



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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach Rekonstitution enthalten 5 ml der Suspension zum Einnehmen 200 mg Azithromycin (als Azithromycin-Dihydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

5 ml der zubereiteten Suspension enthalten 4,01 g Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Weißes oder fast weißes Pulver oder agglomeriertes Granulat

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Azithromycin HEC Pharm wird angewendet zur Behandlung folgender Infektionen, sofern diese durch Azithromycin-empfindliche Bakterien bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Beta-Lactam-Antibiotika verursacht wurden oder Beta-Lactam-Antibiotika aus anderen Gründen nicht angewendet werden können (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

- Akute bakterielle Sinusitis (bei entsprechender Diagnosestellung)
- Akute bakterielle Otitis media (bei entsprechender Diagnosestellung)
- Streptokokken-bedingte Pharyngitis oder Tonsillitis: Nur in Fällen, in denen die Erstlinientherapie mit Beta-Lactamen nicht möglich ist oder die Empfindlichkeit von *Streptococcus pyogenes* gegenüber Azithromycin belegt ist.
- Akute, bakteriell bedingte Exazerbation einer chronischen Bronchitis (bei entsprechender Diagnosestellung)
- Leichte bis mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie
- Als Alternative bei leichten bis mittelschweren Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes, wenn Beta-Lactam-Antibiotika nicht eingesetzt werden können.
- Unkomplizierte, durch *Chlamydia trachomatis* verursachte Urethritis und Zervizitis

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen bis 45 kg KG erfolgt anhand des Körpergewichts, wobei entweder 3 Tage lang einmal pro Tag 10 mg Azithromycin pro kg KG oder am 1. Tag einmalig 10 mg/kg KG und an den Tagen 2 bis 5 täglich 5 mg/kg KG genommen werden (Ausnahme: siehe Streptokokken-Pharyngitis).

Die Suspension zum Einnehmen wird gemäß der nachfolgenden Tabelle angewendet:

Körpergewicht	Tage	Tägliche Azithromycin-Dosis	ml Suspension Azithromycin HEC Pharm 200 mg/5 ml pro Tag
15 bis 25 kg	1 bis 3	200 mg	5 ml
26 bis 35 kg	1 bis 3	300 mg	7,5 ml
36 bis 45 kg	1 bis 3	400 mg	10 ml

Für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht über 45 kg stehen Filmtabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 250 mg und 500 mg Azithromycin zur Verfügung.

5-Tage-Behandlungsschema

Alternativ kann eine 5-Tage-Therapie durchgeführt werden, wobei am 1. Tag 10 mg/kg KG Azithromycin als Einzeldosis und an den folgenden Tagen 2 bis 5 jeweils 5 mg/kg KG Azithromycin als Einzeldosis gegeben werden. Die jeweilige Tagesdosis kann mit der beigelegten Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen abgemessen werden.

Bei akuter Otitis media beträgt die Gesamtdosis ebenfalls 30 mg/kg KG Azithromycin. Diese Gesamtdosis kann als Einmaldosis, 3-Tages-Therapie oder 5-Tages-Therapie (entsprechend dem oben genannten Dosierschema) gegeben werden.

Bei einer Streptokokken-Pharyngitis wird 3 Tage lang 10 mg/kg KG oder 20 mg/kg KG Azithromycin täglich gegeben. Die Tagesdosis darf jedoch 500 mg nicht überschreiten. In klinischen Studien zeigten beide Dosierungen eine vergleichbare klinische Wirksamkeit. Mit 20 mg/kg KG wurde jedoch eine höhere bakteriologische Eradikationsrate erreicht. Dennoch bleibt Penicillin das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Pharyngitiden, die durch *Streptococcus pyogenes* hervorgerufen werden. Dies gilt auch für die Prophylaxe des rheumatischen Fiebers. Die maximale Gesamtdosis bei Kindern entspricht in allen Indikationen der üblichen Erwachsenenendosis von 1.500 mg Azithromycin.

Dosierung zur Behandlung von Jugendlichen über 45 kg KG und Erwachsenen mit unkomplizierten Genitalinfektionen durch

- *Chlamydia trachomatis*: Die Gesamtdosis beträgt 1.000 mg Azithromycin, die auf einmal eingenommen wird.
- empfindliche *Neisseria gonorrhoeae*: Die empfohlene Dosis beträgt 1.000 mg oder 2.000 mg Azithromycin in Kombination mit 250 oder 500 mg Ceftriaxon entsprechend lokalen klinischen Behandlungsrichtlinien. Bei Patienten, die allergisch gegen Penicillin und/oder Cephalosporine sind, sollten die verordnenden Ärzte die lokalen Behandlungsrichtlinien konsultieren. Für die Gabe von 2.000 mg Azithromycin stehen Filmtabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 250 mg und 500 mg Azithromycin zur Verfügung.

Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 45 kg KG sollten die verordnenden Ärzte die aktuellen Behandlungsrichtlinien konsultieren.

Ältere Patienten

Ältere Patienten erhalten die empfohlene Erwachsenendosis. 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).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei niereninsuffizienten Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von 10 bis 80 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Das Arzneimittel ist zum Einnehmen bestimmt.

Vor der Anwendung muss das Pulver mit Wasser zu einer weißen oder fast weißen homogenen Suspension rekonstituiert werden.

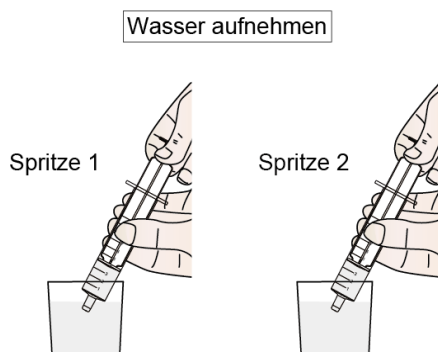
Zubereitung der Suspension zum Einnehmen

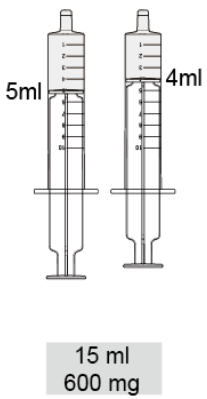
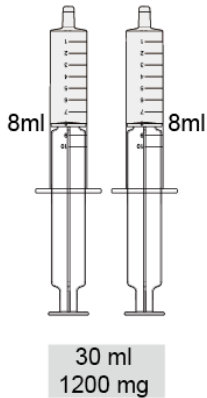
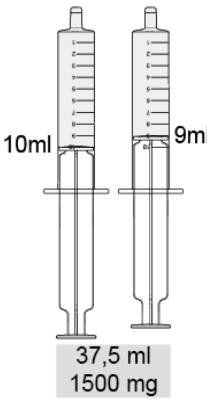
Die Suspension zum Einnehmen muss genau wie in den nachstehenden Schritten 1-6 angegeben zubereitet werden. Es ist zu beachten, dass die Standdauer zwischen den Schritten nicht mehr als 1 Minute betragen sollte, um eine Verklumpung des Inhalts nach der Wasserzugabe zu vermeiden.

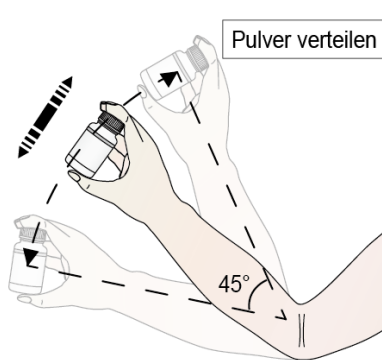
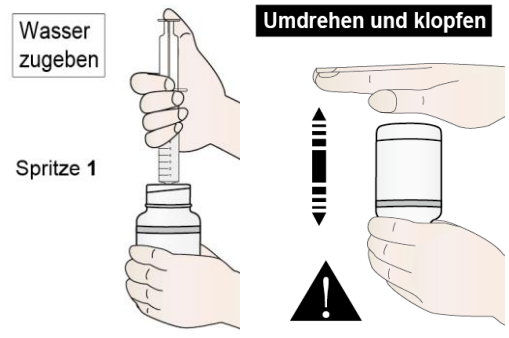
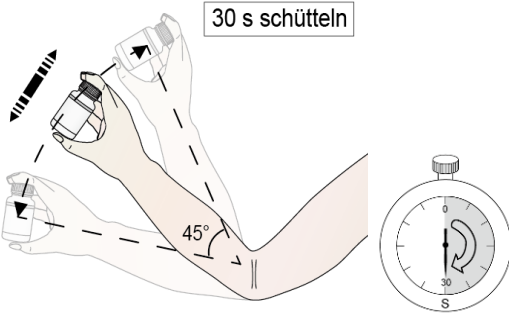
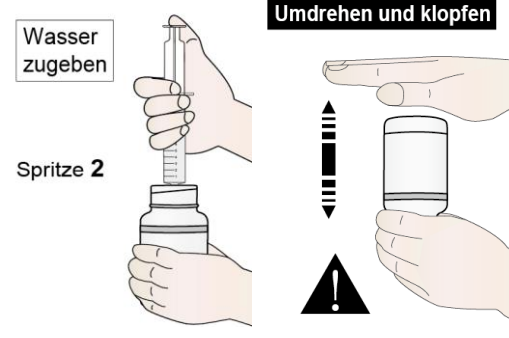
Jede Packung Azithromycin HEC Pharm enthält zwei Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (10 ml) zur Herstellung der Suspension zum Einnehmen.

Schritt 1: Wasser mit den beiden Spritzen aufnehmen

Mit der *Spritze 1* bzw. der *Spritze 2* wird die entsprechende Wassermenge aufgenommen.



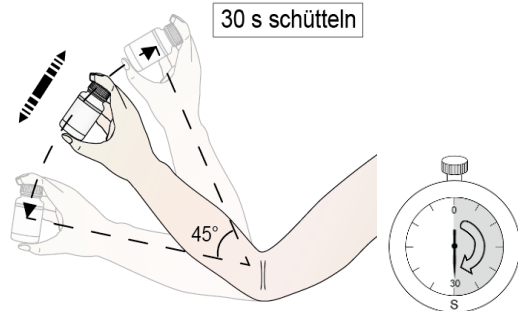
<p>Für Zubereitungen von 15 ml Suspension zum Einnehmen (enthält 600 mg Azithromycin)</p> <hr/> <table border="0"> <tr> <td>Spritze 1</td> <td>5 ml</td> </tr> <tr> <td>Spritze 2</td> <td>4 ml</td> </tr> </table> <hr/>	Spritze 1	5 ml	Spritze 2	4 ml	<p>Spritze 1 Spritze 2</p>  <p>5ml 4ml</p> <p>15 ml 600 mg</p>
Spritze 1	5 ml				
Spritze 2	4 ml				
<p>Für Zubereitungen von 30 ml Suspension zum Einnehmen (enthält 1200 mg Azithromycin)</p> <hr/> <table border="0"> <tr> <td>Spritze 1</td> <td>8 ml</td> </tr> <tr> <td>Spritze 2</td> <td>8 ml</td> </tr> </table> <hr/>	Spritze 1	8 ml	Spritze 2	8 ml	<p>Spritze 1 Spritze 2</p>  <p>8ml 8ml</p> <p>30 ml 1200 mg</p>
Spritze 1	8 ml				
Spritze 2	8 ml				
<p>Für Zubereitungen von 37,5 ml Suspension zum Einnehmen (enthält 1500 mg Azithromycin)</p> <hr/> <table border="0"> <tr> <td>Spritze 1</td> <td>10 ml</td> </tr> <tr> <td>Spritze 2</td> <td>9 ml</td> </tr> </table> <hr/>	Spritze 1	10 ml	Spritze 2	9 ml	<p>Spritze 1 Spritze 2</p>  <p>10ml 9ml</p> <p>37,5 ml 1500 mg</p>
Spritze 1	10 ml				
Spritze 2	9 ml				

<p>Schritt 2: Flasche schütteln, um das Pulver zu verteilen</p> <p>Die Flasche mit dem Daumen an der Unterseite und den anderen Fingern am Verschluss so fassen, dass der Flaschenkörper in einem horizontalen Winkel von 45° gehalten wird. Kräftig schütteln, bis sich kein Pulver mehr am Boden befindet. Dies wird überprüft, indem die Flasche mit der Unterseite nach oben gegen das Licht gehalten wird.</p>	
<p>Schritt 3: Wasser aus Spritze 1 hinzufügen</p> <p>WICHTIG: Das Wasser aus <i>Spritze 1</i> in die Flasche geben. Die Flasche dann sofort verschließen und auf den Kopf drehen. Unmittelbar danach mit der Handfläche kräftig auf die Unterseite schlagen, damit das Pulver herabfällt und kein Pulver am Boden zurückbleibt. Dies wird überprüft, indem die Flasche mit der Unterseite nach oben gegen das Licht gehalten wird.</p>	
<p>Schritt 4: 30 Sekunden lang vormischen</p> <p>WICHTIG: Die Flasche mit dem Daumen an der Unterseite und den anderen Fingern am Verschluss so fassen, dass der Flaschenkörper in einem horizontalen Winkel von 45° gehalten wird. 30 Sekunden lang kräftig schütteln, bis keine Klumpen mehr zu sehen sind und der Inhalt nicht mehr an der Flasche haftet. Dies wird überprüft, indem die Flasche mit der Unterseite nach oben gegen das Licht gehalten wird. Sind Klumpen vorhanden oder haftet Pulver an der Flasche, kann erneut gegen die Unterseite der Flasche geschlagen und geschüttelt werden.</p>	
<p>Schritt 5: Wasser aus Spritze 2 hinzufügen</p> <p>Das Wasser aus <i>Spritze 2</i> in die Flasche geben. Die Flasche dann sofort verschließen und auf den Kopf drehen. Unmittelbar danach mit der Handfläche kräftig auf die Unterseite schlagen, damit das Pulver herabfällt und kein Pulver am Boden zurückbleibt. Dies wird überprüft, indem die Flasche mit der Unterseite nach oben gegen das Licht gehalten wird.</p>	

Schritt 6: 30 Sekunden lang abschließend mischen

Die Flasche mit dem Daumen an der Unterseite und den anderen Fingern am Verschluss so fassen, dass der **Flaschenkörper in einem horizontalen Winkel von 45° gehalten wird**. 30 Sekunden lang kräftig schütteln, bis keine Klumpen mehr zu sehen sind und der Inhalt nicht mehr an der Flasche haftet. Dies wird überprüft, indem die Flasche mit der Unterseite nach oben gegen das Licht gehalten wird.

Sind Klumpen vorhanden oder haftet Pulver an der Flasche, kann erneut gegen die Unterseite der Flasche geschlagen und geschüttelt werden, bis eine homogene Suspension vorliegt.



Die gebrauchsfertige Suspension ist 10 Tage haltbar. Vor jeder erneuten Einnahme ist kräftiges Schütteln erforderlich.

Eine der oben erwähnten Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (10 ml) wird zur Einnahme in Verbindung mit einem abnehmbaren Adapter verwendet. Die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen ist in 0,25-ml-Schritten unterteilt, wobei jede Unterteilung 10 mg Azithromycin entspricht.

Die Suspension wird mit Hilfe der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen bei angebrachtem Adapter entnommen. Der Adapter wird auf dem Flaschenhals aufgesetzt und die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit dem Adapter verbunden. Nachdem die Flasche auf den Kopf gedreht wurde, kann die entsprechende Dosis mit der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen entnommen werden.

Dauer der Anwendung

Azithromycin HEC Pharm kann zusammen mit oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. In aller Regel wird bei Kindern wie bei Erwachsenen die 3-Tage-Therapie in entsprechender Dosierung durchgeführt. Alternativ kann die jeweilige Gesamtdosis in der beschriebenen Form auch als 5-Tage-Therapie angewendet 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 eine Anwendung des 3-Tage-Therapieschemas ausreichend.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Azithromycin, Erythromycin, gegen andere Makrolid- oder Ketolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allergische Reaktionen

Wie auch bei Erythromycin und anderen Makroliden wurden in seltenen Fällen schwere (selten tödlich verlaufende) allergische Reaktionen berichtet, zum Beispiel angioneurotisches Ödem oder Anaphylaxie. Einige dieser Reaktionen auf Azithromycin führten zu rezidivierenden Symptomen und erforderten eine längere Beobachtungs- und Behandlungsdauer. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit Azithromycin HEC Pharm sofort abgebrochen werden und die der Symptomatik entsprechenden erforderlichen Notfallmaßnahmen (z. B. die Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Lebertoxizität

Patienten mit schweren Lebererkrankungen sollte Azithromycin HEC Pharm mit Vorsicht gegeben werden, da Azithromycin hauptsächlich hepatobiliär eliminiert wird. Unter der Behandlung mit Azithromycin wurde über Fälle von abnormaler Leberfunktion, Hepatitis, cholestatischem Ikterus, hepatischer Nekrose und Leberversagen berichtet, die teilweise einen tödlichen Ausgang hatten (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten litten bereits an einer Lebererkrankung oder nahmen andere hepatotoxische Arzneimittel.

Beim Auftreten von Symptomen einer eingeschränkten Leberfunktion (z. B. rasch fortschreitende Asthenie zusammen mit einer Gelbsucht, dunklem Urin, Blutungsneigung oder hepatischer Enzephalopathie) sollten Leberfunktionstests/Leberuntersuchungen durchgeführt werden. Sobald eine Leberfunktionsstörung auftritt, sollte die Behandlung mit Azithromycin abgebrochen werden.

Kindliche 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 sollten aufgefordert werden, ihren Arzt zu kontaktieren, wenn es zu Erbrechen oder Irritationen beim Füttern kommt.

Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhöen

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 den Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen nach einer Antibiotikaaanwendung eine Diarrhö auftritt. Hierbei ist eine sorgfältige medikamentöse Anamnese durchzuführen, da eine CDAD bis zu 2 Monate nach Durchführung einer Antibiotikatherapie auftreten kann.

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 der Behandlung mit Azithromycin Durchfall auftritt, an diese Diagnose zu denken. Bei einer durch Azithromycin induzierten pseudomembranösen Kolitis sind Antiperistaltika kontraindiziert.

Superinfektionen

Es ist auf mögliche Symptome einer Superinfektion mit nicht empfindlichen Erregern wie Pilze zu achten. Eine Superinfektion kann eine Unterbrechung der Behandlung mit Azithromycin HEC Pharm und die Einleitung adäquater Maßnahmen erforderlich machen.

Kreuzresistenz

Wegen einer bestehenden Kreuzresistenz mit Erythromycin-resistenten grampositiven Stämmen und den meisten Stämmen Methicillin-resistenter Staphylokokken sollte Azithromycin HEC Pharm in diesen Fällen nicht eingenommen werden. Es sollte die regionale Resistenzsituation gegenüber Azithromycin und anderen Antibiotika beachtet werden.

Nierenfunktionsstörung

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

Schwere Infektionen

Azithromycin HEC Pharm ist nicht zur Behandlung von schweren Infektionen geeignet, bei denen schnell hohe Blutkonzentrationen des Antibiotikums erreicht werden müssen.

Langzeitanwendung

Es liegen keine Erfahrungen zur Sicherheit und zur Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Azithromycin bei den oben genannten Anwendungsgebieten vor. Bei schnell rezidivierenden Infektionen sollte eine Behandlung mit einem anderen Antibiotikum in Betracht gezogen werden.

Pharyngitis/Tonsillitis

Azithromycin ist nicht Mittel der ersten Wahl für die Behandlung der durch *Streptococcus pyogenes* verursachten Pharyngitis oder Tonsillitis. Bei dieser Behandlung sowie als Prophylaxe des akuten rheumatischen Fiebers ist Penicillin Mittel der ersten Wahl.

Sinusitis

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

Akute Otitis media

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

Infizierte Brandwunden

Azithromycin ist nicht für die Behandlung von infizierten Brandwunden indiziert.

Sexuell übertragbare Krankheiten

Bei sexuell übertragbaren Krankheiten ist eine Begleitinfektion mit *T. pallidum* auszuschließen.

Neurologische und psychiatrische Erkrankungen

Azithromycin sollte bei Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden.

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 angewendet 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 Torsade de pointes entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). Da folgende Fälle mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsade 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 erworbener QT-Verlängerung
- mit gleichzeitiger Anwendung von anderen Wirkstoffen, die bekanntermaßen das QT-Intervall

- verlängern, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (Chinidin und Procainamid) und Klasse III (Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Cisaprid und Terfenadin (siehe Abschnitt 4.5); antipsychotische Wirkstoffe wie Pimozid; Antidepressiva wie Citalopram; Fluorchinolone wie Moxifloxacin und Levofloxacin
- mit Elektrolytstörungen, und zwar insbesondere bei Vorliegen einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie
 - mit klinisch relevanter Bradykardie, kardialen Arrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz

Myasthenia gravis

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

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

5 ml der zubereiteten Suspension enthalten 4,01 g Sucrose. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antazida

Bei der Untersuchung der Wirkung gleichzeitig angewendeter Antazida auf die Pharmakokinetik von Azithromycin wurde keine allgemeine Veränderung der Bioverfügbarkeit beobachtet, obwohl die im Plasma gemessenen Spitzenkonzentrationen von Azithromycin um 24 % erniedrigt waren. Azithromycin und Antazida sollten daher nicht gleichzeitig angewendet werden. Sie sollten in einem zeitlichen Abstand von 2 bis 3 Stunden eingenommen werden.

Cimetidin hatte keinen Einfluss auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Azithromycin-Resorption. Es kann daher gleichzeitig mit Azithromycin HEC Pharm eingenommen werden.

Cetirizin

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

Ergotalkaloide

Aufgrund der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus sollte sicherheitshalber auf eine gleichzeitige Gabe von Azithromycin mit Derivaten der Ergotalkaloide verzichtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zidovudin

1.000 mg als Einzeldosis und 1.200 mg bzw. 600 mg Azithromycin als Mehrfachdosis hatten nur geringe Auswirkungen auf die Pharmakokinetik im Plasma und Ausscheidung von Zidovudin bzw. seines Glucuronidmetaboliten im Urin. Durch die Gabe von Azithromycin erhöhten sich aber die Konzentrationen von phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch wirksamen Metaboliten, in peripheren mononukleären Blutkörperchen. Die klinische Bedeutung dieses Ergebnisses ist unklar, könnte aber für den Patienten von Nutzen sein.

Didanosin

Die gleichzeitige Gabe von 1.200 mg Azithromycin pro Tag mit 400 mg Didanosin pro Tag schien bei 6 HIV-positiven Probanden im Vergleich zu Placebo die *Steady-State*-Pharmakokinetik von nicht zu beeinflussen.

Rifabutin

Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin und Rifabutin veränderte die mittleren Serumkonzentrationen beider Substanzen nicht signifikant. Eine Neutropenie wurde bei Personen beobachtet, die gleichzeitig Azithromycin und Rifabutin erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.8).

Digoxin (P-gp-Substrate)

Es gibt Berichte, dass die gleichzeitige Gabe von Makrolid-Antibiotika, einschließlich Azithromycin, mit Substraten des P-Glykoproteins wie Digoxin zu erhöhten Plasmaspiegeln des P-Glykoprotein-Substrats führt. Wenn Azithromycin gleichzeitig mit P-Glykoprotein-Substraten wie Digoxin gegeben wird, muss die Möglichkeit von erhöhten Substratspiegeln berücksichtigt werden.

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.

Pharmakokinetische Studien zwischen Azithromycin und den folgenden Arzneimitteln, die bekanntermaßen einem maßgeblich durch Cytochrom P450 vermittelten Stoffwechsel unterliegen, wurden durchgeführt.

Atorvastatin

Die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin (10 mg/Tag) und Azithromycin (500 mg/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 mit Azithromycin ergaben einen Hinweis auf Interaktionen mit Theophyllin. Da aber zwischen Theophyllin und einigen Makroliden Wechselwirkungen beschrieben wurden, können die Theophyllin-Spiegel bei Patienten, die gleichzeitig Azithromycin einnehmen, erhöht sein.

Antikoagulanzen

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden ergab sich kein Hinweis auf eine Beeinflussung der gerinnungshemmenden Wirkung einer einmaligen 15-mg-Dosis von Warfarin durch Azithromycin. Es liegen jedoch Berichte seit der Markteinführung über eine erhöhte Antikoagulation nach gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin und oralen Antikoagulanzen vom Cumarintyp vor. Obwohl ein Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen wurde, sollte über die Häufigkeit der Prothrombinzeit-Kontrollen nachgedacht werden, wenn Azithromycin bei Patienten angewendet wird, die orale Antikoagulantien 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 10 mg/kg KG Ciclosporin einnahmen, waren die C_{max} und AUC_{0-5} von Ciclosporin signifikant erhöht. Daher ist Vorsicht angezeigt, ehe die gleichzeitige Gabe dieser Arzneimittel in Betracht gezogen wird. Falls eine gleichzeitige Verabreichung dieser Arzneimittel notwendig wird, sollten 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 der gleichzeitigen Anwendung von Azithromycin und Terfenadin ist Vorsicht geboten.

Andere Antibiotika

Auf eine mögliche Interaktion zwischen Azithromycin und Makrolid-Antibiotika (wie z. B. Erythromycin) sowie Lincomycin und Clindamycin ist zu achten. Eine gleichzeitige Gabe von Azithromycin mit Makrolid-Antibiotika wird nicht empfohlen.

Substanzen, die das QT-Intervall verlängern

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

Nelfinavir

Bei gleichzeitiger Gabe von Azithromycin (1.200 mg) und Nelfinavir (dreimal täglich 750 mg) im *Steady State* kam es zu erhöhten Konzentrationen von Azithromycin. Es wurden keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen beobachtet, eine Dosisanpassung ist nicht nötig.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Azithromycin HEC Pharm bei Schwangeren vor. 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 darf Azithromycin HEC Pharm nur bei eindeutiger Indikationsstellung gegeben werden, 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, sollte Azithromycin HEC Pharm in der Stillzeit nicht angewendet werden. 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 2 Tage nach Abschluss der Behandlung die Milch abzupumpen und zu verwerfen. Danach kann das Stillen wieder aufgenommen werden.

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 einen Einfluss auf die Fähigkeit eines Patienten haben könnte, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) kann jedoch die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten bei Ausübung dieser Tätigkeiten verändert sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die untenstehende Aufstellung listet Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit auf, die aus klinischen Studien und Post-Marketing-Beobachtungen stammen. Aus Post-Marketing-Erfahrungen resultierende Nebenwirkungen sind in Kursivschrift angeführt.

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)

Etwa 13 % der in klinischen Studien eingeschlossenen Patienten berichteten über Nebenwirkungen, wobei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts am häufigsten waren.

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.

Organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidose, vaginale Infektion, Pneumonie, Pilzinfektion, bakterielle Infektion, Pharyngitis, Gastroenteritis, Atemwegserkrankung, 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 (z. T. lebensbedrohliche) anaphylaktische Reaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie			
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität, Schlaflosigkeit	Agitation		Aggression, Angst, Delirium, Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindel, Somnolenz, Geschmacksstörungen, Parästhesie			Synkopen, Krampfanfälle, Hypästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Geruchs-/Geschmacksverlust,

						Parosmie, Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Sehstörungen			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ohrerkrankungen, Vertigo			Beeinträchtigung des Hörvermögens einschließlich Taubheit und/oder Tinnitus
Herzerkrankungen			Palpitationen			Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4), Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikulärer Tachykardien, verlängertes QT- Intervall im Elektrokardiogramm (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen			Hitzewallungen			Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe, Epistaxis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhöe	Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit	Obstipation, Blähungen, Dyspepsie, Gastritis, Dysphagie, aufgetriebener Bauch, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Ulzerationen der Mundschleimhaut, übermäßige Speichelsekretion, weiche Stühle			Pankreatitis, Verfärbung der Zunge
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberfunktions- störungen, Gelbsucht, Cholestase		Leberversagen (das in seltenen Fällen zum Tode führte) (siehe Abschnitt 4.4), fulminante Hepatitis, Lebernekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Dermatitis, trockene Haut, übermäßige Schweißab- sonderung	Photosensi- tivität	Arznei- mittelre- aktion mit Eosino- philie und syste- mischen Sympto- men (DRESS-	Stevens-Johnson- Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme

					Syndrom) [§]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Osteoarthritis, Myalgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen		Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie, Nierenschmerzen		akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Metrorrhagie, Hodenerkrankung		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Ödeme, Asthenie, Unwohlsein, Müdigkeit, Gesichtsödeme, Brustschmerzen, Fieber, Schmerzen, periphere Ödeme		
Untersuchungen		verminderte Lymphozytenzahl, erhöhte Anzahl an Eosinophilen, verminderter Bicarbonatspiegel im Blut, erhöhte Anzahl an Basophilen, Monozyten und Neutrophilen	erhöhte Blutwerte von Aspartat- Aminotransferase, Alanin- Aminotransferase, Bilirubin, Harnstoff und Kreatinin, abnormer Kaliumwert im Blut, erhöhte Blut- werte von alkalischer Phosphatase, Chlorid, Glucose, erhöhte Thrombozytenzahl, verminderter Hämatokrit, erhöhter Bicarbonatspiegel; abnormer Natriumwert		
Verletzung und Vergiftung			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 in ihrer Häufigkeit von den Nebenwirkungen, die für ein sofort freisetzendes Arzneimittel bzw. ein Retardarzneimittel berichtet werden.

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Parästhesie, Geschmacksstörung	Hypästhesie
Augenerkrankungen		Sehverschlechterung	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Taubheit	Hörstörung, Tinnitus
Herzkrankungen			Palpitationen
Gastrointestinale Erkrankungen	Diarrhöe, Abdominalschmerz, Übelkeit, Flatulenz abdominale Beschwerden, weiche Stuhl		
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Pruritus	Stevens-Johnson-Syndrom, Photosensitivität
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die in oberhalb der empfohlenen Dosierungen beobachteten Nebenwirkungen waren ähnlich denen nach normalen Dosen.

Symptome

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

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sind, falls erforderlich, die Gabe von Aktivkohle, eine allgemeine symptomatische Behandlung und eine Unterstützung der Vitalfunktionen indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Makrolide
ATC-Code: J01FA10

Azithromycin ist ein zu den Azaliden gehörendes Makrolidantibiotikum. Gebildet wird das Molekül durch Anlagerung eines Stickstoffatoms an den Lactonring von Erythromycin A.

Wirkmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Azithromycin beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Hieraus resultiert zumeist eine bakterio-statische 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 minimalen Hemm-Konzentration (MHK) des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Azithromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Efflux: Eine Resistenz kann durch Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran hervorgerufen werden, von der ausschließlich 14- und 15-gliedrige Makrolide betroffen sind (sog. M-Phänotyp).
- Veränderung der Zielstruktur: Durch Methylierung der 23S-rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Lincosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (S_B) kommt (sog. MLS_B-Phänotyp).
- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

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

Grenzwerte

Folgende Grenzwerte bzgl. der Azithromycin-Empfindlichkeit wurden für typische bakterielle Erreger festgelegt.

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

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

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:

Antibakterielles Spektrum von Azithromycin

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

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

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

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

^Ω Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Einnahme 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 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.

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 g/ml und 52 % bei 0,05g Azithromycin/ml Serum. Das mittlere Verteilungsvolumen im *Steady State* (V_{ss}) wurde mit 31,1 l/kg errechnet.

Elimination

Ungefähr 12 % einer intravenös 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.

Nicht-Linearität

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

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 AUC₀₋₁₂₀ (8,8 g×h/ml vs. 11,7 g×h/ml), C_{max} (1,0 g/ml vs. 1,6 g/ml) und CL_r (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 HEC Pharm kann zusammen mit oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Nach einmaliger Einnahme von 500 mg Azithromycin-Suspension wurden folgende Werte ermittelt:

	C _{max} (g/ml)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (g×h/ml)	AUC _{0-48h} (g×h/ml)	AUC _{0-72h} (g×h/ml)	Urinexkretion (% in 72 h)
Mittelwert	0,38	2,05	2,36	3,08	3,39	4,50
Standard- abweichung	0,17	0,96	0,96	1,35	1,63	1,40

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 der Peri- und Postnatalstudie ergaben sich bei Ratten leichte Retardierungen ab 50 mg/kg KG/Tag (Verzögerungen der physischen Entwicklung und des Reflexverhaltens).

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Natriumphosphat 12 H₂O
Hyprolose
Xanthangummi
Hochdisperses Siliciumdioxid
Sauerkirsch-Aroma

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit der Suspension nach Rekonstitution des Pulvers: 10 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit kindergesichertem Verschluss aus PP.

Packungsgrößen:

50 ml-HDPE-Flasche mit 12,9 g Pulver zur Herstellung von 15 ml Suspension zum Einnehmen (enthält 600 mg Azithromycin)

100 ml-HDPE-Flasche mit 25,8 g Pulver zur Herstellung von 30 ml Suspension zum Einnehmen (enthält 1200 mg Azithromycin)

100 ml-HDPE-Flasche mit 32,3 g Pulver zur Herstellung von 37,5 ml Suspension zum Einnehmen (enthält 1500 mg Azithromycin)

Zwei Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (10 ml) zur Rekonstitution. Die Spritze ist in 0,25-ml-Schritten unterteilt.

Ein abnehmbarer Adapter zur Verabreichung in Verbindung mit einer der Spritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

HEC Pharm GmbH
Gabriele-Tergit-Promenade 17
10963 Berlin

8. ZULASSUNGSNUMMER

99142.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25.03.2020

10. STAND DER INFORMATION

März 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig