ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azithromycin 1A Pharma 500 mg – Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 500 mg Azithromycin (als Dihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 6,16 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße bis cremeweiße, längliche Filmtablette mit ca. 18,7 mm Länge, 8,7 mm Breite und 6,45 mm Dicke, tiefe Bruchlinie auf einer Seite und Bruchlinie auf der anderen.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Azithromycin 1A Pharma kann für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet werden, wenn diese durch Azithromycin-empfindliche Mikroorganismen verursacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- akute bakterielle Sinusitis (entsprechend diagnostiziert)
- akute bakterielle Otitis media (entsprechend diagnostiziert)
- Pharyngitis, Tonsillitis
- akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (entsprechend diagnostiziert)
- leichte bis mittelschwere, ambulant erworbene Pneumonie
- Infektionen der Haut und Weichteilgewebe
- unkomplizierte Urethritis und Zervizitis, verursacht durch *Chlamydia trachomatis* oder *Neisseria gonorrhoeae* (nicht-multiresistente Stämme)

Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung antibakteriell wirksamer Substanzen sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Azithromycin unterscheidet sich durch seine hohe Gewebeaffinität von anderen Antibiotika. Die Gewebekonzentration übersteigt den Serumspiegel um bis zum 50-Fachen und die Halbwertszeit im Gewebe rangiert zwischen 2 und 4 Tagen. Aus diesen Gründen besteht ein Unterschied im Dosierungsschema von Azithromycin 1A Pharma Filmtabletten gegenüber anderen antimikrobiellen Substanzen.

Dosierung

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

Empfindliche *Neisseria gonorrhoeae:* Die empfohlene Dosis beträgt 1000 mg oder 2000 mg Azithromycin kombiniert mit 250 mg oder 500 mg Ceftriaxon in Übereinstimmung mit den lokalen Therapieleitlinien. Bei Patienten mit einer Penicillin- und/oder Cephalosporinallergie sind die offiziellen Therapieleitlinien konsultieren.

Bei allen anderen Anwendungsgebieten beträgt die Dosis 1500 mg, wobei an 3 Tagen hintereinander 500 mg pro Tag eingenommen werden. Alternativ kann dieselbe Gesamtdosis (1500 mg) auch über 5 Tage verteilt eingenommen werden, wobei am ersten Tag 500 mg und am zweiten bis fünften Tag jeweils 250 mg eingenommen werden.

Bei der Behandlung von Pneumonien ist die Wirksamkeit von Azithromycin bei Anwendung des 5-Tage-Therapieschemas ausreichend belegt. In den meisten Fällen erscheint auch die Anwendung des 3-Tage-Therapieschemas ausreichend.

Ältere Patienten
Für ältere Patienten kann die selbe Dosierung wie für Erwachsene angewendet werden. Da es bei älteren Patienten verstärkt zu Proarrhythmien kommen kann, ist aufgrund des Risikos einer sich entwickelnden kardialen Arrhythmie und Torsades de pointes, erhöhte Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Azithromycin 1A Pharma Tabletten sind nur an Kinder mit einem Körpergewicht über 45 kg zu verabreichen, bei denen die normale Dosis wie bei Erwachsenen angewendet werden sollte. Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 45 kg können andere Darreichungsformen von Azithromycin, z.B. Suspensionen, angewendet werden.

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

Leberfunktionsstörung: Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Azithromycin 1A Pharma ist als tägliche Einzeldosis einzunehmen. Die Filmtabletten können zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Filmtabletten werden im Ganzen mit Flüssigkeit eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit
Wie für Erythromycin und andere Makrolide wurden seltene schwerwiegende allergische Reaktionen, einschließlich Angioödem und Anaphylaxie (selten mit Todesfolge), dermatologische Reaktionen einschließlich akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom(SJS), toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN, selten mit Todesfolge) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), berichtet. Einige dieser Reaktionen unter Azithromycin führten zu rezidivierenden Symptomen und erforderten eine längerfristige Beobachtung und Behandlung.

Bei Auftreten einer allergischen Reaktion sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Mediziner sollten sich bewusst sein, dass es bei Absetzen der symptomatischen Behandlung zu einem Wiederauftreten der allergischen Symptomatik kommen kann.

Lebertoxizität
Da Azithromycin hauptsächlich über die Leber ausgeschieden wird, sollte Azithromycin nur mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit signifikanter Lebererkrankung angewendet werden. Es wurde von Fällen von schwerer Hepatitis bis hin zu lebensbedrohlichem Leberversagen im Zusammenhang mit Azithromycin berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
Einige Patienten hatten möglicherweise bereits vorher vorhandene Lebererkrankungen oder nahmen andere hepatotoxische Arzneimittel ein.

In Fällen in denen Anzeichen und Symptome einer Leberfunktionsstörung auftreten, wie eine schnell verlaufende Asthenie mit Gelbsucht, Dunkelfärbung des Urins, verstärkte Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie sollten sofort Leberfunktionstests und Untersuchungen der Leber durchgeführt werden. Beim Auftreten von Leberfunktionsstörungen sollte die Einnahme von Azithromycin beendet werden.

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

Infantile hypertrophische Pylorusstenose (IHPS)
Nach Anwendung von Azithromycin bei Neugeborenen (Behandlung in den ersten 42 Tagen nach der Geburt) wurden Fälle von kindlicher hypertrophischer Pylorusstenose (IHPS) berichtet. Die Eltern und das Pflegepersonal müssen angewiesen werden, den Arzt zu informieren, wenn es zu Erbrechen oder Irritationen beim Füttern kommt.

Pseudomembranöse Kolitis
Nach Anwendung von Makrolid-Antibiotika wurde über Fälle von pseudomembranöser Kolitis berichtet. Daher ist bei Patienten, bei denen nach Beginn oder bis ungefähr 3 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Azithromycin Durchfall auftritt, an diese Diagnose zu denken. Bei einer durch Azithromycin Filmtabletten induzierten pseudomembranösen Kolitis sind Antiperistaltika kontraindiziert.

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

Kreuzresistenz
Aufgrund der bestehenden Kreuzresistenz mit Erythromycin-resistenten grampositiven Stämmen und den meisten Stämmen Methicillin-resistenter Staphylokokken wird die Verwendung von Azithromycin nicht empfohlen. Es ist die regionale Resistenzsituation gegenüber Azithromycin zu berücksichtigen.

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

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

Kardiovaskuläre Vorkommnisse
Unter der Behandlung mit Makroliden, einschließlich Azithromycin, wurde eine Verlängerung der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls beobachtet, die ein Risiko für die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und einer Torsade de pointes darstellen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit bestehenden Proarrhythmien (besonders Frauen und ältere Patienten) sollte Azithromycin mit Vorsicht angewendet werden, da in folgenden Fällen das Risiko für die Entstehung ventrikulärer Arrhythmien (einschließlich Torsades de pointes) erhöht sein kann, was wiederum zu einem Herzstillstand führen kann:
- bei Patienten mit kongenitaler oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung
- zusammen mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie z.B. Antiarrhythmika der Klasse IA (Quinidin und Procainamid) und Klasse III (Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Hydroxychloroquin, Cisaprid und Terfenadin (siehe Abschnitt 4.5); antipsychotischen Arzneimitteln wie Pimozid; Antidepressiva wie Citalopram; und Fluorochinolone wie Moxifloxacin und Levofloxacin
- bei Patienten mit einer Elektrolytstörung, insbesondere mit Hypokaliämie und Hypomagnesiämie
- bei Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie, Herzrhythmusstörungen oder schwerer Herzinsuffizienz

Epidemiologische Studien, die das Risiko von kardiovaskulären Nebenwirkungen durch Makrolide untersucht haben, zeigten sich äußerst variabel. In Beobachtungsstudien konnte ein seltenes, kurzfristiges Risiko von Arrhythmien, Myokardinfarkten und Herz-Kreislauf-Mortalität durch Makrolide wie Azithromycin beobachtet werden.
Die Ergebnisse dieser Studien sollten jedoch mit den Behandlungserfolgen von Azithromycin gut abgewogen werden.

Myasthenia gravis
Es wurde von einer Verschlechterung der Symptome einer Myasthenia gravis sowie der Entstehung eines Myasthenie-Syndroms bei Patienten, die eine Azithromycin-Therapie erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit für die Prävention oder Behandlung eines Mycobakterium Avium-Komplex (MAC) bei Kindern wurde nicht untersucht.

Langzeitbehandlung
Es liegen keine Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Azithromycin bei den zuvor genannten Indikationen vor. Bei schnell wiederkehrenden Infektionen sollte eine Behandlung mit anderen Antibiotika in Betracht gezogen werden.

Vor der Verordnung von Azithromycin ist Folgendes zu beachten:

Schwere Infektionen
Azithromycin Filmtabletten sind nicht zur Behandlung schwerer Infektionen geeignet, bei denen schnell eine hohe Blutkonzentration des Antibiotikums erreicht werden muss.

Azithromycin ist in Regionen mit einer Prävalenz resistenter Isolate von 10% oder höher nicht das Mittel der ersten Wahl zur empirischen Behandlung von Infektionen (siehe Abschnitt 5.1).

In Regionen mit hoher Inzidenz einer Erythromycin-A-Resistenz muss unbedingt die Entwicklung des Empfindlichkeitsspektrums gegen Azithromycin und andere Antibiotika beachtet werden.

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

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

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

Akute Otitis media
Azithromycin ist häufig nicht das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung einer akuten Otitis media.

Infektionen der Haut und der Weichteilgewebe
Der häufigste Auslöser einer Infektion der Weichteilgewebe, *Staphylococcus aureus,* ist häufig resistent gegen Azithromycin. Aus diesem Grund sollte eine Untersuchung auf Empfindlichkeit eine Voraussetzung für die Behandlung mit Azithromycin sein.

Infizierte Brandwunden
Azithromycin ist nicht zur Behandlung infizierter Brandwunden angezeigt.

Sexuell übertragbare Krankheiten
Bei sexuell übertragbaren Krankheiten ist eine Begleitinfektion durch *T. pallidum* auszuschließen.

Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen
Azithromycin sollte bei Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden.

Superinfektion
Wie bei allen Antibiotika wird empfohlen, auf Zeichen einer Superinfektion mit nicht-empfindlichen Erregern, einschließlich Pilzen, zu achten. Eine Superinfektion kann eine Unterbrechung der Behandlung mit Azithromycin und die Einleitung adäquater Maßnahmen erforderlich machen.

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

Azithromycin 1A Pharma enthält Lactose und Natrium
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Azithromycin

Antazida bzw. Magensäuresekretionshemmer
In einer pharmakokinetischen Studie zur Auswirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Antazida und Azithromycin wurde kein Effekt auf die Gesamtbioverfügbarkeit festgestellt, obwohl die maximalen Serumspiegel von Azithromycin um ungefähr 24% niedriger waren. Bei Patienten, die beides, Azithromycin und Antazida erhalten, sollten diese Arzneimittel nicht gleichzeitig eingenommen werden, sie sollten daher in einem zeitlichen Abstand von ca. 2 oder 3 Stunden eingenommen werden.
Die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin Granulat für orale Suspension mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit einer 20 ml Einzeldosis Co-Magaldrox (Aluminiumhydroxid und Magnesiumhydroxid) hatte keinen Einfluss auf das Ausmaß der Azithromycin-Resorption.

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

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

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

Rifabutin
Die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin und Rifabutin hatte keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen der beiden Wirkstoffe.
Bei gleichzeitiger Behandlung mit Azithromycin und Rifabutin wurde bei Probanden eine Neutropenie beobachtet. Während das Auftreten einer Neutropenie bei Anwendung von Rifabutin bekannt ist, ist ein Kausalzusammenhang bei der Kombination mit Azithromycin nicht belegt (siehe Abschnitt 4.8).

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

Auswirkungen von Azithromycin auf andere Arzneimittel

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

Digoxin und Colchicine (P-gp Substrate)
Die gleichzeitige Verabreichung von Makrolid-antibiotike, einschließlich Azithromycin, mit P-Glykoprotein-Substraten wie Digoxin oder Colchicine, führte Berichten zufolge zu erhöhten

Serum-Spiegeln des P-Glykoprotein-Substrats. Wenn Azithromycin und P-gp-Substrate wie Digoxin gleichzeitig verabreicht werden, sollte daher die Möglichkeit erhöhter Serumkonzentrationen des Substrats in Betracht gezogen werden.
Während der Behandlung mit Azithromycin und nach Absetzen der Behandlung ist eine klinische Überwachung, möglicherweise mit einer Überwachung der Serumspiegel, erforderlich.

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

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

Theophyllin
Pharmakokinetische Studien bei gesunden Probanden ließen keine Wechselwirkungen zwischen Azithromycin und Theophyllin bei gleichzeitiger Anwendung beider Substanzen erkennen. Da Wechselwirkungen zwischen anderen Makroliden und Theophyllin angegeben wurden, ist auf Anzeichen für erhöhte Theophyllin-Spiegel zu achten.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol
Die Verabreichung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (160 mg/800 mg) für 7 Tage zusammen mit Azithromycin 1200 mg am Tag 7 hatte keinen signifikanten Effekt auf die Maximalkonzentrationen, die Gesamtexposition oder die Urinausscheidung von Trimethoprim oder Sulfamethoxazol. Die Azithromycin-Serumkonzentrationen waren mit denen in anderen Studien vergleichbar.

Virostatika
Zu Wechselwirkungen mit antiviral wirksamen Arzneimitteln liegen keine ausreichenden Daten vor, um Dosisanpassungen empfehlen zu können. Folgende Substanzen wurden untersucht:

– *Zidovudin*
Die Einzelgabe von 1000 mg Azithromycin und die wiederholte Gabe von 600 mg oder 1200 mg Azithromycin hatten keinen Effekt auf die Plasmapharmakokinetik oder die renale Ausscheidung von Zidovudin oder dessen Glucuronidmetaboliten. Jedoch erhöhte die Verabreichung von Azithromycin in peripheren mononukleären Blutzellen die Konzentrationen von phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch aktiven Metaboliten. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist unklar, könnte aber für die Patienten günstig sein.

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

– *Efavirenz*

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

– *Indinavir*
Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Indinavir bei Gabe von dreimal täglich 800 mg für 5 Tage.

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

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

Atorvastatin
Die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin (10 mg pro Tag) und Azithromycin (500 mg pro Tag) hatte keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Atorvastatin (basierend auf einer Untersuchung der HMG CoA-Reduktase Inhibitoren).
Dennoch gibt es Berichte nach Markteinführung über Fälle einer Rhabdomyolyse bei Patienten, die Azithromycin gemeinsam mit Statinen erhielten.

Carbamazepin
In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie bei gesunden Probanden wurde kein signifikanter Effekt auf die Plasmaspiegel von Carbamazepin oder seinem aktiven Metaboliten festgestellt.

Cisaprid
Cisaprid wird in der Leber durch das Enzym CYP 3A4 metabolisiert. Da Makrolide dieses Enzym hemmen, kann die gleichzeitige Verabreichung von Cisaprid eine Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikuläre Arrhythmien und eine Torsade de pointes hervorrufen.

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

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

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

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

Triazolam

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

Andere Antibiotika
Auf eine mögliche Kreuzresistenz zwischen Azithromycin und Makrolid-Antibiotika (wie z. B. Erythromycin) sowie Lincomycin und Clindamycin ist zu achten. Die gleichzeitige Gabe mehrerer Arzneimittel aus derselben Stoffgruppe wird nicht empfohlen.

Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern
Azithromycin ist bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern und Herzrhythmusstörungen auslösen können, mit Vorsicht anzuwenden, z. B. Hydroxychloroquin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität haben eine Plazentagängigkeit gezeigt, aber es wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).
Es existieren weitreichende Erfahrungen aus Beobachtungsstudien, die in mehreren Ländern zur Exposition gegenüber Azithromycin während der Schwangerschaft durchgeführt wurden, verglichen mit keiner antibiotischen Anwendung oder der Anwendung eines anderen Antibiotikums im gleichen Zeitraum. Während die meisten Studien keinen Zusammenhang mit nachteiligen fetalen Effekten wie schweren angeborenen Fehlbildungen oder kardiovaskulären Fehlbildungen nahelegen, gibt es begrenzte epidemiologische Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten nach Azithromycin-Exposition in der Frühschwangerschaft.
Daher soll Azithromycin während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies klinisch erforderlich ist und der erwartete Nutzen der Behandlung die gering erhöhten Risiken, die möglicherweise bestehen, überwiegt.

Stillzeit
Limitierte veröffentlichte Daten zeigen, dass Azithromycin in die Muttermilch übergeht, wobei die geschätzte höchste Mediandosis 0,1 bis 0,7 mg/kg/Tag beträgt. Schwerwiegende Nebenwirkungen auf den gestillten Säugling wurden nicht beobachtet. Es muss entschieden werden, ob das Stillen unterbrochen werden soll oder ob die Azithromycin-Therapie ab- oder unterbrochen werden soll. In diesem Zusammenhang sollen sowohl die Vorteile des Stillens für das Kind als auch die therapeutischen Vorteile für die Frau berücksichtigt werden. Unter anderem können beim gestillten Säugling Diarrhoe, Pilzinfektionen der Schleimhaut sowie eine Sensibilisierung auftreten.

Fertilität
In an Ratten durchgeführten Fertilitätsstudien wurden nach der Verabreichung von Azithromycin eine verminderte Schwangerschaftsrate festgestellt. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

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

Es gibt keine Hinweise, dass Azithromycin Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Bestimmte Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8), über die mit Azithromycin berichtet wurde, können jedoch die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit einiger Patienten bei der Durchführung dieser Aktivitäten beeinträchtigen (z. B. Fahren oder Bedienen von Maschinen).

4.8 Nebenwirkungen

In der unten angeführten Tabelle sind die Nebenwirkungen aus der klinischen Erfahrung und nach Markteinführung nach den Systemorganklassen und Häufigkeiten aufgelistet.
Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeführt.

Ungefähr 13% der Patienten in klinischen Studien berichteten von unerwünschten Ereignissen, bei denen Magen-Darm-Erkrankungen am häufigsten auftraten.

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

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Candidiasis, Vaginalinfektion, Pneumonie, Pilzinfektion, bakterielle Infektion, Pharyngitis, Gastroenteritis, Störungen der Atmung, orale Candidasis
	Nicht bekannt	Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie
	Nicht bekannt	Thrombozytopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Angioödeme, Hypersensibilität
	Nicht bekannt	Schwere (zum Teil lebensbedrohliche) anaphylaktische Reaktion, z.B. anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Nervosität, Insomnia
	Selten	Agitiertheit, Depersonalisierung
	Nicht bekannt	Aggression, Angstgefühl, Delirium, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Benommenheit, Schläfrigkeit, Dysgeusie, Parästhesien
	Nicht bekannt	Synkope, Konvulsionen, Hypoästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Störungen des Geruchs- und Geschmacksinns, Parosmie, Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Sehstörungen, verschwommene Sicht
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Hörstörungen, Vertigo
	Nicht bekannt	Schwerhörigkeit bis hin zum Hörverlust und/oder Tinnitus
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen

	Nicht bekannt	Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4), Arrhythmie (siehe Abschnitt 4.4) inklusive ventrikulärer Tachykardie, Elektrokardiogramm QT verlängert (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hitzewallungen
	Nicht bekannt	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Gelegentlich	Dyspnoe, Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe
	Häufig	Erbrechen, Abdominalschmerzen, Nausea
	Gelegentlich	Obstipation, Flatulenzen, Dyspepsie, Gastritis, Dysphagie, aufgeblähtes Abdomen, Mundtrockenheit, Eruktation, Ulzerationen im Mund, erhöhter Speichelfluss, weicher Stuhl
	Nicht bekannt	Pankreatitis, Zungenverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatitis
	Selten	Abnormale Leberfunktion, cholestatischer Ikterus
	Nicht bekannt	Leberversagen (in seltenen Fällen tödlich) (siehe Abschnitt 4.4), fulminante Hepatitis, hepatische Nekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria, Dermatitis, trockene Haut, Hyperhidrosis
	Selten	Photosensitivitätsreaktion, akute generalisierte exanthematischer Pustulose (AGEP), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)*
	Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Osteoarthritis, Myalgie, Rückenschmerzen, Genicksschmerzen
	Nicht bekannt	Arthalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Dysurie, Nierenschmerzen
	Nicht bekannt	Akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Metrorrhagie, gestörte testikuläre Funktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Ödeme, Asthenie, Malaise, Müdigkeit, Gesichtsödeme, Brustschmerzen, Pyrexie, Schmerzen, periphere Ödeme

Untersuchungen	Häufig	Verminderte Lymphozytenzahl, erhöhte Zahl an Eosinophilen, verringerte Bikarbonat Werte im Blut, erhöhte Zahl an Basophilen, erhöhte Monocytenzahlen, erhöhte Zahl an Neutrophilen
	Gelegentlich	Aspartat-Aminotransferase erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Blutharnstoff erhöht, Blutkreatinin erhöht, abnormale Blut-Kalium-Werte, alkaline Phosphatase im Blut erhöht, Chlorid erhöht, Glukose erhöht, Blutplättchen erhöht, Hämatokrit erniedrigt, Bikarbonat erhöht, abnormale Natriumwerte
Verletzung und Vergiftung	Gelegentlich	Komplikationen nach der Behandlung

* Häufigkeit geschätzt nach der „3er Regel“

Nebenwirkungen, die möglicherweise im Zusammenhang mit der Prophylaxe und Behandlung einer Erkrankung des *Mycobakterium-Avium*-Komplex stehen, basierend auf der Erfahrung aus klinischen Studien und Überwachung nach Markteinführung. Diese Nebenwirkungen unterscheiden sich entweder in ihrer Art oder Häufigkeit von denen, die im Zusammenhang mit Formulierungen mit sofortiger oder veränderter Wirkstofffreisetzung berichtet wurden:

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Benommenheit, Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysgeusie
	Selten	Hypoaesthesie
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Taubheit
	Selten	Hörstörungen, Tinnitus
Herzerkrankungen	Selten	Palpitationen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Nausea, Flatulenzen Unwohlsein im Bauch, weicher Stuhl
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Rash, Pruritus
	Selten	Steven-Johnson-Syndrom, Photosensitivitätsreaktion
Skelettmuskulatur-, bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fatigue
	Selten	Asthenie, Malaise

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

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

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

Behandlung
Im Falle einer Überdosierung sind die Verabreichung von Aktivkohle und die allgemeine symptomatische Behandlung sowie unterstützende Maßnahmen nach Bedarf angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Allgemeine Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibakterielle Wirkstoffe zur systemischen Anwendung, Makrolide, Azithromycin.
ATC-Code: J01FA10

Wirkmechanismus
Azithromycin gehört zu den Azaliden, einer Unterklasse der Makrolidantibiotika. Durch Bindung an die 50S-Untereinheit der Ribosomen verhindert Azithromycin die Translokation von Peptidketten von einer Seite des Ribosoms auf die andere. Dadurch wird die RNA-abhängige Proteinsynthese empfindlicher Erreger blockiert.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
Der wichtigste PK/PD-Parameter für Azithromycin ist der Quotient AUC/MHK, der am besten mit der Wirksamkeit von Azithromycin korreliert.

Kinder und Jugendliche
Basierend auf Studien durchgeführt mit Kindern, wird die Behandlung von Malaria mit Azithromycin nicht empfohlen, weder als Monotherapie, noch in Kombination mit Chloroquin oder Artemisinin-haltigen Arzneimitteln, da eine Überlegenheit gegenüber Anti-Malaria Medikation zur Behandlung von unkomplizierter Malaria nicht etabliert wurde.

Resistenzmechanismus
Eine Resistenz gegen Azithromycin kann inhärent oder erworben sein. Es gibt drei Hauptmechanismen für eine bakterielle Resistenz: Veränderung der Zielstruktur, Veränderung des Antibiotikatransports und Modifizierung des Antibiotikums.
Eine vollständige Kreuzresistenz besteht zwischen Erythromycin, Azithromycin, anderen Makroliden und Lincosamiden für *Streptococcus pneumoniae*, beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A, *Enterococcus faecalis* und *Staphylococcus aureus*, einschließlich Methicillin-resistentem *S. aureus* (MRSA).

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung
Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Azithromycin festgelegt und sind hier aufgeführt: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Empfindlichkeit
Die Prävalenz einer erworbenen Resistenz kann für einzelne Spezies geographisch und zeitlich variieren. Deshalb sind lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Nötigenfalls sollte der Rat von Experten eingeholt werden, wenn die lokale Prävalenz der Resistenz den Nutzen der Substanz zumindest bei einigen Infektionstypen fraglich erscheinen lässt.
Erreger, bei denen eine Resistenz problematisch sein könnte: Die Prävalenz einer Resistenz liegt in mindestens einem Land der Europäischen Union bei 10 % oder darüber.

Empfindlichkeitstabelle
Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2023).

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Mycobacterium avium ° *Streptococcus pyogenes* ≈
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Legionella pneumophila° *Moraxella catarrhalis* *Neisseria gonorrhoeae*
Andere Mikroorganismen
Chlamydophila pneumoniae ° *Chlamydia trachomatis*° *Mycoplasma pneumonia*°
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem sein können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus (Methicillin-empfindlich) *Streptococcus agalactiae (Methicillin-resistent)*+ *Staphylococcus epidermis* *Staphylococcus haemolyticus* *Staphylococcus hominis* *Streptococcus pneumoniae* Ω
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Escherichia coli *Pseudomonas aeruginosa* *Klebsiella* spp.

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.
Ω Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter < 10 %.
≈ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Gabe werden die Plasmaspitzenspiegel 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 gefunden 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 hoher Azithromycin-Konzentration 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 MHK90 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* (Vss) 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 Cmax 3,63 ± 1,60 µg/ml, die AUC24 betrug 9,60 ± 4,80 µg x h/ml.

Bei Probanden, die eine 3-stündige intravenöse Infusion mit 500 mg Azithromycin in einer Konzentration von 1 mg/ml erhielten, betrugen die mittleren Cmax-, und AUC24-Werte 1,14 ± 0,14 µg/ml bzw. 8,03 ± 0,86 µg x 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 x h/ml vs. 11,7 µg x 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 Applikation im ganzen Körper verteilt, die mittlere Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 37 %. Eine offene, randomisierte Crossover-Studie mit 500 mg Azithromycin, verabreicht als 250-mg-Filmtabletten, bei 36 nüchternen gesunden Männern erbrachte im Vergleich zu den 250-mg-Hartkapseln folgende Ergebnisse:

	250-mg-Filmtabletten	**250-mg-Hartkapseln**
Maximale Plasma- konzentration (C_{max}) (µg/ml), [CV]	0,51 [41,0 %] 0,48* [48,6 %]	0,48 [39,7 %] 0,45* [50,0 %]
Zeitpunkt der maximalen Plasma-konzentration (t_{max}) (h), [CV]	2,2 [40,3 %]	2,1 [37,0 %]
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-72}) (µg x h/ml), [CV]	4,26 [27,8 %] 4,12* [18,4 %]	4,06 [29,5 %] 3,91* [21,7 %]

* logarithmischer Durchschnitt

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien mit hohen Dosierungen verursachte Azithromycin bei Wirkstoffkonzentrationen, die 40-fach über den in der klinischen Praxis erwarteten liegen, eine reversible Phospholipidose, im Allgemeinen ohne erkennbare toxikologische Folgewirkungen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass dies für die normale Anwendung von Azithromycin beim Menschen von Bedeutung ist.

Kanzerogenes Potential
Langzeitstudien an Tieren zur Beurteilung des kanzerogenen Potentials wurden nicht durchgeführt.

Mutagenes Potential
Azithromycin zeigte in Standardlabortests kein mutagenes Potential: Maus-Lymphom-Test, klastogener humaner Lymphozyten-Test und klastogener Maus-Knochenmark-Test.

Reproduktionstoxizität
In Tierstudien zur Embryotoxizität bei Mäusen und Ratten wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Bei Ratten führte Azithromycin in Dosierungen von 100 und 200 mg/kg Körpergewicht/Tag zu leichten Verzögerungen der Ossifikation bei den Feten und der Gewichtszunahme bei den Muttertieren. In peri-/postnatalen Studien bei Ratten wurden nach Behandlung mit 50 mg/kg/Tag Azithromycin und mehr leichte Entwicklungsverzögerungen festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei

Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat

Filmüberzug:
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Lactose-Monohydrat
Macrogol 4000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern in einem Umkarton verpackt.
Packungsgrößen: 2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 und 100 Filmtabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-26558

9. DATUM DER ZULASSUNG /VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04.07.2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09.08.2010

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten