

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azithromycin Sandoz 500 mg – Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf einem Messlöffel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Messlöffel enthält Azithromycindihydrat, entsprechend 500 mg Azithromycin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Aspartam (122 mg), Natrium (2,23 mmol bzw. 51,3 mg), Saccharose (1,39 g) und Maltodextrin (aus Kartoffel, enthält Glucose und Sulfat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf einem Messlöffel.

Das weiße bis gelblich-braune Granulat befindet sich auf einem Plastiklöffel, der mit einer mikroperforierten Folie bedeckt ist.

Bei der Zubereitung des gebrauchsfertigen Produkts entsteht eine weiße bis gelblich-braune homogene gelartige Masse.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Azithromycin Sandoz ist angezeigt zur Behandlung folgender bakterieller Infektionen, die durch Azithromycin-empfindliche Erreger hervorgerufen sind, bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Betalaktam-Antibiotika oder wenn Betalaktam-Antibiotika aus anderen Gründen nicht geeignet sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- akute bakterielle Sinusitis (adäquat diagnostiziert)
- akute bakterielle Otitis media (adäquat diagnostiziert)
- Pharyngitis, Tonsillitis
- akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (adäquat diagnostiziert)
- 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

Kinder und Jugendliche über 45 kg Körpergewicht und Erwachsene, einschließlich älterer Patienten

Die Gesamtdosis Azithromycin beträgt 1500 mg, verabreicht über 3 aufeinander folgende Tage (ein 500 mg Messlöffel pro Tag). Bei unkomplizierten, durch *Chlamydia trachomatis* verursachten Genitalinfektionen beträgt die Dosis 1000 mg (zwei 500 mg Messlöffel) als orale Einmaldosis.

Zur Behandlung einer durch *Streptococcus pyogenes* hervorgerufenen Pharyngitis und für die Prophylaxe des akuten rheumatischen Fiebers ist Penicillin das Mittel der ersten Wahl.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßig starker Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Azithromycin wird in der Leber metabolisiert und über die Galle ausgeschieden und sollte daher bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Für ältere Patienten gelten dieselben Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene. Da ältere Patienten möglicherweise unter Herzrhythmusstörungen leiden, ist aufgrund des Risikos der Entstehung einer kardialen Arrhythmie und Torsades de Pointes besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Azithromycin Sandoz darf nur oral verabreicht werden.

Öffnen Sie den versiegelten Aluminiumbeutel mit einer Schere entlang dem gewellten Rand. Beschädigen Sie dabei nicht den Messlöffel.

Hinweis: Beim Öffnen des Aluminiumbeutels, in dem sich der Löffel befindet, können geringe Spuren Pulver sichtbar sein. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf die Wirksamkeit des Präparates.

Nach Entfernen des Aluminiumbeutels wird der Löffel in ein Glas Wasser getaucht, ohne dabei die mikroperforierte Folie, die den Löffel bedeckt, zu entfernen. Das gesamte Granulat auf dem Löffel sollte mit Wasser bedeckt sein. Durch das Wasser, welches durch die mikroperforierte Folie dringt, entsteht aus dem Granulat eine feste gelartige Masse. Nach 30 Sekunden wird der Löffel aus dem Wasser herausgenommen und die mikroperforierte Folie abgezogen. Das gebrauchsfertige Arzneimittel sollte unmittelbar danach verabreicht werden.

Azithromycin Sandoz sollte als tägliche Einzeldosis verabreicht werden.

Azithromycin Sandoz kann zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Die Anwendung dieses Arzneimittels ist kontraindiziert bei Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Azithromycin, Erythromycin, anderen Makrolid- oder Ketolid-Antibiotika oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitte 4.4 und 6.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei Erythromycin und anderen Makrolid-Antibiotika wurden selten schwere allergische Reaktionen beobachtet, einschließlich Angioödeme und Anaphylaxie (selten tödlich verlaufend). Einige dieser Reaktionen führten zu wiederkehrenden Beschwerden und erforderten eine längere Beobachtungs- und Behandlungsdauer.

Da Azithromycin hauptsächlich über die Leber eliminiert wird, sollte Patienten mit schweren Lebererkrankungen Azithromycin nur unter besonderer Vorsicht gegeben werden. Unter der Behandlung mit Azithromycin wurde über Fälle von fulminanter Hepatitis berichtet, die unter Umständen zu einem lebensbedrohlichen Leberversagen führen können (siehe Abschnitt 4.8). Einige der Patienten hatten möglicherweise eine vorbestehende Lebererkrankung oder nahmen weitere hepatotoxische Arzneimittel ein.

