

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml der zubereiteten Suspension enthält 742,4 mg Saccharose und 6,0 mg Aspartam (E951), 0,000085 mg Sulfite, 0,00041 mg Benzylalkohol und 0,00041 mg Ethanol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.
Weißes bis cremefarbenes kristallines Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Azithromycin Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist angezeigt zur Behandlung folgender Infektionen, die durch Azithromycin-empfindliche Erreger hervorgerufen sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Akute bakterielle Sinusitis (adäquat diagnostiziert)
- Akute bakterielle Otitis media (adäquat diagnostiziert)
- Pharyngitis, Tonsillitis
- Akute Verschlechterung der chronischen Bronchitis (adäquat diagnostiziert)
- leichte bis mäßig schwere ambulant erworbene Pneumonie
- Haut- und Weichteilinfektionen
- unkomplizierte, durch *Chlamydia trachomatis* verursachte Urethritis und Zervizitis.

Die offiziellen Richtlinien zur sachgerechten Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

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

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

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

Ältere Patienten

Für ältere Menschen gelten dieselben Dosierungen wie für erwachsene Patienten. Da bei älteren Menschen anhaltende Arrhythmien bestehen können, ist auf Grund des Risikos von Herzarrhythmien und Torsades de pointes eine besondere Vorsicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig stark eingeschränkter Nierenfunktion (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).

Kinder und Jugendliche

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

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

Gewicht (kg)	3-Tages-Therapie	5-Tages-Therapie		Flascheninhalt
	Tag 1-3 10 mg/kg/Tag	Tag 1 10 mg/kg/Tag	Tag 2-5 5 mg/kg/Tag	
10 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml
12 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	15 ml
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17-25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml
26-35 kg	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	22,5 ml
36-45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	22,5 ml + 15 ml

Die Dosierung zur Behandlung einer durch *Streptococcus pyogenes* hervorgerufenen Pharyngitis stellt eine Ausnahme dar: Bei der Behandlung einer Pharyngitis, verursacht durch *Streptococcus pyogenes*, hat sich Azithromycin bei Kindern mit der Gabe einer Einzeldosis von 10 mg/kg oder 20 mg/kg über 3 Tage mit einer

maximalen Tagesdosis von 500 mg als wirksam erwiesen. Bei diesen beiden Dosierungen wurde eine vergleichbare klinische Wirkung beobachtet, auch wenn die Eradikation der Bakterien bei einer Tagesdosis von 20 mg/kg ausgeprägter war.

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

Art der Anwendung

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

Der bittere Nachgeschmack kann durch das Nachtrinken von Fruchtsaft direkt nach der Einnahme der Suspension vermieden werden. Azithromycin STADA sollte in einer Einzeldosis pro Tag gegeben werden. Die Suspension kann zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie für Erythromycin und andere Makrolide, wurden schwerwiegende allergische Reaktionen, einschließlich angioneurotisches Ödem und Anaphylaxie (selten mit Todesfolge) dermatologische Reaktionen einschließlich akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN; selten mit Todesfolge) 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, 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.

Da Azithromycin primär über die Leber ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten. Es wurden unter Azithromycin Fälle von fulminanter Hepatitis bis zu potenziell lebensbedrohlichem Leberversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten hatten möglicherweise eine Lebererkrankung in der Anamnese oder nahmen hepatotoxische Arzneimittel ein.

In Fällen, bei denen Symptome einer Leberfunktionsstörung, wie rasch fortschreitende Schwäche mit Gelbsucht, Dunkelfärbung des Harns, Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie, auftreten, sollten Leberfunktionstests/-

untersuchungen durchgeführt werden. Die Behandlung mit Azithromycin sollte beim Auftreten einer Leberfunktionsstörung abgebrochen werden.

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

Wie bei jeder antibiotischen Behandlung ist eine Überwachung der Patienten hinsichtlich Symptomen 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.

Clostridium difficile-assoziierte Durchfälle (CDAD) werden bei nahezu jeder Antibiotikatherapie, einschließlich Azithromycin, berichtet und deren Schweregrad kann von einer leichten Diarrhoe bis zu einer lebensbedrohlichen Colitis reichen. Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora und kann zu einem Überwuchern durch *Clostridium difficile* führen.

Clostridium difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung einer CDAD beitragen. Hypertoxin-produzierende Stämme von *Clostridium difficile* führen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität, da solche Infektionen möglicherweise nicht auf eine Antibiotikatherapie ansprechen und eine Kolektomie erfordern können. CDAD muss bei allen Patienten, die nach einer Antibiotikatherapie an Durchfall leiden, in Betracht gezogen werden. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da das Auftreten von CDAD bis zu zwei Monate nach der Verabreichung von Antibiotika berichtet wurde.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist das Präparat sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie (z.B. mit Vancomycin oral 4 x 250 mg täglich) einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert. Nach Anwendung von Makrolid-Antibiotika wurde über das Krankheitsbild einer pseudomembranösen Kolitis berichtet. Diese Diagnose sollte auch in Betracht gezogen werden, wenn es bei Patienten nach Beginn der Behandlung mit Azithromycin zu Diarrhoen kommt.

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

Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion: Bei Patienten mit leicht bis mäßig stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 10-80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR unter 10 ml/min) erhöhte sich die systemische Exposition um 33 %; daher ist in diesen Fällen bei der Verordnung von Azithromycin Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Während der Behandlung mit anderen Makroliden einschließlich Azithromycin (siehe

Abschnitt 4.8) wurden eine verlängerte Repolarisierung und ein verlängertes QT-Intervall mit der möglichen Entwicklung von Arrhythmien und Torsades de pointes beobachtet. Da die folgenden Umstände ein erhöhtes Risiko von ventrikulären Arrhythmien (einschließlich Torsades de pointes), die zu Herzstillstand führen können, mit sich bringen, sollte Azythromycin mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit anhaltenden Arrhythmien (speziell bei Frauen und älteren Menschen) sowie bei Patienten:

- mit angeborener oder beschriebener erworbener Verlängerung des QT-Intervalls.
- Mit gleichzeitiger Verabreichung anderer Wirkstoffe, die bekannterweise das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (Quinidin und Procainamid) und der Klasse III (Dofetilid-Amiodaron und Sotalol), Cisaprid und Terfenadin, antipsychotischer Wirkstoffe wie Pimozid; Antidepressiva wie Citalopram; und Fluoroquinolone wie Moxifloxacin und Levofloxacin.
- mit Elektrolytstörungen, insbesondere bei Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie.
- mit klinisch relevanter Bradykardie, Herzrhythmusstörungen oder schwerer Herzinsuffizienz.

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).

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

Vor der Verschreibung von Azithromycin sollte Folgendes berücksichtigt werden

Azithromycin Pulver zur Herstellung einer Suspension

ist nicht geeignet für die Behandlung schwerer Infektionen, bei denen rasch eine hohe Konzentration des Antibiotikums im Blut benötigt wird.

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

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

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

Pharyngitis/Tonsillitis

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

Pneumonie

Wegen der wachsenden *Streptococcus pneumoniae* - Resistenz gegen Makrolide ist

Azithromycin nicht das Medikament der ersten Wahl bei ambulant erworbener Pneumonie. Bei im Krankenhaus erworbener Pneumonie sollte Azithromycin nur in Kombination mit weiteren geeigneten Antibiotika angewendet werden.

Haut- und Weichteilinfektionen

Der Hauptverursacher von Weichteilinfektionen, *Staphylococcus aureus*, ist häufig resistent gegenüber Azithromycin. Daher wird ein Empfindlichkeitstest als Voraussetzung für die Behandlung von Weichteilinfektionen mit Azithromycin angesehen.

Sinusitis

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

Akute Otitis media

Azithromycin ist häufig nicht das Mittel der ersten Wahl für die Behandlung einer akuten Otitis media.

Infizierte Brandwunden

Azithromycin ist nicht angezeigt zur Behandlung infizierter Brandwunden.

Sexuell übertragene Krankheiten

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

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

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 742,4 mg Saccharose pro 1 ml der zubereiteten Suspension. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen:

Dieses Arzneimittel enthält 6,0 mg Aspartam pro 1 ml der zubereiteten Suspension. Aspartam ist eine Quelle für Phenylalanin. Es kann schädlich sein, wenn Sie eine Phenylketonurie (PKU) haben, eine seltene angeborene Erkrankung, bei der sich Phenylalanin anreichert, weil der Körper es nicht ausreichend abbauen kann. Zur Beurteilung der Anwendung von Aspartam bei Säuglingen unter 12 Wochen, liegen weder präklinische noch klinische Daten vor.

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

Sulfite können in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerer Nebenwirkungen einschließlich Atemschwierigkeiten bei Kleinkindern (genannt „gasping Syndrom“) in

Zusammenhang gebracht.

Wenden Sie dieses Arzneimittel bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) nicht länger als eine Woche an, außer auf Anraten Ihres Arztes oder Apothekers.

Weisen Sie schwangere oder stillende Patienten, sowie Patienten mit Leber- oder Nierenerkrankungen, daraufhin hin, dass sich Benzylalkohol im Körper ansammeln und metabolische Azidose verursachen kann.

Dieses Arzneimittel enthält 0,0004 mg Alkohol (Ethanol) pro 1 ml Suspension. Die Menge in 1 ml dieses Arzneimittels entspricht 0,00001 ml Bier oder 0,000004 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Dieses Arzneimittel enthält 0,0004 mg Benzylalkohol pro 1 ml Suspension.

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 25 % reduziert waren. Antacida und Azithromycin sollten nicht zur gleichen Zeit angewendet werden (2-3 Stunden Zeitabstand).

Cetirizin

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

Didanosin (Dideoxyinosin)

Im Vergleich zu Placebo hatte die gleichzeitige Anwendung von 1200 mg Azithromycin täglich und 400 mg Didanosin täglich bei 6 HIV-positiven Patienten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Didanosin im Steady-State.

Digoxin und Cholchicin (P-gp Substrate)

Bei gleichzeitiger Gabe von Makrolidantibiotika, einschließlich Azithromycin, und P-Glycoprotein-Substraten wie Digoxin und Cholchicin, wurde über erhöhte Serumwerte von P-Glycoprotein-Substrat berichtet. Deshalb sollte bei gleichzeitiger Verabreichung von Azithromycin und P-gp-Substraten wie Digoxin die Möglichkeit von erhöhten Serumkonzentrationen des Substrats in Erwägung gezogen werden. Die Möglichkeit erhöhter Digoxinspiegel ist zu beachten und die Digoxinspiegel sind zu überwachen.

Ergotamin

Wegen der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus soll Azithromycin nicht zusammen mit Ergotamin oder einem anderen Mutterkornalkaloid-Derivat verabreicht werden (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 1000 mg und Mehrfachdosen von 1200 mg bzw. 600 mg kaum beeinflusst. Die Gabe von Azithromycin erhöhte aber die Konzentration von phosphoryliertem Zidovudin (dem klinisch aktiven Metaboliten) in peripheren mononuklearen Blutzellen. Die klinische Bedeutung dieser Tatsache ist unklar, sie könnte aber von Nutzen für den Patienten sein.

Interaktionen im Zusammenhang mit Cytochrom P-450

Azithromycin hat keinen signifikanten Einfluss auf das hepatische Cytochrom P-450 System. Daher werden pharmakokinetische Interaktionen, wie sie bei Erythromycin und anderen Makroliden beobachtet wurden, für Azithromycin nicht erwartet. Azithromycin führt zu keiner Induktion oder Inaktivierung des hepatischen Cytochrom P-450-Systems durch den Cytochrom- Metabolitenkomplex.

Es wurden pharmakokinetische Studien mit Acithromycin und den unten angeführten Arzneimitteln, 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). Es wurde jedoch nach der Markteinführung über Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten berichtet, die Azithromycin und Statine erhalten hatten.

Carbamazepin

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

Cimetidin

In einer pharmakokinetischen Studie, in der die Wirkung von Cimetidin als Einzeldosis, eingenommen zwei Stunden vor Azithromycin, auf die Pharmakokinetik von Azithromycin untersucht wurde, konnten keine Veränderungen der Pharmakokinetik von Azithromycin festgestellt werden.

Orale Cumarin-Antikoagulanzen

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

Ciclosporin

In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Versuchspersonen, die 500 mg orales Azithromycin täglich über 3 Tage erhielten und denen anschließend eine orale Einzeldosis von 10 mg/kg KG Ciclosporin verabreicht wurde, waren die C_{max} und AUC₀₋₅ von Ciclosporin signifikant erhöht. Daher ist bei gleichzeitiger Verabreichung

dieser Arzneimittel Vorsicht geboten. Falls die gleichzeitige Anwendung indiziert ist, sollten die Ciclosporinspiegel kontrolliert und gegebenenfalls die Dosis angepasst werden.

Efavirenz

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 600 mg Azithromycin und 400 mg Efavirenz täglich über 7 Tage führte zu keinen klinisch signifikanten pharmakokinetischen Interaktionen.

Fluconazol

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 800 mg Fluconazol. Die Gesamtexposition und die Halbwertszeit von Azithromycin blieben unverändert, es wurde jedoch eine klinisch nicht relevante Verringerung der C_{max} (18 %) von Azithromycin festgestellt.

Indinavir

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Indinavir 800 mg dreimal täglich für 5 Tage.

Methylprednisolon

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

Midazolam

Bei gesunden Versuchspersonen hatte eine dreitägige Behandlung mit Azithromycin 500 mg täglich keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer gleichzeitig verabreichten Einzeldosis von 15 mg Midazolam.

Nelfinavir

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

Rifabutin

Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin und Rifabutin hatte keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen der beiden Substanzen. Unter gleichzeitiger Behandlung mit Azithromycin und Rifabutin wurde Neutropenie beobachtet. Neutropenie wurde mit der Anwendung von Rifabutin in Zusammenhang gebracht, ein kausaler Zusammenhang mit der Kombinationsbehandlung konnte aber nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Sildenafil

Bei gesunden männlichen Versuchspersonen gab es keine Hinweise auf einen Einfluss von Azithromycin (500 mg täglich für 3 Tage) auf die AUC und die C_{max} von Sildenafil und seinem Hauptmetaboliten.

Terfenadin

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

Theophyllin

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

Triazolam

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

Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Co-Trimoxazol)

Die gleichzeitige Anwendung von 1200 mg Azithromycin am 7. Tag einer 7-tägigen Behandlung mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (160 mg/800 mg) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Maximalkonzentration, die Gesamtexposition und die Harnausscheidung von Trimethoprim und Sulfamethoxazol. Die Serumkonzentrationen von Azithromycin waren dabei ähnlich wie in anderen Untersuchungen.

Orale Kontrazeptiva

Orale Antibiotika können mit dem enterohepatischen Kreislauf von kontrazeptiven Steroiden interferieren, wodurch deren systemische Verfügbarkeit und Wirksamkeit reduziert wird.

Cisaprid

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

Astemizol, Alfentanil

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

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

Azithromycin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern und das Risiko für Herzarrhythmien erhöhen, wie z. B. Hydroxychloroquin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine geeigneten Daten für die Anwendung von Azithromycin bei schwangeren Frauen vor. In Reproduktionstoxizitätsstudien bei Tieren zeigte sich,

dass Azithromycin die Plazenta passiert, es wurden jedoch keine teratogenen Wirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Sicherheit von Azithromycin wurde in Bezug auf die Verwendung der Wirksubstanz bei schwangeren Frauen nicht bestätigt. Daher sollte Azithromycin in der Schwangerschaft nur bei klarer Indikation verschrieben werden und wenn die Vorteile das Risiko überwiegen.

Stillzeit

Es wurde darüber berichtet, dass Azithromycin in die Muttermilch übergeht, es gibt jedoch keine geeigneten und kontrollierten klinischen Studien mit stillenden Frauen, in denen die Pharmakokinetik der Azithromycin-Exkretion in die Muttermilch beschrieben wird. Azithromycin sollte bei stillenden Frauen nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter größer ist als das potenzielle Risiko für das Kind.

Fertilität

In Fertilitätsstudien mit Ratten wurden verringerte Trächtigkeitsraten nach der Verabreichung von Azithromycin beobachtet. Die Relevanz dieses Ergebnisses für Menschen ist nicht bekannt.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Azithromycin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Ausführen dieser Tätigkeiten sollte das Auftreten der Nebenwirkungen Schwindel und Krämpfe berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die aufgelisteten Nebenwirkungen wurden aufgrund von klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung ermittelt und sind in der Tabelle nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung beobachtet wurden, sind kursiv gedruckt.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit werden die folgenden Kategorien angewendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), 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.

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

System- Organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
--------------------------------	--------------------	---------------	---------------------	---------------	--------------------	----------------------

Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidamykosen, Mundsoor, Vaginitis, Pneumonie , Pilzinfektionen, bakterielle Infektion, Pharyngitis , Gastroenteritis, Atemwegserkrankungen, Rhinitis.			Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie , Eosinophilie.			Thrombozytopenie, hämolytische Anämie.
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem, Überempfindlichkeit.			Anaphylaktische Reaktion (siehe Abschnitt 4.4).
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie.				
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität.	Agitation.		Aggressives Verhalten, Beklemmungsempfinden, Delirium, Halluzinationen.
Erkrankungen des Nervensystems		Benommenheit, Kopfschmerzen, Parästhesien, Geschmacksstörungen.	Hypästhesien, Schläfrigkeit , Schlaflosigkeit.			Synkopen, Konvulsionen, psychomotorische Hyperaktivität, Geruchsverlust, Geschmacksverlust, Geruchsstörungen, Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4).
Augenerkrankungen		Sehstörungen.				
Erkrankungen des Ohrs und		Partieller oder	Hörstörung, Tinnitus,			

des Labyrinths		vollständiger Hörverlust.	Schwindel, Ohrenerkrankungen.			
Herzerkrankungen			Herzklopfen.			Torsades de pointes (siehe Abschnitt 4.4), Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikulärer Tachykardien, Verlängerung des EKG QT-Intervalls (siehe Abschnitt 4.4)..
Gefäßerkrankungen			Hitzewallungen.			Hypotonie.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums			Dyspnoe, Epistaxis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Flatulenz.	Erbrechen, Dyspepsie.	Gastritis, Obstipation, Dysphagie, Bauchkrämpfe, trockener Mund, Aufstoßen, Eiterungen im Mundraum, Speichel-Hypersekretion.			Pankreatitis, Zungenverfärbung.
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis.	Leberfunktionsstörungen, cholestatischer Ikterus.		Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)*, fulminante Hepatitis, hepatische Nekrose.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautrötung, Pruritus.	Stevens-Johnson-Syndrom, Photosensitivitätsreaktion, Urtikaria, Dermatitis, trockene Haut, Hyperhydrose.	Akute generalisierete exanthematische Pustulose (AGEP)	DRESS	Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie.	Osteoarthritis, Myalgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen.			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie, Nierenschmerzen			Akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Metrorrhagie, testikuläre Erkrankungen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen und entzündliche Reaktion an der Injektionsstelle**, Erschöpfung.	Brustschmerzen, Ödeme, Unwohlsein, Asthenie, Gesichtsoedem, Pyrexie, Schmerzen, peripheres Ödem.			

Untersuchungen		Abnahme der Lymphozyten, Anstieg der Eosinophilen, Abnahme der Bicarbonatkonzentration im Blut, Basophilenzahl erhöht, Monozytenzahl erhöht, Neutrophilenzahl erhöht.	Erhöhung von Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase, Anstieg des Bilirubins im Blut, Erhöhung des Blutharnstoffes und Kreatinins, abnormer Kaliumspiegel, alkaline Phosphatase im Blut erhöht, Chlorid erhöht, Glukose erhöht, Thrombozyten erhöht, Hämatokrit erniedrigt, Bicarbonat erhöht, veränderte Natriumwerte.			QT-Verlängerung im EKT (siehe Abschnitt 4.4).
Verletzung und Vergiftung			Komplikationen nach der Behandlung			

* selten mit tödlichem Ausgang

** nur für i.v. Darreichungsformen

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

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesie,	Hypästhesie

		Dysgeusie	
Augenerkrankungen		Beeinträchtigung der Sehfunktion	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Taubheit	Beeinträchtigung des Hörvermögens, Tinnitus
Herzerkrankungen			Palpitationen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, Bauchbeschwerden, flüssiger Stuhlgang		
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Rash, Pruritus	Stevens-Johnson-Syndrom, Photosensitivitätsreaktionen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	Asthenie, Malaise

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

4.9 Überdosierung

Symptome

Das Nebenwirkungsprofil bei Einnahme höherer als der empfohlenen Dosierungen entsprach jenem, das bei normalen Dosierungen beobachtet wurde. Charakteristische Symptome einer Überdosierung mit Makrolid-Antibiotika sind reversibler Hörverlust, schwere Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö.

Behandlung

Bei Überdosierungen sind allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen angezeigt.

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.

PK/PD-Beziehung

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

Resistenzmechanismus

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

Eine vollständige Kreuzresistenz besteht bei *Streptococcus pneumoniae*, beta-hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A, *Enterococcus faecalis* und *Staphylococcus aureus*, einschließlich Methicillin-resistentem *S. aureus* (MRSA) gegenüber Erythromycin, Azithromycin, anderen Makroliden und Lincosamiden.

Grenzwerte (Breakpoints)

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

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

Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung

schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Sollte auf Grund der lokalen Prävalenz der Resistenz die Anwendung von Azithromycin zumindest bei einigen Infektionen bedenklich erscheinen, sollte eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

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

Tabelle: Empfindlichkeit

Üblicherweise empfindliche Spezies
Gram-negative Aerobier
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Andere
<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
Gram-positive Aerobier
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Andere
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Von Natur aus resistente Spezies
<i>Aerobe gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> - Methicillin-resistente und Erythromycin-resistente Stämme
<i>Streptococcus pneumoniae</i> - Penicillin-resistente Stämme
<i>Aerobe gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Anaerobe gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> Gruppe

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

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

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

Spitzenkonzentrationen im Plasma werden 2-3 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels erreicht.

Verteilung

Nach oraler Gabe wird Azithromycin im ganzen Körper verteilt.

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

Nach einer Einzeldosis von 500 mg sind die Konzentrationen in infizierten Geweben, wie z.B. Lunge, Mandeln und Prostata, höher als die MHK_{90} Werte der häufigsten Erreger.

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

Elimination

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

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

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

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Niereninsuffizienz

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

Leberinsuffizienz

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

Ältere Patienten

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

Säuglinge, Kleinkinder, Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Mutagenes Potential

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

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Embryotoxizität an Mäusen und Ratten wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Bei Ratten führten Azithromycin-Dosierungen von 100 und 200 mg/kg Körpergewicht/Tag zu leichten Verzögerungen der fetalen Ossifikation und der mütterlichen Körpergewichtszunahme. In Peri- und Postnatalstudien wurden bei Ratten nach der Behandlung mit 50 mg/kg/Tag oder darüber leichte Verzögerungen der physischen Entwicklung und der Reflexentwicklung beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose
Xanthangummi
Hydroxypropylcellulose,
tertiäres Natriumphosphat wasserfrei
hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei,
Aspartam (E951)
Bananen-Aroma (enthält Sulfite und Natrium)
Vanille-Creme-Aroma (enthält Benzylalkohol, Ethanol und Natrium)

Kirsch-Aroma (enthält Sulfite und Natrium)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche mit Pulver: 36 Monate

Zubereitete Suspension: 5 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Flasche: Nicht über +30°C lagern.

Zubereitete Suspension: Nicht über +25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit PP/PE-Verschluss mit Haltering.

PE/PP-Dosierspritze (10 ml), eingeteilt in 0,25 ml-Schritten.

Inhalt der Flasche nach Rekonstitution: 15 ml (600 mg Azithromycin), 20 ml (800 mg Azithromycin), 22,5 ml (900 mg Azithromycin), 30 ml (1200 mg Azithromycin) oder 37,5 ml (1500 mg Azithromycin).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung der Suspension

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

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

Für die 20 ml (800 mg)-Flasche: 10,5 ml Wasser hinzufügen.

Für die 22,5 ml (900 mg)-Flasche: 11,0 ml Wasser hinzufügen.

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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-29490

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03.08.2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.02.2012

10. STAND DER INFORMATION

07.2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten