

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azithromycin Genericon 500 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 500 mg Azithromycin als Azithromycindihydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 3 mg Lactose-Monohydrat  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Weiß, kapselförmige Filmtablette mit einseitig aufgeprägter Querlinie.  
Die Querlinie dient nicht zum Teilen der Filmtablette.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Azithromycin Genericon ist angezeigt zur Behandlung von folgenden durch Azithromycin-empfindliche Mikroorganismen verursachten Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

##### Infektionen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich

*Pharyngitis, Tonsillitis, Sinusitis, Otitis*

(Penicillin ist üblicherweise das Arzneimittel der Wahl zur Behandlung einer *Streptokokkus-pyogenes*-Pharyngitis und schließt eine Prophylaxe des rheumatischen Fiebers mit ein. Azithromycin ist im Allgemeinen gegen Streptokokken im Oropharynx wirksam, jedoch sind derzeit keine Untersuchungsergebnisse vorhanden, welche die Wirksamkeit von Azithromycin bei der Verhütung des rheumatischen Fiebers belegen.)

##### Infektionen der Atemwege

Bronchitis und Pneumonie, wenn eine orale Therapie aufgrund des klinischen Verlaufs angezeigt ist.

##### Infektionen der Haut bzw. Weichteile

##### Infektionen des Genitaltraktes

Verursacht durch Chlamydien oder Gonokokken (nicht multiresistente Stämme), wobei eine gleichzeitige Lues auszuschließen ist.

Die offiziellen Richtlinien für den sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

Azithromycin Genericon 500 mg Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen bzw. Kindern und Jugendlichen über 45 kg.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die empfohlene Tagesdosis ist einmal täglich unzerkaut mit oder ohne Nahrung als Einzeldosis einzunehmen.

#### Anwendung bei Erwachsenen

*Alle Indikationen, mit Ausnahme von Infektionen des Genitaltraktes*

3 Tage lang, 500 mg 1-mal täglich.

*Infektionen des Genitaltraktes*

Infektionen des Genitaltraktes bei Erwachsenen verursacht durch Chlamydien: 1 g Azithromycin (= 2 Filmtabletten) als Einmaldosis.

*Kombinationstherapie mit Ceftriaxon*

Infektionen des Genitaltraktes bei Erwachsenen, verursacht durch Gonokokken (sofern empfindlich): 1 g oder 2 g Azithromycin kombiniert mit Ceftriaxon in Übereinstimmung mit den lokalen Therapieleitlinien. Bei Patienten mit einer Penicillin- oder Cephalosporinallergie sind die lokalen Therapieleitlinien zu berücksichtigen.

#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Kinder und Jugendliche über 45 kg Körpergewicht erhalten die Erwachsenenendosis.

Mit dieser Azithromycin-Darreichungsform sind Dosierungen für Kinder unter 45 kg Körpergewicht nicht möglich. Ist die Gabe von Azithromycin für Kinder mit einem Körpergewicht unter 45 kg erforderlich, ist daher die Verwendung einer Arzneispezialität angezeigt, die eine angepasste Dosierung ermöglicht.

#### Spezielle Dosierungshinweise

*Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 10–80 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer GFR von < 10 ml/min (siehe Abschnitte 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 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).

#### Dauer der Anwendung

Im Allgemeinen beträgt die Dauer der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wie bei Erwachsenen 3 Tage.

### **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 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 exanthematischer Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN; in vereinzelt Fällen letal) und Arzneimittellexanthem 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, ist das Arzneimittel abzusetzen und eine angemessene Behandlung einzuleiten. Ärzte sollen 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 nahmen andere hepatotoxische Arzneimittel ein.

Wenn Symptome einer Leberfunktionsstörung, wie rasch fortschreitende Schwäche mit Gelbsucht, Dunkelfärbung des Harns, Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie auftreten, sind unverzüglich Leberfunktionstests/-untersuchungen durchzuführen. Die Behandlung mit Azithromycin ist beim Auftreten einer Leberfunktionsstörung abzusetzen.

### 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

Über *Clostridium difficile*-assoziierte Durchfälle (CDAD) wird bei nahezu jeder Antibiotikatherapie, einschließlich Azithromycin, berichtet und der Schweregrad kann von einer leichten Diarrhoe bis zu einer lebensbedrohlichen Colitis reichen. Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora und kann zu einer Überwucherung von *C. difficile* führen.

*C. difficile* produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung einer CDAD beitragen. Hypertoxinproduzierende Stämme von *C. 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 in Betracht gezogen werden, die nach einer Antibiotikatherapie an Durchfall leiden. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da über das Auftreten von CDAD bis zu 2 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) einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

#### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer GFR von < 10 ml/min erhöhte sich die systemische Azithromycin-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 geht mit einem Risiko für Herzrhythmusstörungen und Torsade de Pointes einher und 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 ist Azithromycin nur mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit vorbestehenden proarrhythmischen Störungen (insbesondere bei Frauen und älteren Patienten) anzuwenden. Dies sind beispielsweise 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 bei Hypokaliämie und Hypomagnesiämie,
- mit klinisch relevanter Bradykardie, Herzarrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz.
- Ältere Patienten: Ältere Patienten sind möglicherweise empfindlicher gegenüber Arzneimittelassoziierten Effekten auf das QT-Intervall.

#### Myasthenie

Über 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).

#### Untersuchungen

Besteht bei Behandlung einer venerischen Erkrankung gleichzeitig ein Verdacht auf Lues, sind geeignete diagnostische Maßnahmen (inkl. Dunkelfelduntersuchungen) zu ergreifen. Monatliche serologische Untersuchungen sind über mindestens 4 Monate durchzuführen.

#### Sonstige Bestandteile

Azithromycin Genericon 500 mg Filmtabletten enthalten Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

## 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 sind nicht zur gleichen Zeit anzuwenden (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 (Didesoxyinosin)

Im Vergleich zu Placebo hatte die gleichzeitige Anwendung von 1 200 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, ist die Möglichkeit einer erhöhten Serumkonzentrationen des Substrats zu berücksichtigen. 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 glukuronierten Metaboliten wurden durch Azithromycin in Einzeldosen von 1 000 mg und Mehrfachdosen von 1 200 mg und 600 mg Azithromycin kaum beeinflusst. Die Gabe von Azithromycin erhöhte aber die Konzentration von phosphoryliertem Zidovudin (dem klinisch aktiven Metaboliten) in peripheren mononuklearen Blutzellen. Die klinische Bedeutung dieses Ergebnisses ist unklar; es könnte aber für den Patienten von Nutzen 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 über den Cytochrom-Metabolitenkomplex.

Es wurden pharmakokinetische Studien mit Azithromycin und den folgenden Wirkstoffen, die bekanntlich vorwiegend über das 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-Reduktasehemmung). 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 Wirkungen einer Einzeldosis Cimetidin (eingenommen zwei Stunden vor Azithromycin) auf die Pharmakokinetik von Azithromycin untersucht wurden, konnten keine Veränderungen der Pharmakokinetik von Azithromycin festgestellt werden.

#### Orale Cumarin-Antikoagulanzen

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie ergab sich bei gesunden Probanden 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, ist die Prothrombinzeit bei Patienten unter einer Behandlung mit Cumarin-Antikoagulanzen verstärkt zu kontrollieren, wenn gleichzeitig Azithromycin verabreicht wird.

#### Ciclosporin

In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Versuchspersonen, die 500 mg orales Azithromycin täglich über 3 Tage erhielten und denen anschließend eine orale Einzeldosis von 10 mg/kg Körpergewicht 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 dieser Arzneimittel indiziert ist, sind die Ciclosporinspiegel zu kontrollieren und gegebenenfalls die Dosis anzupassen.

#### 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 1 200 mg Azithromycin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 800 mg Fluconazol. Die Gesamtexposition und die Halbwertszeit von Azithromycin blieben durch die gleichzeitige Gabe von Fluconazol unverändert; es wurde jedoch eine klinisch nicht relevante Verringerung der  $C_{\max}$  (18 %) von Azithromycin festgestellt.

#### Indinavir

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 1 200 mg Azithromycin hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Indinavir, 800 mg dreimal täglich für 5 Tage.

#### Methylprednisolon

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden hatte Azithromycin keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Methylprednisolon.

#### Midazolam

Bei gesunden Probanden hatte eine 3-tägige 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 (1 200 mg) und Nelfinavir im Steady-State (750 mg 3-mal täglich) kam es zu erhöhten Konzentrationen von Azithromycin. Es wurden jedoch keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen 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 Probanden gab es keine Hinweise auf einen Einfluss von Azithromycin (500 mg täglich für 3 Tage) auf die AUC und die  $C_{\max}$  von Sildenafil und seinem Hauptmetaboliten.

#### Terfenadin

In pharmakokinetischen Studien ergaben sich keine Hinweise auf Interaktionen zwischen Azithromycin und Terfenadin. Selten wurde über Fälle berichtet, bei denen die Möglichkeit einer Wechselwirkung nicht ganz ausgeschlossen werden konnte, jedoch gab es dafür keinen Beweis.

#### Theophyllin

Bei gesunden Probanden, die gleichzeitig Azithromycin und Theophyllin erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf klinisch signifikante pharmakokinetische Interaktionen.

#### Triazolam

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

#### Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Co-trimoxazol)

Die gleichzeitige Anwendung von 1 200 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.

#### Chloroquin

Azithromycin ist mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern und potentiell kardiale Arrhythmien induzieren können, wie z.B. Chloroquin.

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

#### Schwangerschaft

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

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 die gering erhöhten Risiken, die möglicherweise bestehen, überwiegt.

#### 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 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 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 gelistet.

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>Systemorganklasse<br/>Häufigkeit</b>        | <b>Nebenwirkung</b>                                                                                 |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> |                                                                                                     |
| Gelegentlich                                   | Candidamykosen, Vaginitis, vaginale Infektion, Pneumonie, Pilzinfektionen, bakterielle Infektionen, |

| <b>Systemorganklasse</b><br>Häufigkeit                            | <b>Nebenwirkung</b>                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   | Pharyngitis, Gastroenteritis, Atemwegserkrankungen, Rhinitis, Mundsoor                                                                                               |
| Nicht bekannt                                                     | Pseudomembranöse Colitis (siehe Abschnitt 4.4)                                                                                                                       |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>               |                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich                                                      | Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie                                                                                                                                |
| Nicht bekannt                                                     | Thrombozytopenie, hämolytische Anämie                                                                                                                                |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                              |                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich                                                      | Angioödem, Überempfindlichkeit                                                                                                                                       |
| Nicht bekannt                                                     | anaphylaktische Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)                                                                                                                       |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                      |                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich                                                      | Anorexie                                                                                                                                                             |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                |                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich                                                      | Nervosität, Insomnie                                                                                                                                                 |
| Selten                                                            | Agitation                                                                                                                                                            |
| Nicht bekannt                                                     | aggressives Verhalten, Angstgefühle, Delirium, Halluzinationen                                                                                                       |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                             |                                                                                                                                                                      |
| Häufig                                                            | Kopfschmerzen                                                                                                                                                        |
| Gelegentlich                                                      | Benommenheit, Somnolenz, Geschmacksstörungen, Parästhesie                                                                                                            |
| Nicht bekannt                                                     | Synkopen, Konvulsionen, Hypästhesien, psychomotorische Hyperaktivität, Geruchsverlust, Geschmacksverlust, Geruchsstörungen, Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)  |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                          |                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich                                                      | Sehstörungen                                                                                                                                                         |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>                   |                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich                                                      | Ohrenerkrankung, Schwindel                                                                                                                                           |
| Selten                                                            | Hörstörungen einschließlich Hörverlust und/oder Tinnitus                                                                                                             |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                           |                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich                                                      | Herzklopfen                                                                                                                                                          |
| Nicht bekannt                                                     | Torsade de Pointes (siehe Abschnitt 4.4), Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.4), einschließlich ventrikulärer Tachykardien, QT-Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4) |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                          |                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich                                                      | Hitzewallungen                                                                                                                                                       |
| Nicht bekannt                                                     | Hypotonie                                                                                                                                                            |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich                                                      | Dyspnoe, Epistaxis                                                                                                                                                   |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>                   |                                                                                                                                                                      |
| Sehr häufig                                                       | Diarrhoe                                                                                                                                                             |
| Häufig                                                            | Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit                                                                                                                                  |
| Gelegentlich                                                      | Obstipation, Flatulenz, Dyspepsie, Gastritis, Dysphagie, Blähbauch, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Geschwüre im Mund, Speichelüberproduktion                            |
| Nicht bekannt                                                     | Pankreatitis, Zungenverfärbung                                                                                                                                       |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                              |                                                                                                                                                                      |
| Gelegentlich                                                      | Hepatitis                                                                                                                                                            |

| <b>Systemorganklasse</b><br>Häufigkeit                              | <b>Nebenwirkung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Selten                                                              | Leberfunktionsstörungen, cholestatischer Ikterus                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Nicht bekannt                                                       | Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4) selten mit tödlichem Ausgang, fulminante Hepatitis, hepatische Nekrose                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Gelegentlich                                                        | Hautrötung, Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria, Dermatitis, trockene Haut, Hyperhidrose                                                                                                                                                                                                                                      |
| Selten                                                              | akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Photosensibilisierungsreaktion, Arzneimittellexanther mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)                                                                                                                                                             |
| Nicht bekannt                                                       | Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Erythema multiforme                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankheiten</b>      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Gelegentlich                                                        | Osteoarthritis, Myalgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Nicht bekannt                                                       | Arthralgie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Gelegentlich                                                        | Dysurie, Nierenschmerzen                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Nicht bekannt                                                       | akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Gelegentlich                                                        | Metrorrhagie, Erkrankungen der Hoden                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Gelegentlich                                                        | Ödeme, Asthenie, Unwohlsein, Fatigue, Gesichtssödem, Brustschmerzen, Fieber, Schmerzen, periphere Ödeme                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Untersuchungen</b>                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Häufig                                                              | Abnahme der Lymphozyten, Anstieg der Eosinophilen, Abnahme des Bicarbonatspiegels im Blut, Anstieg der Basophilen, Monozyten und Neutrophilen                                                                                                                                                                                |
| Gelegentlich                                                        | Anstieg von Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase, Anstieg von Bilirubin, Harnstoff und Kreatinin im Blut, abnormer Kaliumspiegel, Anstieg von alkalischer Phosphatase im Blut, Anstieg von Chlorid, Glucose, und Thrombozyten, Abnahme von Hämatokrit, Anstieg des Bicarbonatspiegels, abnorme Natriumwerte |
| <b>Verletzungen und Vergiftungen</b>                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Gelegentlich                                                        | 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 jenem, 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  
ATC-Code: J01FA10

#### Wirkmechanismus

Azithromycin ist ein halbsynthetisches Azalid-Derivat mit einem 15-gliedrigen Laktoring. Azalide zählen zur Gruppe der Makrolidantibiotika.

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.

#### Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

#### Resistenzmechanismen

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 ( $S_B$ ) kommt (sog.  $mS_B$ -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  $mS_B$ -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 ist unter Verwendung der Standardlabormethoden, wie etwa vom Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) beschrieben, durchzuführen. 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  $CO_2$ -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 anderer 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>Erreger</b>                                                    | <b>empfindlich</b> | <b>resistent</b> |
| <i>Staphylococcus spp.</i>                                        | ≤ 2                | > 2              |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                   | ≤ 0,25             | > 0,25           |
| <i>β-haemolytic streptococci</i><br>(Gruppen A, B, C, G)          | ≤ 0,25             | > 0,25           |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                                     | *                  | *                |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                                      | ≤ 0,25             | > 0,25           |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                                      | **                 | **               |
| <i>Campylobacter jejuni</i> und <i>C. coli</i>                    | ***                | ***              |

- \* Die klinische Evidenz für die Wirksamkeit von Makroliden bei respiratorischen Infektionen durch *H. influenzae* steht aufgrund der hohen Spontanheilungsraten in Widerspruch. Sollte es notwendig sein, ein Makrolid gegen diese Spezies zu testen, sollten die epidemiologischen Cut-Off-Werte (ECOFFs) herangezogen werden, um Stämme mit erworbener Resistenz zu detektieren. Die ECOFFs für die einzelnen Wirkstoffe sind: Azithromycin 4 mg/l, Clarithromycin 32 mg/l, Erythromycin 16 mg/l und Telithromycin 8 mg/l. Für Roxithromycin sind nicht ausreichend Daten verfügbar, um einen ECOFF zu ermitteln.
- \*\* Azithromycin wird stets in Kombination mit einem anderen Wirkstoff verwendet. Der ECOFF beträgt 1 mg/l, um für Testzwecke die erworbenen Resistenzmechanismen zu detektieren.
- \*\*\* Die Empfindlichkeit auf Azithromycin und Clarithromycin kann aus Erythromycin geschlossen werden (Erythromycin-Empfindlichkeit: *C. jejuni* ≤ 4 mg/l; *C. coli* ≤ 8 mg/l).

EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

MHK = Minimale Hemmkonzentration

Quelle: EUCAST Web site; EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 13.0

#### Prävalenz der erworbenen Resistenz

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 ist ein Experte zu Rate zu ziehen, 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 grampositiven 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 (Stand: April 2022):

| <b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>         |
|---------------------------------------------------|
| <b><i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i></b> |
| <i>Mycobacterium avium</i> <sup>o</sup>           |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>                     |
| <b><i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i></b> |
| <i>Legionella pneumophila</i> <sup>o</sup>        |

|                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                                                                    |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                                                                    |
| <b>Andere Mikroorganismen</b>                                                                   |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> <sup>°</sup>                                                       |
| <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <sup>°</sup>                                                    |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>°</sup>                                                       |
| <b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b> |
| <b>Aerobe grampositive Mikroorganismen</b>                                                      |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)                                             |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) <sup>+</sup>                               |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>                                                               |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i>                                                              |
| <i>Staphylococcus hominis</i>                                                                   |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>                                                                 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>°</sup>                                                    |
| <b>Von Natur aus resistente Spezies</b>                                                         |
| <b>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</b>                                                      |
| <i>Escherichia coli</i>                                                                         |
| <i>Klebsiella spp.</i>                                                                          |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                                                   |

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

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

° 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 (1 000 mg) allein oder in Kombination mit Azithromycin (500 mg, 1 000 mg und 1 500 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. 1 000 mg bzw. 1 500 mg Azithromycin 5 (10) ms bzw. 7 (12) ms bzw. 9 (14) ms.

### Kinder und Jugendliche

Nach der Bewertung der bei Kindern durchgeführten Studien, wird die Anwendung von Azithromycin zur Behandlung von Malaria nicht empfohlen, weder als Monotherapie noch in Kombination mit auf Chloroquin oder Artemisinin basierenden Arzneimitteln. Es konnte nicht gezeigt werden, dass Azithromycin den zur Behandlung von unkomplizierter Malaria empfohlenen Malariamedikamenten, nicht unterlegen ist.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Azithromycin wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Maximale Blutspiegel werden nach 2–3 Stunden erreicht.

### Verteilung

Die Verteilung im Körper ist sehr gut, wobei im Gewebe bis zu 50fach höhere Konzentrationen als im Plasma erreicht werden. Sehr hohe Antibiotika-Konzentrationen werden in der Galle erreicht. 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.

Die Serumproteinbindung von Azithromycin ist konzentrationsabhängig mit Werten von 12 % bei 0,5 µg/ml und 52 % bei 0,05 µg Azithromycin/ml Serum. Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State ( $V_{ss}$ ) wurde mit 31,1 l/kg errechnet.

#### 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, der größte Teil während der ersten 24 Stunden. Nach oraler Gabe wird Azithromycin hauptsächlich unverändert über die Galle ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Ausscheidung beträgt 2–4 Tage.

#### Nicht-Linearität

Studiendaten lassen eine nicht-lineare Pharmakokinetik von Azithromycin im therapeutischen Bereich vermuten.

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie, die eine tägliche 1-stündige intravenöse Infusion von 500 mg Azithromycin in einer Konzentration von 2 mg/ml über 2 bis 5 Tage erhielten, betrug die mittlere  $C_{max}$   $3,63 \pm 1,60$  µg/ml, die  $AUC_{24}$  betrug  $9,60 \pm 4,80$  µg × h/ml.

Bei Probanden, die eine 3-stündige intravenöse Infusion mit 500 mg Azithromycin in einer Konzentration von 1 mg/ml erhielten, betrugen die mittleren  $C_{max}$  und  $AUC_{24}$ -Werte  $1,14 \pm 0,14$  µg/ml bzw.  $8,03 \pm 0,86$  µg × h/ml.

#### Pharmakokinetik in besonderen klinischen Situationen

##### *Ältere Patienten*

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.

##### *Kinder und Jugendliche*

Pharmakokinetische Untersuchungen an Kindern (6–15 Jahre) zeigen, dass die  $AUC$ -Werte (0–24 h) lediglich 13 % höher liegen als bei Erwachsenen (22–39 Jahre). Der durchschnittliche  $T_{max}$ -Wert unterschied sich in den zwei untersuchten Gruppen um weniger als 1 Stunde. Diese geringfügigen pharmakokinetischen Unterschiede sind wahrscheinlich eine Folge der unterschiedlichen Formulierungen (Erwachsene: Kapseln, Kinder: Saft).

##### *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 einer GFR von 10–80 ml/min. Statistisch signifikante Unterschiede von  $AUC_{0-120}$  ( $8,8$  µg × h/ml vs.  $11,7$  µg × h/ml),  $C_{max}$  ( $1,0$  µg × h/ml vs.  $1,6$  µg × h/ml)

und  $CL_{Cr}$  (2,3 ml/min/kg vs. 0,2 ml/min/kg) wurden zwischen den Gruppen mit einer GFR von  $< 10$  ml/min und einer GFR  $> 80$  ml/min 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.

Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten, dass Azithromycin das QT-Intervall verlängert. *In-vivo*- und *In-vitro*-Untersuchungen zum Nachweis von Gen- und Chromosomenmutationen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

Kanzerogenitätsstudien mit Azithromycin wurden nicht durchgeführt, da nur eine kurzzeitige Anwendung vorgesehen ist und keine Hinweise auf mutagene oder kanzerogene Eigenschaften vorliegen.

In Tierexperimenten bezüglich einer Embryotoxizität wurden bei Mäusen und Ratten keine teratogenen Effekte beobachtet. Bei Ratten verursachten Dosen von 100 und 200 mg/kg KG/Tag leichte Verzögerungen der mütterlichen Körpergewichtszunahme und der fetalen Ossifikation. In der Peri- und Postnatalstudie ergaben sich bei Ratten leichte Retardierungen ab 50 mg/kg KG/Tag (Verzögerungen der physischen Entwicklung und des Reflexverhaltens).

In Neonatalstudien zeigten Ratten und Hunde keine höhere Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin als erwachsene Tiere der jeweiligen Spezies.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Calciumhydrogenphosphat (wasserfrei)  
vorverkleisterte Stärke  
Crospovidon  
Magnesiumstearat  
Natriumlaurylsulfat

#### Tablettenfilm

Hydroxypropylmethylcellulose  
Titandioxid (E171)  
Triacetin  
Lactose-Monohydrat

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Es sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Blisterpackung (PVC/Aluminium-Blister) zu 3 Stück.

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

Keine besonderen Anforderungen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.

A-8054 Graz

E-Mail: [genericon@genericon.at](mailto:genericon@genericon.at)

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-28407

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

23.07.2009 / 17.12.2014

### **10. STAND DER INFORMATION**

April 2025

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.