Beim Auftreten von Symptomen einer eingeschränkten Leberfunktion wie rasch fortschreitender Asthenie zusammen mit Gelbsucht, dunklem Urin, Blutungsneigung oder hepatischer Enzephalopathie sollten sofort Leberfunktionstests/Leberuntersuchungen durchgeführt werden. Die Behandlung mit Azithromycin sollte abgebrochen werden, falls Leberfunktionsstörungen auftreten.

Bei Patienten, die Ergot-Derivate erhalten haben, entwickelte sich bei der gleichzeitigen Verabreichung von manchen Makrolid-Antibiotika ein Ergotismus. Die Wechselwirkungen zwischen Ergot-Alkaloiden und Azithromycin wurden nicht untersucht. Aufgrund der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus sollten Azithromycin und Ergot-Derivate nicht gleichzeitig gegeben werden.

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

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Azithromycin, wurde über das Auftreten von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhöen (CDAD) berichtet. Von der Ausprägung her reichten diese von leichtem Durchfall bis hin zu einer Kolitis mit letalem Ausgang. Eine Therapie mit Antibiotika verändert die normale Darmflora, was zu einer Überwucherung mit *C. difficile* führen kann.

C. difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung von CDAD beitragen. Hypertoxin produzierende Stämme von *C. difficile* sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, da derartige Infektionen therapieresistent gegenüber einer antibiotischen Therapie sein können und eventuell eine Kolektomie notwendig machen. Eine CDAD muss daher bei allen Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen nach einer Antibiotika-Anwendung eine Diarrhö auftritt. Hierbei ist eine sorgfältige medikamentöse Anamnese durchzuführen, da eine CDAD bis zu 2 Monate nach Durchführung einer Antibiotikatherapie auftreten kann.

Bei schwer niereninsuffizienten Patienten (glomeruläre Filtrationsrate <10 ml/min) wurde eine Erhöhung der Azithromycin-Konzentrationen um 33% beobachtet (siehe Abschnitt 5.2).

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

Dies gilt für Patienten

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

Unter einer Therapie mit Azithromycin wurde über eine Exazerbation der Symptome einer Myasthenia gravis und das erstmalige Auftreten eines Myasthenia-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Sicherheit und Wirksamkeit der Vorbeugung und Behandlung von *Mycobacterium-avium*-Komplex-Infektionen bei Kindern wurde nicht nachgewiesen.

Azithromycin Sandoz: Patienten mit der seltenen Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen, da es Saccharose enthält (1,39 g pro Dosis).

Azithromycin Sandoz enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und sollte bei Patienten mit Phenylketonurie vermieden werden.

Ein Messlöffel Azithromycin Sandoz enthält 2,23 mmol (51,3 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antazida

In einer pharmakokinetischen Studie zur Auswirkung einer gleichzeitigen Gabe von Antazida und Azithromycin wurde insgesamt keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit beobachtet, obwohl die maximalen Serumspiegel um ungefähr 25% erniedrigt waren. Bei Patienten, die sowohl Azithromycin als auch Antazida erhalten, sollten beide Arzneimittel nicht zeitgleich eingenommen werden.

Cetirizin

Bei gesunden Probanden hatte die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin über 5 Tage mit 20 mg Cetirizin im Steady State weder pharmakokinetische Wechselwirkungen noch signifikante Veränderungen des QT-Intervalls zur Folge.

Didanosin (Dideoxyinosin)

Im Vergleich mit Placebo schienen Tagesdosen von 1200 mg Azithromycin und 400 mg Didanosin bei 6 HIV-Probanden keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Didanosin zu haben.

Digoxin (P-gp-Substrate)

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

Zidovudin

Einzeldosen von 1000 mg Azithromycin und Mehrfachdosen von 600 mg oder 1200 mg Azithromycin hatten wenig Auswirkung auf die Plasma-Pharmakokinetik oder renale Ausscheidung von Zidovudin oder seines Glucuronid-Metaboliten. Durch die Verabreichung von Azithromycin erhöhte sich jedoch die Konzentration von phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch aktiven Metaboliten, in peripheren mononuklearen Blutzellen. Die klinische Bedeutung dieses Ergebnisses ist noch unklar; es könnte jedoch für den Patienten von Nutzen sein.

Azithromycin interagiert nicht wesentlich mit dem Cytochrom-P450-System in der Leber. Daher werden pharmakokinetische Interaktionen, wie sie von Erythromycin und anderen Makroliden bekannt sind, für Azithromycin nicht erwartet. Bei Azithromycin kommt es zu

keiner Induktion oder Inaktivierung des Cytochrom-P450-Systems in der Leber über einen Cytochrom-Metabolit-Komplex.

Ergot (Mutterkorn)

Wegen der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus sollten Azithromycin und Ergot-Derivate nicht gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Studien wurden durchgeführt zwischen Azithromycin und folgenden Arzneimitteln, die bekanntermaßen über Cytochrom P450 metabolisiert werden:

Atorvastatin

Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin (10 mg/Tag) und Azithromycin (500 mg/Tag) veränderte die Plasmakonzentration von Atorvastatin nicht (basierend auf dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Assay). Nach der Markteinführung wurden jedoch Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten berichtet, die Azithromycin zusammen mit Statinen erhielten.

Carbamazepin

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden, die gleichzeitig Azithromycin erhielten, wurde keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Carbamazepin oder seines aktiven Metaboliten beobachtet.

Cimetidin

In einer pharmakokinetischen Studie zu den Auswirkungen einer Einzeldosis Cimetidin, die 2 Stunden vor Azithromycin verabreicht wurde, zeigte sich keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Azithromycin.

Orale Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ

In einer pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudie mit gesunden Probanden hatte Azithromycin keinen Einfluss auf die gerinnungshemmende Wirkung einer einmaligen 15 mg Dosis Warfarin. Es liegen Post-Marketing Berichte über erhöhte Antikoagulation nach gleichzeitiger Gabe von Azithromycin mit oralen Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ vor. Obwohl ein Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen wurde, sollte auf die Häufigkeit der Prothrombinzeit-Kontrollen geachtet werden, wenn Azithromycin bei Patienten eingesetzt wird, die orale Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ erhalten.

Ciclosporin

In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden, die 500 mg Azithromycin täglich oral über 3 Tage erhielten und dann eine Einzeldosis von 10 mg/kg KG Ciclosporin oral einnahmen, waren die $C_{\max}$ und AUC_{0-5} von Ciclosporin signifikant erhöht. Daher ist vor der gleichzeitigen Verabreichung dieser Medikamente Vorsicht geboten. Falls eine gleichzeitige Gabe notwendig ist, müssen die Ciclosporin-Spiegel überwacht und die Ciclosporin-Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

Efavirenz

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis von 600 mg Azithromycin und Efavirenz 400 mg/Tag über 7 Tage resultierte nicht in klinisch relevanten pharmakokinetischen Interaktionen.

Fluconazol

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von 800 mg Fluconazol als Einzeldosis. Gesamtverfügbarkeit und Halbwertszeit von Azithromycin blieben durch die gleichzeitige Gabe von Fluconazol unverändert, obwohl ein klinisch nicht signifikanter Abfall von $C_{\max}$ (18%) beobachtet wurde.

Indinavir

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keine statistisch signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Indinavir, das mit 800 mg 3-mal täglich über 5 Tage verabreicht wurde.

Methylprednisolon

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden wurde keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Methylprednisolon beobachtet.

Midazolam

Die gleichzeitige Gabe von Azithromycin 500 mg/Tag über 3 Tage resultierte bei gesunden Probanden in keinen klinisch signifikanten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Veränderungen einer Einzeldosis von 15 mg Midazolam.

Nelfinavir

Die gleichzeitige Gabe von 1200 mg Azithromycin und Nelfinavir im Steady-State (3-mal täglich 750 mg) resultierte in einer Zunahme der Azithromycin-Konzentration. Es wurden keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen beobachtet. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Rifabutin

Die gleichzeitige Gabe von Azithromycin und Rifabutin hatte keine Auswirkung auf die Serumkonzentrationen beider Arzneimittel.

Eine Neutropenie wurde bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig mit Azithromycin und Rifabutin behandelt wurden. Obwohl eine Neutropenie mit der Anwendung von Rifabutin in Verbindung gebracht wurde, konnte ein Kausalzusammenhang mit der Kombination mit Azithromycin nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Sildenafil

Die Gabe von 500 mg Azithromycin über 3 Tage an gesunde männliche Probanden ergab keinen Hinweis über einen Einfluss auf die AUC und C_{max} von Sildenafil oder seinen Hauptmetaboliten.

Terfenadin

Pharmakokinetische Studien lieferten keine Hinweise auf eine Wechselwirkung zwischen Azithromycin und Terfenadin. Über seltene Fälle wurde berichtet, in denen die Möglichkeit einer derartigen Wechselwirkung nicht ganz ausgeschlossen, andererseits aber kein spezifischer Beweis für eine solche Interaktion gefunden werden konnte.

Theophyllin

Bei gesunden Probanden ergaben sich bei gleichzeitiger Anwendung keine Hinweise auf Interaktionen zwischen Azithromycin und Theophyllin.

Triazolam

Die gleichzeitige Gabe von Azithromycin (500 mg an Tag 1 und 250 mg an Tag 2) und 0,125 mg Triazolam an Tag 2 an 14 gesunde Probanden hatte keinen signifikanten Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter von Triazolam im Vergleich zu Triazolam und Placebo.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Die gleichzeitige Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (160 mg/800 mg) über 7 Tage mit 1200 mg Azithromycin an Tag 7 hatte keinen signifikanten Einfluss auf Spitzenkonzentrationen, Gesamtverfügbarkeit oder renale Ausscheidung von Trimethoprim oder Sulfamethoxazol. Die Azithromycin-Serumkonzentrationen waren mit denen aus anderen Studien vergleichbar.

Orale Kontrazeptiva

Eine pharmakokinetische Wechselwirkungsstudie zeigte, dass eine 5-tägige Behandlung mit oralen Azithromycin (500 mg am ersten Tag, gefolgt von 250 mg täglich) keinen signifikanten Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter (AUC , C_{max} , T_{max}) von Ethinylestradiol und Levonorgestrel hatte.

Offensichtlich wurde die Resorption von oralen Kontrazeptiva aus dem Gastrointestinaltrakt nicht beeinträchtigt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Azithromycin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität haben gezeigt, dass Azithromycin die Plazenta passiert, jedoch wurden keine teratogenen Effekte beobachtet. Die Sicherheit einer Anwendung von Azithromycin während der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen. Daher sollte Azithromycin während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.

Stillzeit

Es wurde berichtet, dass Azithromycin in die Muttermilch übergeht. Es liegen allerdings keine ausreichenden und gut kontrollierten klinischen Studien bei stillenden Frauen vor, welche die Pharmakokinetik der Azithromycin-Exkretion in die Muttermilch beschreiben.

Fertilität

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

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

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Azithromycin eine Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle listet Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Post-Marketing-Überwachungssystemen nach Organklassen und Häufigkeiten sortiert auf.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Nebenwirkungen, bei denen ein möglicher oder wahrscheinlicher Zusammenhang mit Azithromycin besteht, basierend auf klinischen Studien und Postmarketing-Überwachung:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Candidose, vaginale Infektion, Pneumonie, Pilzinfektion, bakterielle Infektion, Pharyngitis, Gastroenteritis, Atemwegserkrankung, Rhinitis, orale Candidiasis

Nicht bekannt: Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems

Gelegentlich: Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie

Nicht bekannt: Thrombozytopenie, hämolytische Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktion

Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Anorexie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Nervosität, Insomnie

Selten: Agitiertheit

Nicht bekannt: Aggression, Angst, Delirium, Halluzination

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Schwindel, Schläfrigkeit, Geschmacksstörungen, Parästhesie

Nicht bekannt: Synkope, Krämpfe, Hypästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Anosmie, Ageusie, Parosmie, Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Hörstörungen, Vertigo

Nicht bekannt: Hörstörungen einschließlich Taubheit und/oder Tinnitus

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen

Nicht bekannt: Torsades de pointes (siehe Abschnitt 4.4), Arrhythmie (siehe Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikulärer Tachykardie, QT-Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4)

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hitzewallung

Nicht bekannt: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, Epistaxis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Diarrhö

Häufig: Erbrechen, Abdominalschmerzen, Übelkeit

Gelegentlich: Verstopfung, Blähungen, Verdauungsstörungen, Gastritis, Dysphagie, Meteorismus, Mundtrockenheit, Sodbrennen, Geschwüre im Mund, vermehrte Speichelsekretion

Nicht bekannt: Pankreatitis, Zungenverfärbung

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: abnormale Leberfunktion, cholestatischer Ikterus
Nicht bekannt: Leberversagen (in seltenen Fällen mit tödlichem Verlauf) (siehe Abschnitt 4.4), fulminante Hepatitis, Lebernekrose

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria, Dermatitis, trockene Haut, Hyperhidrose
Selten: Lichtempfindlichkeitsreaktionen
Nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Arthrose, Myalgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen
Nicht bekannt: Arthralgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Dysurie, Nierenschmerzen
Nicht bekannt: akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Metrorrhagie, testikuläre Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Ödeme, Asthenie, Unwohlsein, Erschöpfung, Ödem im Gesicht, Brustschmerzen, Fieber, Schmerzen, periphere Ödeme

Untersuchungen

Häufig: Lymphozytenzahl verringert, Eosinophilenzahl erhöht, Bicarbonatwerte im Blut vermindert, Basophile erhöht, Monozyten erhöht, Neutrophile erhöht
Gelegentlich: Aspartat-Aminotransferase erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Blutharnstoff erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Kalium im Blut anormal, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Chlorid erhöht, Glukose erhöht, Thrombozyten erhöht, Hämatokrit verringert, Bicarbonat erhöht, Natrium anormal

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Komplikationen nach Einnahme

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Sensibilitätsstörung, Geschmacksstörung
Gelegentlich: Hypoaesthesie

Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Taubheit
Gelegentlich: beeinträchtigtes Hören, Tinnitus

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Diarrhoe, Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, Bauchunwohlsein, weicher Stuhlgang

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag, Pruritus

Gelegentlich: Stevens-Johnson Syndrom, Lichtempfindlichkeitsreaktionen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Arthralgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit

Gelegentlich: Asthenie, Unwohlsein

Österreich

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

4.9 Überdosierung

Die bei der Anwendung von Dosen oberhalb der empfohlenen Dosierung aufgetretenen Symptome sind vergleichbar mit den bekannten Nebenwirkungen bei normaler Dosierung. Bei Überdosierung sind allgemein 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

Wirkmechanismus

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-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A, *Enterococcus faecalis* und *Staphylococcus aureus*, einschließlich Methicillin-resistentem *S. aureus* (MRSA) gegenüber Erythromycin, Azithromycin, anderen Makroliden und Lincosamiden.

Grenzwerte

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

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

Es gibt derzeit keine empfohlenen EUCAST-Grenzwerte für atypische Erreger, gegen die Azithromycin nachweislich klinisch signifikante Aktivität besitzt, wie z.B. *Chlamydia* spp., *Mycobacterium avium*-Komplex, *Mycoplasma* spp., *Borrelia* spp. und *Helicobacter pylori*.

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.

Diese Fachinformation enthält nur ungefähre Richtlinien über die Wahrscheinlichkeit eines Erregers, auf Azithromycin empfindlich zu reagieren.

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: Antimikrobielles Spektrum von Azithromycin

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Andere Mikroorganismen

<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> * (Methicillin-sensibel) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * (Erythromycin-intermediär)
Andere Mikroorganismen
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE <i>Streptococcus pneumoniae</i> - Penicillin-resistente Stämme
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp.
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides-fragilis</i> -Gruppe

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit von Azithromycin etwa 37%. Spitzenkonzentrationen im Plasma werden 2–3 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels erreicht.

Verteilung

Nach oraler Gabe wird Azithromycin im ganzen Körper verteilt.

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 Metaboliten nachgewiesen (die durch N- und O-Demethylierung, Hydroxylierung der Desosamin- und Aglycon-Ringe und Spaltung des Cladinose-Konjugats gebildet werden).

Ein Vergleich von Flüssigkeitschromatographie und mikrobiologischen Bewertungsmethoden zeigt, dass die Metaboliten 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} bei Probanden mit geringer bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate 10-80 ml/min) um 5,1% bzw. 4,2%. Im Vergleich mit normaler Nierenfunktion stiegen bei Probanden mit stark eingeschränkter Nierenfunktion die $C_{\max}$ und die AUC_{0-120} um 61% bzw. 33%.

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

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

Mutagenes Potential

In-vivo- und *in-vitro*-Testmodelle ergaben keine Hinweise auf ein Potenzial 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

Gellangummi (E 418)
Saccharose
Aroma Creme Caramel
Aspartam (E 951)
Tertiäres Natriumphosphat wasserfrei (E 339)
mittelkettige Triglyceride
Mannitol (E 421)

Aroma Creme Caramel enthält:
Natur identische Aromastoffe
natürliche Aromastoffe
Maltodextrin (aus Kartoffel, enthält Glucose und Sulfite)
Gummi Arabicum (E 414)
Triacetin (E 1518)
Maltol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Plastiklöffel (Polypropylen), der das Granulat enthält, ist mit einer mikroperforierten Plastikfolie (Polyester) bedeckt. Jeder Messlöffel ist in einem Aluminiumbeutel versiegelt, der aus einer Aluminiumfolie besteht, die innen mit Polyethylen und OPA (Polyamid) sowie außen mit PET beschichtet ist.

Packungen mit 3 Messlöffeln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-31326

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30.05.2012

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten