen mit Azithromycin 1200 mg am Tag 7 hatte keine signifikante Wirkung auf die Peakkonzentrationen, die Gesamtexposition oder die renale Exkretion von Trimethoprim oder Sulfamethoxazol. Die Azithromycin-Serumkonzentrationen waren mit denen in anderen Studien vergleichbar.

Hydroxychloroquin

Azithromycin sollte bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern und Herzrhythmusstörungen auslösen können, mit Vorsicht angewendet werden, z. B. Hydroxychloroquin.

Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern

Azithromycin darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4).

Proteasehemmer

Zu möglichen Wechselwirkungen mit Proteasehemmern liegen noch keine Daten vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Reproduktionstoxizitätsstudien an Tieren zeigten, dass Azithromycin in die Placenta übergeht, es wurden jedoch keine teratogenen Effekte beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Es existiert eine große Menge an Daten aus Beobachtungsstudien, die in mehreren Ländern zur Exposition gegenüber Azithromycin während der Schwangerschaft durchgeführt wurden und welche die Anwendung von Azithromycin mit keinem Antibiotika-Einsatz oder der Anwendung eines anderen Antibiotikums im gleichen Zeitraum vergleichen. Während die meisten Studien keinen Zusammenhang mit nachteiligen fetalen Effekten wie schweren angeborenen Fehlbildungen oder kardiovaskulären Fehlbildungen nahelegen, gibt es begrenzte epidemiologische Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten nach Azithromycin-Exposition in der Frühschwangerschaft.

Azithromycin soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies klinisch erforderlich ist und der erwartete Nutzen der Behandlung alle gering erhöhten Risiken, die möglicherweise bestehen, überwiegt.

Stillzeit

Azithromycin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Aufgrund der langen Halbwertszeit ist eine Anreicherung in der Milch möglich. Aus der veröffentlichten Literatur verfügbare Informationen weisen darauf hin, dass dies bei kurzfristiger Anwendung nicht zu klinisch relevanten Mengen in der Milch führt. Bei gestillten Kindern wurden durch Azithromycin keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet.

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

Fertilität

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

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

Es gibt keine Hinweise, dass Azithromycin Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Bei der Ausübung dieser Tätigkeiten ist auf das Auftreten der Nebenwirkungen Schwindel, Sehstörungen und verschwommene Sicht zu achten. (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

In der unten angeführten Tabelle sind die Nebenwirkungen aus der Erfahrung während klinischer Studien und nach Markteinführung nach Körpersystemen und ihrer Häufigkeit aufgelistet.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird wie folgt definiert:

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

	sehr häufig ($\geq 1/10$)	häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidiasis, vaginale Infektion, Pneumonie, Pilzinfektion, bakterielle Infektion, Pharyngitis, Gastroenteritis, Atemwegserkrankung, Rhinitis, orale Candidiasis		Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie		Thrombozytopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktion		Schwere (z.T. lebensbedrohliche) anaphylaktische Reaktion wie z.B. anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie		

Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität, Insomnie	Agitiertheit, Reizbarkeit	Aggression, Angst, Delirium, Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems		Benommenheit, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Geschmacksstörungen, Parästhesie,	Hypästhesie		Synkope, Krämpfe, psychomotorische Hyperaktivität, Anosmie, Ageusie, Parosmie, Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen		Sehstörungen			verschwommene Sicht
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Hörverlust	Ohrenerkrankung Schwindel, Schwerhörigkeit bis hin zum Hörverlust und/oder Tinnitus		
Herzerkrankungen			Palpitationen		Torsades de pointes (siehe Abschnitt 4.4), Arrhythmie (siehe Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikulärer Tachykardie, QT-Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen			Hitzewallungen		Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe, Epistaxis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Blähungen	Erbrechen, Verdauungsstörungen	Verstopfung, Gastritis, Dysphagie, abdominale Distension, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Geschwüre im Mund, vermehrte Speichelsekretion		Pankreatitis, Zungenverfärbung, Verfärbung der Zähne
Leber- und Gallenerkrankungen			Abnormale Leberfunktion, Hepatitis	choleastischer Ikterus	Leberversagen (in seltenen Fällen mit tödlichem Verlauf) (siehe Abschnitt 4.4),

					fulminante Hepatitis, Lebernekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hautausschlag, Pruritus	Urtikaria, Dermatitis, trockene Haut, Hyperhidrose, Stevens-Johnson-Syndrom, Lichtempfindlichkeitsreaktion	akute generalisierte exanthemische Pustulose (AGEP), DRESS Syndrom (Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)	toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie	Arthrose, Myalgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie, Nierenschmerzen		akutes Nierenversagen, Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Metrorrhagie, testikuläre Dysfunktion		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Erschöpfung,	Ödeme, Asthenie, Unwohlsein, Ödem im Gesicht, Brustschmerzen, Fieber, Schmerzen, periphere Ödeme		
Untersuchungen		Lymphozytenzahl verringert, Eosinophilenzahl erhöht, Bicarbonatwerte im Blut vermindert, Basophile erhöht, Monozyten erhöht, Neutrophile erhöht	Aspartat-Aminotransferase erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Blutharnstoff erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Kalium im Blut anormal, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Chlorid erhöht, Glukose erhöht, Thrombozyten erhöht,		

			Hämatokrit verringert, Bicarbonat erhöht, Natrium anormal		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Post-interventionelle Komplikationen		

Nebenwirkungen, die aufgrund von klinischen Studien und Post-Marketing Erfahrung vielleicht oder wahrscheinlich auf die Mycobacterium-Avium-Komplex Vorbeugung und Behandlung zurückzuführen sind. Diese Nebenwirkungen unterscheiden sich von jenen, die bei Rezepturen mit sofortiger oder verzögerter Wirkstofffreisetzung berichtet wurden, entweder in der Art oder in der Häufigkeit:

	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1000 bis <1/100)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	
Erkrankungen des Nervensystems		Benommenheit, Kopfschmerzen, Sensibilitätsstörung, Geschmacksstörung	Hypoaesthesie
Augenerkrankungen		Sehstörungen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Hörverlust	beeinträchtigt Hören, Tinnitus
Herzkrankungen			Palpitationen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, Unwohlsein im Bauch, weicher Stuhlgang		
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hautausschlag, Pruritus	Stevens-Johnson Syndrom, Lichtempfindlichkeitsreaktionen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	Asthenie, Unwohlsein

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

Die Nebenwirkungen nach höheren als den empfohlenen Dosen waren ähnlich wie bei normaler Dosierung.

Symptome

Die typischen Symptome einer Überdosierung mit Makrolid-Antibiotika sind ein reversibler Hörverlust, starke Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sind, falls erforderlich, die Verabreichung von Aktivkohle, eine allgemeine symptomatische Behandlung und eine Unterstützung der Vitalfunktion indiziert

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Allgemeine Eigenschaften

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

Wirkungsweise

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

Herzelektrophysiologie:

Die Verlängerung des QTc-Intervalls wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Parallelstudie in 116 gesunde Probanden untersucht, die Chloroquin (1.000 mg) allein oder in Kombination mit Azithromycin erhielten (500 mg, 1.000 mg und 1.500 mg einmal täglich). Gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin erhöhte das QTc-Intervall dosis- und konzentrationsabhängig.

Im Vergleich zu Chloroquin allein steigt der maximale Durchschnitt im QTcF (95 % obere Vertrauensgrenze) auf 5 (10) ms, 7 (12) ms und 9 (14) ms bei gleichzeitiger Gabe von 500 mg, 1.000 mg bzw. 1.500 mg Azithromycin.

PK/PD-Beziehung

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

Resistenzmechanismus

Die beiden am häufigsten vorkommenden Resistenzmechanismen gegen Makrolide, einschließlich Azithromycin, sind Veränderung der Zielstruktur (am häufigsten aufgrund der Methylierung der 23S-rRNA) und aktiver Efflux. Das Auftreten dieser Resistenzmechanismen variiert je nach Art und innerhalb einer Art, die Häufigkeit von Resistenzen variiert je nach geografischem Standort.

Die wichtigste ribosomale Modifikation, die die verringerte Bindung von Makroliden bestimmt, ist die posttranskriptionelle (N6)-Dimethylierung von Adenin am Nukleotid A2058 (*E. coli*-Nummerierungssystem) der 23S-rRNA, die durch am *erm*-Gene (Erythromycin-Ribosomenmethylase) kodierte Methylasen zustande kommt. Ribosomale Modifikationen bestimmen häufig eine Kreuzresistenz (MLSB-Phänotyp) gegen andere Klassen von Antibiotika, deren ribosomale Bindungsstellen mit denen der Makrolide überlappen: den Lincosamiden (einschließlich Clindamycin) und den Streptograminen der Gruppe B (einschließlich beispielsweise der Quinupristin Komponente von Quinupristin/Dalfopristin). Es sind verschiedene *erm*-Gene in verschiedenen Bakterienarten vorhanden, insbesondere bei Streptokokken und Staphylokokken. Die Empfindlichkeit gegenüber Makroliden kann auch durch seltener auftretende Mutationsveränderungen in der Gruppe Nukleotide A2058 und A2059 oder in mehreren anderen Loci der 23S-rRNA oder in der großen Untereinheit ribosomale Proteine L4 und L22 beeinflusst werden.

Effluxpumpen kommen in unterschiedlichen Bakterienarten vor, darunter auch gramnegative wie *Haemophilus influenzae* (wodurch sie intrinsisch höhere MHK-Werte haben können) und Staphylokokken. In Streptokokken und Enterokokken wird die Effluxpumpe, die Makrolide mit 14- und 15- Ringen erkennt (einschließlich Erythromycin bzw. Azithromycin) von *mef* (A)-Genen kodiert.

Grenzwerte (Breakpoints)

Grenzwerte für Empfindlichkeitstests

Die Interpretationskriterien für die MHK (minimale Hemmkonzentration) für Empfindlichkeitstests wurden vom Europäischen Komitee für antimikrobielle Empfindlichkeitstests (EUCAST) für Azithromycin festgelegt und sind hier aufgeführt:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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 Prädisposition einer Resistenz ist gleich oder größer als 10% in mindestens einem Land der Europäischen Union.

Tabelle: Empfindlichkeit

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> *
Andere Mikroorganismen <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> *

Andere Mikroorganismen <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Inhärent resistente Mikroorganismen
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Staphylococcus aureus</i> – Methicillin-resistente und Erythromycin-resistente Stämme <i>Streptococcus pneumoniae</i> – Penicillin-resistente Stämme
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp.
Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen <i>Bacteroides fragilis</i> Gruppe

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

Antibakterielles Spektrum:

Azithromycin weist eine Kreuzresistenz mit Erythromycin-resistenten grampositiven Isolaten auf. Wie oben erläutert, bestimmen mehrere ribosomale Modifikationen die Kreuzresistenz mit anderen Klassen von Antibiotika, deren ribosomale Bindungsstellen mit denen der Makrolide überlappen: den Lincosamiden (einschließlich Clindamycin) und den Streptograminen der Gruppe B (einschließlich beispielsweise der Quinupristin Komponente von Quinupristin/Dalfopristin). Im Laufe der Zeit wurde eine Abnahme der Makrolidempfindlichkeit bei *Streptococcus pneumoniae* und *Staphylococcus aureus* festgestellt, die auch bei Viridans-Streptokokken und *Streptococcus agalactiae* beobachtet wurde.

Empfindlichkeit des Mycobacterium avium-Komplexes:

Die derzeit verfügbaren Methoden zur Empfindlichkeitstestung und Diagnoseverfahren *in vitro* zur Bestimmung der MRC von *Mycobacterium avium complex* (MAC)-Organismen sind nicht allgemein anerkannt und validiert.

Grenzwerte, die zeigen, dass klinisch isolierte Stämme von *M. avium* oder *M. intrazelluläre* gegenüber Azithromycin empfindlich sind, sind noch nicht festgelegt.

Daten aus klinischen Studien:

Patienten, die in einer placebokontrollierten Studie Azithromycin erhielten, hatten eine einjährige kumulative Inzidenz der disseminierten MAC-Erkrankung von 8,24% im Vergleich zu 20,22% bei Patienten, die das Placebo erhielten.

Bei einer Gruppe von Patienten mit einer CD4-Zahl $<10/\text{mm}^3$ kann eine Kombinationstherapie mit einem anderen geeigneten Arzneimittel in Betracht gezogen werden, da die Vorteile der Kombination mögliche potentielle Nachteile überwiegen.

In einer Vergleichsstudie wurde bei mit Azithromycin behandelten Patienten ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer MAC-Bakteriämie festgestellt als bei mit Rifabutin behandelten Patienten. Bei Patienten, die mit einer Kombination von Azithromycin und Rifabutin behandelt wurden, war die Wahrscheinlichkeit, eine MAC-Bakteriämie zu entwickeln, um ein Drittel geringer als bei Patienten, die mit nur einem dieser Arzneimittel behandelt wurden.

Die einjährige kumulative Inzidenz der disseminierten MAC-Erkrankung betrug 7,62% mit Azithromycin, 15,25% mit Rifabutin und 2,75% mit der Kombinationstherapie von Azithromycin und Rifabutin. Bei Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, kam es jedoch häufiger zu Behandlungsabbrüchen aufgrund schlechterer Verträglichkeit.

Studien zur Prophylaxe gegen MAC-Infektionen zeigten, dass aufgrund der Behandlung mit Azithromycin auch das Auftreten anderer bakterieller Infektionen verringert war.

In klinischen Studien, in denen zwei unterschiedliche Dosierungen zur Behandlung von *Streptokokken-Pharyngitis* bei Kindern (eine Einzeldosis von 10 mg/kg oder 20 mg/kg über 3 Tage) verglichen wurden, war die Wirksamkeit ähnlich, aber die bakterielle Eradikation war bei der Dosierung von 20 mg/kg/Tag höher.

Kinder und Jugendliche

Nach Auswertung der an Kindern durchgeführten Studien ist die Anwendung von Azithromycin nicht zur Behandlung von Malaria empfohlen, weder als Monotherapie noch in Kombination mit Arzneimitteln auf Chloroquin- oder Artemisinin-Basis, da die Nichtunterlegenheit gegenüber Arzneimitteln, die zur Behandlung unkomplizierter Malaria empfohlen werden, nicht festgestellt werden konnte.

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

Azithromycin dringt in den gesamten Körper ein. 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 Gewebeeaffinität der Substanz hin. Der durchschnittlich maximal beobachtete Serumspiegel (C_{max}) nach einer Einzeldosis von 500 mg beträgt etwa 0,4 mg/ml, 2–3 Stunden nach der Verabreichung. Bei der empfohlenen Dosierung kommt es zu keiner Anreicherung im Serum. Die Anreicherung erfolgt im Gewebe, wo die Konzentrationen viel höher sind als im Serum. Drei Tage nach der Verabreichung von 500 mg als Einzeldosis oder in mehreren Dosen wurden Konzentrationen von 1,3–4,8 mg/g, 0,6–2,3 mg/g, 2,0–2,8 mg/g und 0–0,3 mg/ml in Lunge, Prostata, Mandeln und Serum gefunden.

Durchschnittliche Spitzenkonzentrationen gemessen in peripheren Leukozyten, wo die MAC-Infektion saß, betragen 140 µg/ml. Die Konzentration blieb bei über 32 µg/ml für ungefähr 60 Stunden nach einer einmaligen oralen Verabreichung von 1.200 mg.

Diese Konzentrationen liegen über dem mrc_{90} der häufigsten Krankheitserreger.

Die Proteinbindung von Azithromycin im Serum ist variabel und variiert, in Abhängigkeit von der Serumkonzentration, von 52% bei 0,05 mg/l bis 18% 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 mäßig schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate 10-80 ml/min) um 5,1% bzw. 4,2%. Im Vergleich mit normaler Nierenfunktion stiegen bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung die C_{max} und die AUC_{0-120} um 61% bzw. 33%.

Leberinsuffizienz

Im Vergleich zu 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, dies 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 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 $\mu\text{g/l}$ bei Kindern von 0,6-5 Jahren sowie nach 3 Tagen Behandlung mit 383 $\mu\text{g/l}$ 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 40fachen 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 maternalen 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

Saccharose
Xanthangummi (E415)
Hydroxypropylcellulose
wasserfreies Natriumphosphat

Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Aspartam (E 951)
Bananen-Aroma (enthält Sulfite)
Vanille-Creme-Aroma (enthält Benzylalkohol)
Kirsch-Aroma (enthält Sulfite)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche mit Trockenpulver: 3 Jahre
Zubereitete Suspension: 10 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Flasche: Nicht über 30°C lagern.
Zubereitete Suspension: Nicht über 25°C lagern.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

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 ist ebenfalls enthalten.
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 15 ml (600 mg) zubereitete Suspension: 8,0 ml Wasser hinzufügen.
Für 20 ml (800 mg) zubereitete Suspension: 10,5 ml Wasser hinzufügen.
Für 22,5 ml (900 mg) zubereitete Suspension: 11,0 ml Wasser hinzufügen.
Für 30 ml (1200 mg) zubereitete Suspension: 15,0 ml Wasser hinzufügen.
Für 37,5 ml (1500 mg) zubereitete Suspension: 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 sollte geöffnet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-27052

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14.06.2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.02.2012

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten