

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azithromycin Dr. Friedrich Eberth 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Azithromycin

Eine Durchstechflasche enthält 500 mg Azithromycin-Pulver (als Dihydrat), entsprechend 100 mg/ml nach Rekonstitution eines Pulvers für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Die rekonstituierte Infusionslösung weist eine endgültige Konzentration von 1 mg Azithromycin pro ml auf.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Verdünt mit	pH-Wert	Osmolalität (mosmol/kg)
0,9%ige NaCl-Lösung	6,6–6,8	287-298
0,45%ige NaCl-Lösung	6,7-7,0	158-167
5 % Glucose-Lösung	6,9-7,2	284-310
Ringer-Laktat-Lösung	6,6–6,8	266-272
5 % Glucose-Lösung in 0,45%iger NaCl-Lösung mit 20 mEq KCl	6,6-6,7	451-458
5 % Glucose-Lösung in Ringer-Laktat-Lösung	6,7	408-414
5 % Glucose-Lösung in 0,3%iger NaCl-Lösung	6,7–6,8	374-378
5 % Glucose-Lösung in 0,45%iger NaCl-Lösung	6,7	414-429

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Azithromycin Dr. Friedrich Eberth wird angewendet bei Erwachsenen mit erforderlicher anfänglicher intravenöser Therapie zur Behandlung der folgenden Infektionen, die durch Azithromycin-empfindliche Erreger hervorgerufen werden (siehe Abschnitt 5.1).

- ambulant erworbene Pneumonie, einschließlich Legionärskrankheit
- Beckenentzündung (PID)

Hinweis

Bei schweren/intensivpflichtigen Lungenentzündungen (Pneumonien) und/oder bestehenden Risikofaktoren ist eine Kombinationstherapie (z. B. mit einem Betalaktam-Antibiotikum) erforderlich. Eine Azithromycin-Monotherapie wird bei komplizierten Infektionen, insbesondere bei

Infektionen, bei denen Azithromycin-resistente Erreger nicht auszuschließen sind, nicht angeraten.

Die allgemein anerkannten Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Azithromycin Dr. Friedrich Eberth zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Ambulant erworbene Pneumonie:

Die empfohlene Dosis Azithromycin Dr. Friedrich Eberth bei Erwachsenen beträgt 500 mg als Infusion einmal täglich über mindestens 2 Tage. Auf die intravenöse Behandlung folgt eine perorale Gabe von 500 mg Azithromycin als tägliche Einzeldosis. Die Gesamtdauer der Behandlung beträgt 7–10 Tage.

Beckenentzündung (PID):

Die empfohlene Dosis Azithromycin Dr. Friedrich Eberth bei Erwachsenen beträgt 500 mg als Infusion einmal täglich über 1–2 Tage. Auf die intravenöse Behandlung folgt eine perorale Gabe von 250 mg Azithromycin als tägliche Einzeldosis. Die Gesamtdauer der Behandlung beträgt 7 Tage.

Der Zeitpunkt der Umstellung von der intravenösen auf die nachfolgende perorale Behandlung ist abhängig vom klinischen Ansprechen und Ermessen des behandelnden Arztes.

Ältere Patienten

Ältere Patienten erhalten ebenfalls die unter „Erwachsene“ beschriebene Dosis. Da ältere Patienten eine Prädisposition für Herzrhythmusstörungen aufweisen können, ist aufgrund des Risikos der Entwicklung einer kardialen Arrhythmie und Torsade-de-pointes-Tachykardie besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Azithromycin Dr. Friedrich Eberth zur Behandlung von Infektionen bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 10–80 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit Leberfunktionsstörungen: siehe Abschnitt 4.4 und 5.2.

Art der Anwendung

Azithromycin Dr. Friedrich Eberth ist nach Auflösung und Verdünnung ausschließlich als intravenöse Infusion anzuwenden. Azithromycin Dr. Friedrich Eberth darf nicht als intravenöse Bolus-Injektion oder intramuskuläre Injektion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Konzentration der Azithromycin-Infusionslösung und die Infusionsgeschwindigkeit betragen 1 mg/ml über 3 Stunden.

Die Lösung zur intravenösen Anwendung ist folgendermaßen zuzubereiten:

Auflösung des Pulvers

Der Inhalt einer Durchstechflasche mit 500 mg Azithromycin-Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird durch Zugabe von 4,8 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst und geschüttelt, bis sich das gesamte Pulver gelöst hat.

Es wird empfohlen, eine Standard-5-ml-Spritze zur Abmessung der genauen Menge von 4,8 ml

Wasser für Injektionszwecke zu verwenden. Die so zubereitete Lösung (Konzentrat) enthält 100 mg Azithromycin pro ml. Parenterale Produkte müssen vor der Anwendung visuell auf Partikel geprüft werden. Lösungen, die Partikel enthalten, müssen verworfen werden. Vor der Anwendung wird die Lösung wie unten beschrieben weiter verdünnt.

Verdünnung und Anwendung der rekonstituierten Infusionslösung

5 ml der 100-mg/ml-Azithromycin-Lösung werden in die geeignete Menge (500 ml) eines der nachfolgend aufgeführten Verdünnungsmittel überführt.

Lösungsmittel:

- 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung
- 0,45%ige Natriumchlorid-Lösung
- 5 % Glucose in Wasser
- Ringer-Laktat-Lösung
- 5 % Glucose in Ringer-Laktat-Lösung
- 5 % Glucose in 0,3%iger Natriumchlorid-Lösung
- 5 % Glucose in 0,45%iger Natriumchlorid-Lösung

Endkonzentration der Infusionslösung (mg/ml)	Menge Verdünnungsmittel (ml)
1,0 mg/ml	500 ml

Die Endkonzentration soll 1,0 mg/ml betragen.

Dauer der Anwendung

Bei Verabreichung einer 500-mg-Dosis Azithromycin ist die Infusionsdauer von 180 Minuten nicht zu unterschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lebertoxizität:

Patienten mit schweren Lebererkrankungen soll Azithromycin Dr. Friedrich Eberth mit Vorsicht gegeben werden, da Azithromycin hauptsächlich hepatobiliär eliminiert wird. Unter der Behandlung mit Azithromycin wurde über Fälle von Leberfunktionsstörung, Hepatitis, cholestatischem Ikterus, hepatischer Nekrose und Leberversagen, in einigen Fällen mit tödlichem Verlauf, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten hatten möglicherweise eine vorbestehende Lebererkrankung oder wurden mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln behandelt.

Beim Auftreten von Symptomen einer eingeschränkten Leberfunktion (z. B. rasch fortschreitende Asthenie zusammen mit einer Gelbsucht, dunklem Urin, Blutungsneigung oder hepatischer Enzephalopathie) sind Leberfunktionstests/Leberuntersuchungen durchzuführen. Die Behandlung mit Azithromycin ist abzubrechen, sobald eine Leberfunktionsstörung auftritt.

Infantile hypertrophe Pylorusstenose

Nach Anwendung von Azithromycin bei Neugeborenen (Behandlung in den ersten 42 Tagen nach der Geburt), wurden Fälle von infantiler hypertropher Pylorusstenose (IHPS) berichtet. Die Eltern und das Pflegepersonal sind aufzufordern, ihren Arzt zu kontaktieren, wenn es zu Erbrechen oder Reizbarkeit beim Füttern kommt.

Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhoe

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Azithromycin, wurde über das Auftreten von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhoen (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 Diarrhoe auftritt.

Hierbei ist eine sorgfältige medikamentöse Anamnese durchzuführen, da eine CDAD bis zu 2 Monate nach einer Antibiotikatherapie auftreten kann.

Pseudomembranöse Kolitis

Nach Anwendung von Makrolid-Antibiotika wurde über Fälle von pseudomembranöser Kolitis berichtet. Diese Diagnose soll auch in Betracht gezogen werden, wenn es bei Patienten nach Beginn oder bis zu etwa 3 Monate nach der Behandlung mit Azithromycin zu Diarrhoen kommt. Bei Auftreten einer durch Azithromycin Dr. Friedrich Eberth induzierten pseudomembranösen Kolitis sind Antiperistaltika kontraindiziert.

Superinfektionen

Patienten sollen auf mögliche Symptome einer Superinfektion mit nichtempfindlichen Erregern, einschließlich Pilzen, überwacht werden. Bei einer Superinfektion kann es erforderlich sein, die Behandlung mit Azithromycin Dr. Friedrich Eberth auszusetzen und geeignete Maßnahmen einzuleiten.

Kreuzresistenz

Azithromycin zeigt eine Kreuzresistenz mit Erythromycin-resistenten Gram-positiven Stämmen und den meisten Stämmen von Methicillin-resistenten Staphylokokken. Aus diesem Grund ist Azithromycin Dr. Friedrich Eberth in diesen Fällen nicht anzuwenden. Regionale Resistenzen gegenüber Azithromycin und anderen Antibiotika sind in Betracht zu ziehen.

Nierenfunktionsstörung

Zur Sicherheit der üblichen intravenösen Dosis Azithromycin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate von < 10 ml/min liegen keine Daten vor. Bisher wurde lediglich festgestellt, dass bei einer glomerulären Filtrationsrate von 10–80 ml/min keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Langzeitanwendung

Es liegen keine Erfahrungen über die Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit Azithromycin in den oben genannten Anwendungsgebieten vor. Falls es zu einem schnellen Wiederauftreten der Infektionen kommt, soll eine Behandlung mit einem anderen Antibiotikum in Betracht gezogen 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 diesem Fall sowie für die Prophylaxe eines akuten rheumatischen Fiebers ist Penicillin das Mittel der ersten Wahl.

Sinusitis

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

Akute Otitis media

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

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.

Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen

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

Allergische Reaktionen

In seltenen Fällen wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen durch Azithromycin (selten tödlich verlaufend), einschließlich Angioödem oder Anaphylaxie, dermatologische Reaktionen, einschließlich akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) berichtet. Einige dieser Reaktionen gingen mit rezidivierenden Symptomen einher und machten eine längerfristige Beobachtung und Behandlung erforderlich. Bei Auftreten allergischer Reaktionen ist die Einnahme von Azithromycin zu unterbrechen und eine geeignete Therapie einzuleiten. Der Arzt soll sich bewusst sein, dass die allergischen Symptome erneut auftreten können, wenn die symptomatische Therapie beendet wird.

Ergotalkaloide und Azithromycin

Es wurde beobachtet, dass die gleichzeitige Anwendung von Ergotalkaloiden und Makrolid-Antibiotika die Entwicklung eines Ergotismus beschleunigt. Die Wechselwirkungen zwischen Ergotalkaloiden und Azithromycin wurden nicht untersucht. Allerdings ist es möglich, dass es zu einem Ergotismus kommt, sodass Azithromycin und Ergotalkaloid-Derivate nicht gleichzeitig verabreicht werden sollten (siehe Abschnitt 4.5).

QT-Verlängerung

Unter einer Behandlung mit Makroliden, einschließlich Azithromycin, wurden Verlängerungen der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls beobachtet, mit der Gefahr, dass sich Arrhythmien oder Torsades de pointes entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). Bei bestimmten Risikogruppen ist bei der Nutzen-Risiko-Bewertung das Risiko einer QT-Verlängerung zu berücksichtigen, da es zu einem Herzstillstand kommen kann (in manchen Fällen mit tödlichem Verlauf).

Es handelt sich um folgende Risikogruppen:

- Patienten mit kongenitaler oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung
- Patienten, die gleichzeitig mit anderen Wirkstoffen, die das QT-Intervall verlängern, behandelt werden, wie Antiarrhythmika der Klassen IA (Chinidin und Procainamid) und III (Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Cisaprid und Terfenadin (siehe Abschnitt 4.5), antipsychotischen Wirkstoffen wie Pimozid, Antidepressiva wie Citalopram und Fluorchinolonen wie Moxifloxacin und Levofloxacin
- Patienten mit Elektrolytstörungen, und zwar insbesondere bei Vorliegen einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie
- Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie, kardialen Arrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz
- Frauen und ältere Patienten mit vorbestehender Proarrhythmie

Da die mittlere C_{\max} für Azithromycin nach einer intravenösen Dosis von 500 mg über eine Infusionsdauer von 1 Std. höher ist als die mittlere C_{\max} für Azithromycin nach einer oral eingenommenen Dosis von 1500 mg, besteht die Möglichkeit, dass kurz nach einer einstündigen Infusion von 500 mg Azithromycin i.v. eine stärkere QTc-Verlängerung auftritt.

Myasthenia gravis

Unter einer Therapie mit Azithromycin wurde über eine Exazerbation von Symptomen einer Myasthenia gravis oder das Auftreten eines Myasthenia-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Azithromycin Dr. Friedrich Eberth muss wie angegeben rekonstituiert und verdünnt werden und ist über mindestens 180 Minuten als intravenöse Infusion anzuwenden. Es darf nicht als Bolus-Injektion oder intramuskuläre Injektion verabreicht werden.

Eine Durchstechflasche enthält 4,6 mmol (105,5 mg) Natrium. Dies ist bei Patienten unter einer kontrollierten natriumarmen/salzarmen Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antazida/Magensäurehemmer

Mineralische Antazida sollen nicht gleichzeitig mit Azithromycin Dr. Friedrich Eberth gegeben werden, da in einer Studie um bis zu 24 % verringerte Serumspitzenkonzentrationen von Azithromycin gemessen wurden. Mineralische Antazida sollen somit im zeitlichen Abstand von 2–3 Stunden vor oder nach Azithromycin eingenommen werden. Das Ausmaß der Resorption (Parameter: AUC) verringerte sich jedoch nicht.

Cimetidin hatte keinen Einfluss auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Azithromycin-Resorption und kann somit gleichzeitig mit Azithromycin Dr. Friedrich Eberth 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.

Ergotalkaloide

Zwar liegen bisher keine entsprechenden Beobachtungen vor, aber eine gefäßverengende Wirkung und Durchblutungsstörungen, besonders an Fingern und Zehen, können bei einer gleichzeitigen Anwendung von Azithromycin Dr. Friedrich Eberth und Dihydroergotamin oder nichthydrierten Ergotalkaloiden nicht ausgeschlossen werden. Eine gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel soll somit vorsichtshalber vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4)

Antivirale Wirkstoffe

Es liegen keine ausreichenden Daten zu Wechselwirkungen mit antiviralen Wirkstoffen vor, um Dosisanpassungen zu empfehlen. Die folgenden Wirkstoffe wurden untersucht:

- Zidovudin

Einzeldosen von 1000 mg Azithromycin und Mehrfachdosen von 1200 oder 600 mg Azithromycin hatten kaum 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 mononukleären Zellen des peripheren Blutes. Die klinische Bedeutung dieses Ergebnisses ist unklar; es könnte jedoch für den Patienten von Nutzen sein.

- Didanosin

Im Vergleich mit Placebo schienen Tagesdosen von 1200 mg Azithromycin und Didanosin (400 mg/Tag) bei sechs HIV-positiven Probanden keine Wirkung auf die *Steady-State*-Pharmakokinetik von Didanosin zu haben.

Rifabutin

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

Eine Neutropenie wurde bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig mit Azithromycin und Rifabutin behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Digoxin und Colchicin (P-Glykoprotein-Substrate)

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Makrolid-Antibiotika, einschließlich Azithromycin, und P-Glykoprotein-Substraten wie Digoxin und Colchicin wurde über erhöhte Plasmaspiegel des P-Glykoprotein-Substrats berichtet. Wenn Azithromycin und P-Glykoprotein-Substrate wie Digoxin und Colchicin gleichzeitig verabreicht werden, soll die Möglichkeit erhöhter Konzentrationen des Substrats berücksichtigt werden. Es ist notwendig, während und nach Absetzen der Behandlung mit Azithromycin klinische Kontrollen durchzuführen und möglicherweise Serum-Digoxin-Spiegel zu erheben.

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. Für die folgenden Wirkstoffe, die über Cytochrom-P450 metabolisiert werden, wurden in klinischen Studien keine bedeutsamen Wechselwirkungen mit Azithromycin nachgewiesen: Atorvastatin, Carbamazepin, Efavirenz, Fluconazol, Indinavir, Methylprednisolon, Midazolam, Sildenafil, Triazolam, Trimethoprim/Sulfamethoxazol.

Bei einer gleichzeitigen Anwendung dieser Wirkstoffe mit Azithromycin ist dennoch Vorsicht geboten.

Atorvastatin

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

Theophyllin

Weder pharmakokinetische noch klinische Untersuchungen zu Azithromycin ergaben Hinweise auf Wechselwirkungen mit Theophyllin. Da jedoch Wechselwirkungen zwischen Theophyllin und einigen anderen Makroliden berichtet wurden, sind Patienten auch bei einer gleichzeitigen Anwendung von Azithromycin und Theophyllin-Derivaten auf typische Anzeichen für erhöhte Theophyllin-Spiegel zu beobachten.

Antikoagulanzen

In pharmakokinetischen Studien mit gesunden Probanden hatte Azithromycin keinen Einfluss auf die gerinnungshemmende Wirkung einer 15-mg-Einzeldosis Warfarin. Es liegen jedoch Berichte über eine erhöhte Antikoagulation nach gleichzeitiger Gabe von Azithromycin mit oralen Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ vor. Obwohl ein Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen wurde, soll auf die Häufigkeit der Prothrombinzeit-Kontrollen geachtet werden.

Ciclosporin

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

Terfenadin

In pharmakokinetischen Untersuchungen ergaben sich keinerlei Hinweise auf eine Interaktion 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. Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Azithromycin und Terfenadin ist Vorsicht geboten.

Andere Antibiotika

Auf eine mögliche Parallelresistenz zwischen Azithromycin und Makrolid-Antibiotika (wie z. B. Erythromycin) sowie Lincomycin und Clindamycin ist zu achten. Eine gleichzeitige Gabe von mehreren Präparaten aus dieser Substanzgruppe ist deshalb nicht empfehlenswert.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Azithromycin soll nicht zusammen mit anderen Wirkstoffen angewendet werden, die das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4).

Nelfinavir

Nach gleichzeitiger Gabe von 1200 mg Azithromycin und Nelfinavir im *Steady-State* (3-mal täglich 750 mg) kam es zu einer Zunahme der Azithromycin-Konzentration. Es wurden keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen beobachtet. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

In Fertilitätsstudien an Ratten wurden nach Verabreichung von Azithromycin verringerte Trächtigkeitsraten festgestellt. Die Bedeutung dieser Erkenntnis für den Menschen ist nicht bekannt.

Schwangerschaft

Umfassende Daten zur Exposition schwangerer Frauen (mehr als 1000 Schwangerschaften) zeigen keinen Hinweis auf Fehlbildungen oder toxische Auswirkungen auf Feten/Neugeborene durch Azithromycin. Die meisten dieser Daten wurden wahrscheinlich nach peroraler Anwendung des Wirkstoffs erhoben. Es ist somit nicht bekannt, wie repräsentativ diese Daten für die intravenöse Anwendung sind. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität haben gezeigt, dass Azithromycin über die Plazenta den Fötus erreicht, jedoch wurden keine teratogenen Effekte beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Schwangeren wird Azithromycin Dr. Friedrich Eberth nur bei eindeutiger Indikationsstellung empfohlen, da eine abschließende Beurteilung der Sicherheit dieser Therapie zurzeit noch nicht möglich ist.

Stillzeit

Azithromycin geht in die Muttermilch über. Da nicht untersucht ist, ob Azithromycin schädliche Auswirkungen auf den gestillten Säugling hat, wird Azithromycin Dr. Friedrich Eberth in der Stillzeit nicht empfohlen. Unter anderem kann es beim gestillten Säugling zu einer Sensibilisierung sowie zu einer Irritation der Darmflora und einer Sprosspilzbesiedlung kommen. Es wird empfohlen, während der Behandlung und zwei Tage nach Abschluss der Behandlung die Milch abzupumpen und zu verwerfen. Danach kann das Stillen wieder aufgenommen werden.

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

Aus der vorliegenden Evidenz ergeben sich keine Hinweise auf eine allgemeine Beeinträchtigung des Konzentrations- oder Reaktionsvermögens durch Azithromycin. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) kann jedoch ggf. das Reaktionsvermögen verändert und die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$),
- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
- Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),
- Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$),
- Sehr selten ($< 1/10.000$),
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die während einer intravenösen und anschließenden peroralen Anwendung von Azithromycin zur Behandlung einer ambulant erworbenen Pneumonie am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Diarrhoe/lockerer Stuhlgang, Übelkeit, Abdominalschmerz und Erbrechen. Während der intravenösen Anwendung von Azithromycin wurde über Entzündungen und Schmerzen an der Infusionsstelle berichtet.

Die während einer intravenösen und anschließenden peroralen Anwendung von Azithromycin zur Behandlung von Beckenentzündungen (PID) am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Appetitverlust, Ausschlag, Pruritus und Vaginalinfektionen.

In Studien mit gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin und Metronidazol wurden Nebenwirkungen wie Übelkeit, Abdominalschmerz, Erbrechen, Reaktionen an der Infusionsstelle, Stomatitis, Schwindelgefühl und Dyspnoe mit relativ höherer Häufigkeit berichtet.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die aufgrund der Erfahrungen in klinischen Studien und im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit Azithromycin stehen

Systemorganklasse	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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidose, Vaginalinfektion, Pneumonie, Pilzinfektion, bakterielle Infektion, Pharyngitis, Gastroenteritis, Atemerkkrankung, Rhinitis, orale Candidose			Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie			Thrombozytopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktion			Schwere (in manchen Fällen lebensbedrohliche) anaphylaktische Reaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie			

Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität, Schlaflosigkeit	Agitiertheit		Aggression, Angst, Delirium, Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz	Schwindel, Somnolenz, Geschmacksstörung, Parästhesie			Synkope, Konvulsion, Hypoästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Anosmie/Ageusie, Parosmie, Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Sehverschlechterung			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Erkrankungen des Ohrs, Vertigo			Hörstörung, einschließlich Taubheit und/oder Tinnitus
Herzkrankungen			Palpitationen			Torsades de pointes (siehe Abschnitt 4.4), Arrhythmie (siehe Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikulärer Tachykardie, QT-Intervall-Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen			Hitzewallungen			Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums			Dyspnoe, Epistaxis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Erbrechen, Abdominalschmerz, Übelkeit	Verstopfung, Flatulenz, Dyspepsie, Gastritis, Dysphagie, Bauch aufgetrieben, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Mundulzeration, Hypersalivation, lockerer Stuhlgang			Pankreatitis, Zungenverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen				Anomale Leberfunktion, Ikterus, Cholestase		Leberversagen (selten mit Todesfolge), Hepatitis, Lebernekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Dermatitis, trockene Haut, Hyperhidrosis	Photosensitivität, akut generalisierendes pustulöses Exanthem (AGEP)	Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)§	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Osteoarthritis, Myalgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen			Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie, Nierenschmerz			Interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Metrorrhagie, Hodenerkrankung			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Ödem, Asthenie, Unwohlsein, Ermüdung, Gesichtsoedem, Brustkorbschmerz, Fieber, Schmerz, peripheres Ödem			
Untersuchungen		Lymphozytenzahl erniedrigt, Eosinophilenzahl erhöht, Bikarbonat im Blut erniedrigt, erhöhte Anzahl basophiler Granulozyten, Monozyten, und neutrophiler Granulozyten	Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Bilirubin, Harnstoff und Kreatinin im Blut erhöht, Kalium im Blut anomal, alkalische Phosphatase, Chlorid und Glucose im Blut erhöht, Thrombozytenzahl erhöht, Hämatokrit erniedrigt, Bicarbonat erhöht, Natrium anomal			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Komplikationen nach dem Eingriff			

§ Nebenwirkungshäufigkeit abgeschätzt mittels „Dreierregel“

Tabelle 2: Nebenwirkungen, die sich möglicherweise oder sehr wahrscheinlich aus der Prophylaxe oder Behandlung einer *Mycobacterium-avium*-Infektion ergeben. Die Daten stammen aus klinischen Studien bzw. Erhebungen nach Markteinführung.

Diese Nebenwirkungen unterscheiden sich entweder in ihrer Art oder Häufigkeit von den Nebenwirkungen, die für ein sofort freisetzendes Arzneimittel bzw. ein Retardarzneimittel berichtet werden.

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$),	Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Parästhesie, Geschmacksstörung	Hypoästhesie
Augenerkrankungen		Sehverschlechterung	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Taubheit	Hypoakusis, Tinnitus
Herzerkrankungen			Palpitationen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Abdominalschmerz, Übelkeit, Flatulenz, abdominale Beschwerden, lockerer Stuhlgang		
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Pruritus	Stevens-Johnson-Syndrom, Lichtempfindlichkeitsreaktion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung	Asthenie, Unwohlsein

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

4.9 Überdosierung

Die in oberhalb der empfohlenen Dosierungen beobachteten Nebenwirkungen entsprachen denen nach normaler Dosierung.

Symptome

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

Behandlung

Bei Überdosierung sind bei Bedarf allgemein symptomatische und unterstützende Maßnahmen angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Makrolide.

ATC-Code: J01FA10

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Azithromycin beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Hieraus resultiert zumeist eine 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), Linkosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (SB) kommt (sog. MLSB-Phänotyp).
- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

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

Grenzwerte

Die Testung von Azithromycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

Tabelle 3: EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)-Grenzwerte

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

¹⁾ Erythromycin kann als Testsubstanz zum Nachweis der Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin verwendet werden.

²⁾ Grenzwerte beziehen sich auf eine Einzelgabe von 2 g in Monotherapie.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

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 erforderlich. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Azithromycin infrage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber

Azithromycin anzustreben.

Tabelle 4: Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2017).

<p><u>Üblicherweise empfindliche Spezies</u></p> <p><i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i> <i>Mycobacterium avium</i>¹ <i>Streptococcus pyogenes</i></p> <p><i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i> <i>Haemophilus influenza</i>² <i>Legionella pneumophila</i>¹ <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i></p> <p><i>Andere Mikroorganismen</i> <i>Chlamydia trachomatis</i>¹ <i>Chlamydophila pneumoniae</i>¹ <i>Mycoplasma pneumoniae</i>¹</p>
<p><u>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</u></p> <p><i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel) <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)³ <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus hominis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>⁴</p>
<p><u>Von Natur aus resistente Spezies</u></p> <p><i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>

¹ Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

² Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

³ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

⁴ Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter 10 %.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach peroraler Gabe werden die Plasmaspitzenpiegel nach 2 bis 3 Stunden erreicht, die terminale Halbwertszeit entspricht weitgehend der Eliminationshalbwertszeit aus den Geweben von 2 bis 4 Tagen. Bei älteren Patienten (> 65 Jahre) wurden nach 5-tägiger Therapie geringfügig höhere AUC-Werte gemessen als bei Personen unter 40 Jahren. Die klinische Bedeutung erscheint so gering, dass

eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist.

In tierexperimentellen Studien wurden hohe Azithromycin-Konzentrationen in Phagozyten beobachtet, wobei in experimentellen Untersuchungen während aktiver Phagozytose höhere Konzentrationen freigesetzt wurden als bei nicht stimulierten Phagozyten. Dies führte im Tiermodell zu hohen Azithromycin-Konzentrationen am Ort der Infektion.

Nicht-Linearität

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

Verteilung

Azithromycin erreicht im Gewebe bis zu 50-fach höhere Spiegel als im Plasma, ein deutlicher Hinweis auf eine hohe Gewebeaffinität. In Zielgeweben wie Lungen, Tonsillen und Prostata werden nach einer einzigen 500-mg-Dosis Konzentrationen über der MHK_{90} der zu erwartenden Erreger erzielt.

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.

Elimination

In einer Mehrfachdosis-Studie mit 12 Probanden, die eine tägliche 1-stündige 500-mg-Azithromycin-Infusion (Konzentration: 1 mg/ml) über 5 Tage erhielten, betrug die über 24 h im Urin ausgeschiedene Menge etwa 11 % nach der 1. Dosis und 14 % nach der 5. Dosis. Diese Werte sind höher als die berichteten jeweiligen Werte nach oraler Azithromycin-Gabe (6 % unverändert im Urin ausgeschiedene Menge). Ungefähr 12 % einer i. v. verabreichten Dosis werden innerhalb von 3 Tagen unverändert ausgeschieden, der größte Teil während der ersten 24 Stunden. Nach oraler Gabe wird Azithromycin hauptsächlich unverändert über die Galle ausgeschieden.

In der Galle wurden sehr hohe Konzentrationen von unverändertem Azithromycin nachgewiesen sowie 10 Metaboliten, die aus der N- und O-Demethylierung, der Hydroxylierung der Desosamin- und Aglykon-Ringe und der Spaltung des Cladinose-Konjugats resultieren. Entsprechende Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Metaboliten für die antimikrobielle Aktivität von Azithromycin bedeutungslos sind.

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, betrug die mittleren C_{max} - und AUC_{24} -Werte $1,14 \pm 0,14$ µg/ml bzw. $8,03 \pm 0,86$ µg × h/ml.

Nierenfunktionsstörung

Bei niereninsuffizienten Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von 10 bis 80 ml/min war die Pharmakokinetik nach einmaliger oraler Gabe von 1 g Azithromycin unverändert. Bei einer glomerulären Filtrationsrate < 10 ml/min ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede gegenüber nierengesunden Patienten in AUC_{0-120} ($8,8$ µg × h/ml vs. $11,7$ µg × h/ml), C_{max} ($1,0$ µg/ml vs. $1,6$ µg/ml) und CLr ($2,3$ ml/min/kg vs. $0,2$ ml/min/kg).

Leberfunktionsstörung

Es gibt keine Anhaltspunkte für eine veränderte Serumpharmakokinetik von Azithromycin bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) bis mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung verglichen mit Patienten mit normaler Leberfunktion. Bei diesen Patienten

scheint die Azithromycin-Clearance im Urin erhöht, dies eventuell als Kompensation der verminderten hepatischen Ausscheidung.

Bioverfügbarkeit

Azithromycin wird nach oraler Verabreichung im ganzen Körper verteilt, die mittlere Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 37 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Phospholipidose (intrazelluläre Phospholipidansammlung) wurde in verschiedenen Geweben (z. B. Auge, Spinalganglien, Leber, Gallenblase, Niere, Milz und/oder Pankreas) bei Mäusen, Ratten und Hunden nach Verabreichung hoher Azithromycin-Dosen 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 dieser Befunde für die klinische Situation 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 Peri- und Postnatalstudien 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

Citronensäure, Natriumhydroxid und Stickstoff.

6.2 Inkompatibilitäten

Obwohl keine bestimmten Inkompatibilitäten bekannt sind, soll Azithromycin Dr. Friedrich Eberth außer den in Abschnitt 4.2 genannten kompatiblen Infusionslösungen keine anderen intravenös verabreichten Wirkstoffe, Zusatzstoffe oder Arzneimittel hinzugefügt oder gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die Azithromycin-Lösung (Konzentrat) ist nach Rekonstitution gemäß Anweisung bei einer Lagerung unter 30 °C 24 Stunden und bei einer Lagerung im Kühlschrank (+2 °C – +8 °C) 7 Tage lang chemisch und physikalisch stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt jedoch sofort zu verwenden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortlichkeit des Benutzers und würden normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2–8 °C betragen, sofern die Rekonstitution/Verdünnung nicht unter kontrollierten und geprüften aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißliches Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas mit Gummistopfen und Aluminiumdeckel.

Azithromycin Dr. Friedrich Eberth ist erhältlich in Packungen mit 1 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Deutschland
Tel.: +49 9628 92 37 67-0
Fax: +49 9628 92 37 67-99
info@eberth.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 138515

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.10.2018

10. STAND DER INFORMATION

März 2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.