

## **Azithromycin-ratiopharm 500 mg-Filmtabletten**

### **2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Eine Filmtablette enthält Azithromycin-Dihydrat, entsprechend 500 mg Azithromycin. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### **3. Darreichungsform**

Filmtablette.

Hellblaue, längliche, bikonvexe Filmtablette mit Prägung „AI 500“ und einseitiger Bruchlinie.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Azithromycin ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen, die durch Azithromycinempfindliche Erreger verursacht werden:

- Infektionen der unteren Atemwege wie Bronchitis und leichte bis mittelschwere, ambulant erworbene Pneumonie,
- Infektionen der oberen Atemwege wie Sinusitis, Pharyngitis und Tonsillitis;
- akute Otitis media,
- Haut- und Weichteilinfektionen,
- unkomplizierte, durch Chlamydia trachomatis verursachte Urethritis und Zervizitis.

Bei der Anwendung von Antibiotika sind die Resistenzsituation und die offiziellen/örtlichen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung antibakteriell wirksamer Substanzen zu beachten.

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

##### **Art der Anwendung**

Azithromycin-ratiopharm 500 mg Filmtabletten sind 1-mal täglich einzunehmen. Die Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Dauer der Behandlung für jede der infektiösen Erkrankungen ist nachfolgend beschrieben:

##### **Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht über 45 kg**

Die Gesamtdosis beträgt 1500 mg Azithromycin, verteilt über 3 Tage (500 mg 1-mal täglich). Alternativ kann die Gesamtdosis über 5 Tage (500 mg als Einzeldosis am 1.Tag, gefolgt von 1-mal täglich 250 mg) eingenommen werden.

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

##### **Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht unter 45 kg**

Die Tabletten sind zur Behandlung dieser Patienten nicht angezeigt. Für diese Patienten stehen andere Darreichungsformen mit Azithromycin, z. B. Suspensionen zur Verfügung.

##### **Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten wird die gleiche Dosis wie bei erwachsenen Patienten angewendet. Da ältere Personen Patienten mit bestehenden proarrhythmischen Konditionen sein können, wird eine besondere Vorsicht empfohlen, da das Risiko besteht, eine kardiale Arrhythmie und Torsades de pointes zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

##### **Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 10 – 80 ml/min) nicht notwendig. Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <10 ml/min) ist Vorsicht geboten, da die systemische Exposition dadurch erhöht sein kann (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

##### **Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leicht (Child-Pough Klasse A) bis mäßig (Child-Pough Klasse B) eingeschränkter Leberfunktion nicht notwendig (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Die Anwendung dieses Arzneimittels ist bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Azithromycin, Erythromycin, jeglichen Makrolid- bzw. Ketolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (Liste der sonstigen Bestandteile) kontraindiziert.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### **Allergische Reaktionen**

Wie bei Erythromycin und anderen Makroliden wurden in seltenen Fällen allergische Reaktionen, einschließlich Angioödem und Anaphylaxie (selten tödlich) berichtet.

In manchen dieser Fälle unter Azithromycintherapie traten die Symptome erneut auf und erforderten eine längere Beobachtungs- und Behandlungsdauer.

##### **Eingeschränkte Leberfunktion**

Da Azithromycin hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt wird, muss die Anwendung von Azithromycin bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung mit Vorsicht durchgeführt werden. Fälle von

fulminanter Hepatitis, die möglicherweise zu lebensbedrohlichem Leberversagen führen kann, wurden unter Azithromycin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten könnten schon eine vorher bestehende Lebererkrankung gehabt haben oder andere hepatotoxische Arzneimittel genommen haben. In Fällen, bei denen Anzeichen und Symptome einer Leberfunktionsstörung, wie ein plötzliches Schwächegefühl in Verbindung mit Gelbsucht, dunkel gefärbter Urin, vermehrte Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie, auftreten, müssen sofort Leberfunktionstests/-untersuchungen durchgeführt werden. Falls eine schwere Lebererkrankung auftritt, muss die Anwendung von Azithromycin beendet werden.

#### **Ergotamin**

Bei Patienten, die Mutterkornderivate erhielten, wurde durch die gleichzeitige Anwendung mit manchen Makrolidantibiotika Ergotismus ausgelöst. Es liegen keine Daten bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer Interaktion zwischen Ergotamin und Azithromycin vor. Dennoch sollte von einer gleichzeitigen Verabreichung von Mutterkornderivaten und Azithromycin, aufgrund der theoretischen Möglichkeit des Entstehens von Ergotismus, abgesehen werden.

#### **Superinfektionen**

Wie bei jedem Antibiotikum wird empfohlen, auf mögliche Anzeichen einer Superinfektion mit nicht-empfindlichen Erregern, einschließlich Pilzen, ist zu achten. Bei einer Superinfektion ist unter Umständen eine Unterbrechung der Behandlung mit Azithromycin und die Einleitung adäquater Maßnahmen notwendig.

#### **Pseudomembranöse Kolitis**

Durch Clostridium difficile ausgelöste Durchfälle (CDAD), die Schweregrade von mildem Durchfall bis zu tödlicher Kolitis umfassen, wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von fast allen Antibiotika, einschließlich Azithromycin, berichtet. Durch die Behandlung mit Antibiotika wird die normale Darmflora verändert, was zu einem übermäßigen Wachstum von C. difficile führt. C. difficile produziert die Toxine A und B, welche zur Entstehung von CDAD beitragen. Hypertoxin-produzierende Stämme von C. difficile können verstärkt Erkrankungen und Todesfälle verursachen, da diese Infektionen sehr refraktär gegenüber einer Behandlung mit Antibiotika sein können und eventuell Kolektomien erforderlich machen.

CDAD muss bei allen Patienten, die nach einer Behandlung mit Antibiotika unter Durchfällen leiden, in Betracht gezogen werden. Da CDAD Berichten zufolge über zwei Monate lang nach einer Behandlung mit Antibiotika auftreten kann, ist eine sorgfältige medizinische Anamnese notwendig.

#### **Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion**

Bei Patienten mit schwerer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <10 ml/min) wurde eine 33-prozentige Erhöhung der systemischen Exposition von Azithromycin beobachtet (siehe Abschnitt 5.2).

#### **QT-Verlängerung**

Unter Behandlung mit anderen Makroliden, einschließlich Azithromycin, kam es zu einer Verlängerung der Repolarisierung des Herzens und des QT-Intervalls, was ein Risiko für die Entstehung von Herzrhythmusstörungen und Torsade de Points darstellt (siehe Abschnitt 4.8). Da die folgenden Situationen zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsades de pointes) führen können, was zu einem Herzstillstand führen kann, sollte Azithromycin daher bei Patienten mit bestehenden proarrhythmischen Konditionen (besonders Frauen und ältere Patienten) mit besonderer Vorsicht angewendet werden, wie bei Patienten:

- mit angeborener oder dokumentierter QT-Verlängerung;
- die gleichzeitig andere Wirkstoffe erhalten, die bekanntermaßen zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen wie Antiarrhythmika der Klasse IA (Chinidin und Procainamid) und Klasse III (Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Cisaprid und Terfenadin; Antipsychotika wie Primozid; Antidepressiva wie Citalopram; und Fluoroquinolone wie Moxifloxacin und Loevofloxacin;
- bei Patienten mit Störungen des Elektrolythaushaltes, vor allem in Fällen von Hypokaliämie und Hypomagnesiämie;
- bei Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie, Herzrhythmusstörungen oder schwerer Herzinsuffizienz.

#### **Myasthenia gravis**

Eine Verschlechterung der Symptome bzw. das Neuaufreten von Myasthenia gravis wurde bei Patienten unter Azithromycin-Therapie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

#### **MAC**

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei der Vorbeugung oder Behandlung des MAC (Mycobacterium Avium Komplex) bei Kindern wurde nicht nachgewiesen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### **Antazida**

In einer Studie zum Einfluss von gleichzeitig angewendeten Antazida auf die Pharmakokinetik von Azithromycin wurde, trotz einer Senkung der Spitzenkonzentration von Azithromycin im Plasma um

25% insgesamt keine Veränderung der Bioverfügbarkeit beobachtet. Patienten, die Azithromycin und Antazida erhalten, sollten beide Arzneimittel nicht gleichzeitig einnehmen. Azithromycin sollte mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach Antazida eingenommen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin Retardgranulat zur Herstellung einer oralen Suspension mit einer Einzeldosis von 20 ml Co-Magaldrox (Aluminiumhydroxid und Magnesiumhydroxid) beeinflusste nicht die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Azithromycinresorption.

#### **Cetirizin**

Die gleichzeitige Verabreichung einer 5-tägigen Azithromycin-Therapie mit 20 mg Cetirizin im Steady-State führte bei gesunden Probanden zu keinerlei pharmakokinetischen Interaktionen, wie auch zu keinen signifikanten Veränderungen im QT-Intervall.

#### **Didanosin (Dideoxyinosin)**

Die gleichzeitige Verabreichung von täglich 1200 mg Azithromycin und täglich 400 mg Didanosin bei 6 HIV-positiven Probanden schien im Vergleich zu Placebo keinen Einfluss auf die Steady-State Pharmakokinetik von Didanosin zu haben.

#### **Digoxin (P-gp-Substrat)**

Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Verabreichung von Makrolid-Antibiotika, einschließlich Azithromycin, mit P-Glycoprotein-Substraten wie Digoxin, zu einem erhöhten Serumspiegel der P-Glycoprotein-Substrate führt. Deshalb ist bei gleichzeitiger Gabe von Azithromycin und P-gp-Substraten wie Digoxin die Möglichkeit erhöhter Serumkonzentrationen des Substrates zu berücksichtigen.

#### **Zidovudin**

Die einmalige Gabe von 1000 mg Azithromycin und die mehrfache Gabe von 600 mg oder 1200 mg Azithromycin hatte nur einen geringen Einfluss auf die Pharmakokinetik im Plasma und die renale Ausscheidung von Zidovudin bzw. seines Glucuronid-Metaboliten. Azithromycin erhöhte jedoch die Konzentration von phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch aktiven Metaboliten, in peripheren mononuklearen Blutkörperchen. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist unklar, könnte jedoch für den Patienten von Nutzen sein.

Azithromycin zeigt keine signifikanten Interaktionen mit dem Cytochrom P450-System der Leber. Es ist nicht anzunehmen, dass Azithromycin dieselben pharmakokinetischen Wechselwirkungen eingeht, wie Erythromycin und andere Makrolidantibiotika. Eine Induktion bzw. Inaktivierung des Cytochrom P450 der Leber durch einen Cytochrom-Metaboliten-Komplex tritt unter Azithromycin nicht auf.

#### **Mutterkornalkaloide**

Aufgrund der theoretischen Möglichkeit der Entwicklung eines Ergotismus wird die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin mit Derivaten der Mutterkornalkaloide nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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

#### **Atorvastatin**

Die gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin (10 mg/Tag) und Azithromycin (500 mg/Tag) veränderte die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin nicht (basierend auf einer Untersuchung der HMG-CoA-Reduktase-Hemmung). Jedoch wurde nach der Markteinführung über Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten, die Azithromycin mit Statinen erhalten haben, berichtet.

#### **Carbamazepin**

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Probanden die gleichzeitig Azithromycin erhielten konnte keine signifikante Auswirkung auf die Plasmaspiegel von Carbamazepin oder seinen aktiven Metaboliten, beobachtet werden.

#### **Cimetidin**

In einer pharmakokinetischen Studie, die die Auswirkungen einer 2 Stunden vor einer Azithromycingabe verabreichten Einzelgabe von Cimetidin auf die Pharmakokinetik von Azithromycin untersuchte, wurden keine Veränderungen der Pharmakokinetik von Azithromycin beobachtet,

#### **Orale Antikoagulanzen vom Cumarintyp**

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Probanden beeinflusste Azithromycin den antikoagulativen Effekt einer 15 mg-Einzelgabe von Warfarin nicht. In der Postmarketingphase gab es Berichte über eine verstärkte Antikoagulation infolge einer gleichzeitigen Verabreichung von Azithromycin und oralen Antikoagulanzen vom Cumarintyp. Obwohl kein ursächlicher Zusammenhang festgestellt werden konnte, sollte bei der Verabreichung von Azithromycin bei Patienten, die orale Antikoagulanzen vom Cumarintyp anwenden, eine regelmäßige Überwachung der Prothrombinzeit in Betracht gezogen werden.

#### **Ciclosporin**

In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Probanden, die über drei Tage orale Gaben von 500 mg Azithromycin pro Tag und anschließend eine orale Einzelgabe von 10 mg Ciclosporin/kg

erhielten, zeigten sich die daraus resultierende  $C_{max}$  und  $AUC_{0-5}$  von Ciclosporin signifikant erhöht. Folglich müssen die Entscheidung, diese Arzneimittel gleichzeitig anzuwenden, mit Vorsicht getroffen werden. Ist eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel notwendig, so müssen die Ciclosporinspiegel überwacht und die Dosis entsprechend angepasst werden.

#### **Efavirenz**

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzelgabe von 600 mg Azithromycin mit 400 mg Efavirenz täglich über 7 Tage führte zu keinerlei klinisch signifikanten pharmakokinetischen Interaktionen.

#### **Fluconazol**

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzelgabe von 1200 mg Azithromycin führte zu keinerlei Veränderungen der Pharmakokinetik einer Einzelgabe von 800 mg Fluconazol. Die Gesamtverteilung und die Halbwertszeit von Azithromycin wurden durch die gleichzeitige Anwendung mit Fluconazol nicht verändert, allerdings wurde eine klinisch nicht signifikante Verringerung der  $C_{max}$  (18%) von Azithromycin beobachtet.

#### **Indinavir**

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzelgabe von 1200 mg Azithromycin hatte keinerlei Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Indinavir, welches in Dosen zu 800 mg dreimal täglich über 5 Tage angewendet wurde.

#### **Methylprednisolon**

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Probanden, hatte Azithromycin keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Methylprednisolon.

#### **Midazolam**

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von täglich 500 mg Azithromycin über drei Tage zu keinerlei signifikanten Veränderungen in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer Einmalgabe von 15 mg Midazolam.

#### **Nelfinavir**

Die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin (1200 mg) und Nelfinavir im Steady state (750 mg dreimal täglich) führte zu erhöhten Azithromycinkonzentrationen. Klinisch bedeutsame Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet, deshalb sind keine Dosisanpassungen notwendig.

#### **Rifabutin**

Die gleichzeitige Gabe von Azithromycin und Rifabutin beeinflusste die Serumspiegel beider Substanzen nicht.

Bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Azithromycin und Rifabutin wurden Fälle von Neutropenie beobachtet. Obwohl die Neutropenie mit der Anwendung von Rifabutin in Verbindung gebracht wird, ist ein ursächlicher Zusammenhang mit der Kombination mit Azithromycin nicht feststellbar (siehe Abschnitt 4.8).

#### **Sildenafil**

Es gab keinerlei Anzeichen für Auswirkungen von Azithromycin (500 mg täglich über 3 Tage) auf die AUC und  $C_{max}$  von Sildenafil oder seinen zirkulierenden Hauptmetaboliten bei normal gesunden männlichen Probanden.

#### **Terfenadin**

Pharmakokinetische Studien ergaben keinen Hinweis auf eine Wechselwirkung zwischen Azithromycin und Terfenadin. Es wurden seltene Fälle berichtet, bei denen eine solche Interaktion nicht gänzlich ausgeschlossen werden konnte; dennoch gab es keinen speziellen Hinweis darauf, dass es zu einer solchen Interaktion gekommen war.

#### **Theophyllin**

Es gibt keinen Hinweis auf eine klinisch relevante pharmakokinetische Interaktion durch die gleichzeitige Gabe von Azithromycin und Theophyllin bei gesunden Probanden.

#### **Triazolam**

Die gleichzeitige Gabe von 500 mg Azithromycin am Tag 1 und 250 mg Azithromycin am Tag 2 mit 0,125 mg Triazolam am Tag 2 hatte, verglichen zu Triazolam plus Placebo, bei 14 gesunden Probanden keine bedeutsamen Auswirkungen auf eine der pharmakokinetischen Variablen von Triazolam,

#### **Trimethoprim/Sulfamethoxazol**

Die gleichzeitige Verabreichung von Trimethoprim/ Sulfamethoxazol (Dosisverhältnis 160 mg/800 mg) über 7 Tage mit 1200 mg Azithromycin am Tag 7 hatte keine signifikanten Auswirkungen auf Plasmaspitzenkonzentrationen, Gesamtverteilung oder renale Ausscheidung von Trimethoprim oder Sulfamethoxazol. Die Plasmaspiegel von Azithromycin waren ähnlich jenen, die in anderen Studien beobachtet wurden.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### **Schwangerschaft**

Es gibt keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Azithromycin bei schwangeren Frauen. Bei

reproduktionstoxikologischen Studien an Tieren wurde gezeigt, dass Azithromycin die Plazenta passiert, aber es wurden keine teratogenen Auswirkungen beobachtet. Die Sicherheit von Azithromycin wurde bezüglich der Anwendung der Wirksubstanz während der Schwangerschaft nicht bestätigt. Deshalb sollte Azithromycin nur dann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.

#### **Stillzeit**

Es wurde berichtet, dass Azithromycin in die Muttermilch ausgeschieden wird; es gibt jedoch keine geeigneten und gut kontrollierten klinischen Studien an stillenden Frauen, die die Pharmakokinetik der Azithromycin-Ausscheidung in die Muttermilch beschreiben. Azithromycin darf nicht zur Behandlung stillender Mütter verwendet werden, es sei denn, der Arzt erachtet die möglichen Wirkungen gegenüber den möglichen Risiken für das Kind als gerechtfertigt.

#### **Fertilität**

In Fertilitätsstudien, die an Ratten durchgeführt wurden, wurden nach der Gabe von Azithromycin reduzierte Trächtigkeitsraten festgestellt. Eine Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

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

Es gibt keine Anzeichen, die darauf hindeuten, dass Azithromycin Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit des Patienten zum Bedienen von Maschinen hat.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die untenstehende Tabelle listet nach Systemorganklassen und Häufigkeit Nebenwirkungen auf, die aus klinischen Studien und Postmarketing-Beobachtungen stammen. Aus Postmarketing-Erfahrungen resultierende Nebenwirkungen sind in Kursivschrift angeführt. Die Häufigkeitsangaben basieren auf folgender Grundlage:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

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

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

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeiten werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad angegeben.

Nebenwirkungen, die möglicherweise bzw. wahrscheinlich mit der Anwendung von Azithromycin in Zusammenhang stehen, basierend auf Erfahrungen aus klinischen Untersuchungen sowie Postmarketing-Beobachtungen:

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Sehr häufig <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Häufig <math>\geq 1/100</math> bis <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Gelegentlich <math>\geq 1/1.000</math> bis <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Selten <math>\geq 1/10.000</math> bis <math>&lt; 1/1.000</math></b>	<b>Nicht bekannt</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			Candidiasis Vaginalinfektion Pneumonie Pilzinfektionen bakterielle Infektion Pharyngitis Gastroenteritis Atemstörung Rhinitis Mundsoor		Preudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems</b>			Leukopenie, Neutropenie Eosinophilie		Thrombozytopenie hämolytische Anämie
<b>Erkrankung des Immunsystems</b>			Angioödem Überempfindlichkeit		Anaphylaktische Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</b>			Anorexie		
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>			Nervosität Insomnie	Agitation	Aggression Angst Delirium Halluzinationen

<b>Erkrankungen Des Nerven- systems</b>		Kopf- schmerzen	Schwindel Somnolenz Dysgeusie Parästhesie		Synkope Konvulsionen Hypoästhesie psychomotorische Hyperaktivität Anosmie Parosmie Ageusie Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Augen- erkrankungen</b>			Sehstörungen		
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			Hörstörung Vertigo		Hörbeeinträchtigung einschließlich Taubheit und/oder Tinnitus
<b>Herz- erkrankungen</b>			Palpitationen		Torsades de Pointes und Arrhythmien (s. Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikulärer Tachykardien QT-Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Gefäß- erkrankungen</b>			Hitzewallungen		Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediasti- numms</b>			Dyspnoe Epistaxis		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts</b>	Diarrhoe	Erbrechen Abdominal- schmerzen Übelkeit	Obstipation Flatulenz Dyspepsie Gastritis Dysphagie aufgetriebener Bauch Mundtrockenheit Aufstoßen Mundgeschwüre vermehrter Speichelfluss		Pankreatitis Zungenverfärbung
<b>Leber- und Gallen- erkrankungen</b>			Hepatitis	abnorme Leberfunktion cholestatiche Gelbsucht	Leberversagen, selten mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.4.) fulminante Hepatitis hepatische Nekrose
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes</b>			Hautausschlag Pruritus Urtikaria Dermatitis	Lichtempfindlich- keitsreaktionen	Steven-Johnson- Syndrom toxische epidermale Nekrolyse

			trockene Haut Hyperhidrosis		Nekrolyse Erythema multiforme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen</b>			Osteoarthritis Myalgie Rückenschmerzen Nackenschmerzen		Arthralgie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			Dysurie Nierenschmerzen		akutes Nierenversagen interstitielle Nephritis
<b>Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse</b>			Metrorrhagie Hodenerkrankung		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort</b>			Ödeme Asthenie Malaise		
			Müdigkeit Gesichtsödeme Schmerzen im Brustbereich Pyrexie Schmerzen periphere Ödeme		
<b>Untersuchunge n</b>		Reduktion der Lymphozyten zahl Erhöhung der Eosinophilenz ahl Reduktion des Blutbikarbonat s Erhöhung der Basophilen Erhöhung der Monozyten Erhöhung der Neutrophilen	Erhöhung der Aspartat- Aminotransferase Erhöhung der Alanin- Aminotransferase Erhöhung des Blutbilirubins Erhöhung des Blutharnstickstoff Erhöhung des Blutkreatinins Abnormer Kaliumspiegel im Blut Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut Chlorid erhöht Glucose erhöht Erhöhung der Blutplättchen Hämatokrit erniedrigt Bikarbonat erhöht abnormer Natriumspiegel		
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>			Postprozedurale Komplikationen		

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trasengasse 5

1200 Wien

Österreich

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

#### 4.9 Überdosierung

Die Nebenwirkungen, die bei einer höheren Dosierung als empfohlen auftreten, sind vergleichbar mit den bekannten Nebenwirkungen unter normaler Dosierung. Im Fall einer Überdosierung ist die Ergreifung von erforderlichen allgemein symptomatischen und unterstützenden Maßnahmen angezeigt.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Makrolide

ATC-Code: J01FA10

#### **Wirkmechanismus**

Der Wirkmechanismus von Azithromycin beruht auf der Hemmung der Proteinsynthese von Bakterien durch Bindung an die 50S-Untereinheit der Ribosomen und Hemmung der Translokation von Peptiden. Die Wirkung ist hauptsächlich bakterienhemmend.

#### **Bezug zu Pharmakokinetik/Pharmakodynamik**

Die Wirksamkeit hängt überwiegend vom Verhältnis zwischen AUC (area under the curve) und MHK des Erregers ab.

#### **Resistenzmechanismen**

Resistenzen gegenüber Azithromycin können durch folgende Mechanismen bedingt sein:

- Efflux: Eine Resistenz kann durch eine Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen (Carrier) in der cytoplasmatischen Membran bedingt sein. Es sind allerdings lediglich Vertreter der 14- und 15-Ring-Makrolide betroffen (sogenannte M-Phänotypen).
- Veränderungen der Zielstruktur: Die durch eine Methylierung der 23S rRNA verminderte Affinität zu den ribosomalen Bindestellen führt zu einer Resistenz gegenüber Makroliden (M), Lincosamiden (L) und Streptograminen der B-Gruppe (S<sub>B</sub>) (sogenannte MLS<sub>B</sub>-Phänotypen).
- Effluxpumpen können Azithromycin aktiv aus der Zelle hinaus transportieren.
- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von geringem klinischen Interesse.

Beim M-Phänotyp ist eine komplette Kreuzresistenz zwischen Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin und Roxithromycin zu beobachten. Der MLS<sub>B</sub>-Phänotyp zeigt eine zusätzliche Kreuzresistenz mit Clindamycin und Streptogramin B. Bei Spiramycin, einem Vertreter der 16-Ring-Makrolide kommt eine partielle Kreuzresistenz zum Tragen.

#### **Grenzwerte**

Zur Testung von Azithromycin wurden herkömmliche Verdünnungsreihen verwendet. Folgende minimale hemmende Konzentrationen bezüglich Empfindlichkeit und Resistenz (MHK) wurden bestimmt.

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte:

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

Die Prävalenz für die Entwicklung von Resistenzen kann geographisch variieren, wobei fortwährend Informationen zur Resistenz für einzelne Spezies bzw. regionale Informationen erstrebenswert sind, vor allem bei der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen. Diese Information beinhaltet lediglich eine ungefähre Richtlinie hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, dass ein Organismus für Azithromycin sensitiv ist.

<b>Allgemein empfindliche Spezies</b>
<b>Gram-negative Aerobier</b>
Haemophilus influenzae*



Moraxella catarrhalis*
Neisseria gonorrhoeae
<b>Gram-positive Aerobier</b>
Mycobacterium avium
<b>Andere</b>
Chlamydomphila pneumoniae
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae*
<b>Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz problematisch sein könnte.</b>
<b>Gram-positive Aerobier</b>
Staphylococcus aureus*
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae*
Streptococcus pyogenes*
<b>Andere</b>
Ureaplasma urealyticum
<b>Von Natur aus resistente Organismen</b>
<b>Gram-positive Aerobier</b>
Staphylococcus aureus - Methicillin-resistente und Erythromycin-resistente Stämme
Streptococcus pneumoniae - Penicillin-resistente Stämme
<b>Gram-negative Aerobier</b>
Escherichia coli
Pseudomonas aeruginosa
Klebsiella spp.

\* Die klinische Wirksamkeit ist für die zugelassenen klinischen Indikationen an sensitiven isolierten Organismen nachgewiesen.

### **Weitere Informationen**

#### **(Kreuz-)Resistenz**

Eine vollständige Kreuzresistenz besteht zwischen Erythromycin, Azithromycin, anderen Makroliden und Lincosamiden bei Streptococcus pneumoniae,  $\beta$ -hämolsierenden Streptokokken der Gruppe A, Enterococcus spp. und Staphylococcus aureus, einschließlich Methicillin-resistentem S. aureus (MRSA).

Die Induktion einer signifikanten Resistenz ist sowohl in in vitro- als auch in vivo-Modellen nach 9 subletalen Passagen des Wirkstoffes gekennzeichnet durch einen Anstieg der MHK für S. pyogenes, H. influenzae und Enterobacteriaceae um  $\leq 1$  Verdünnungsstufe und für S. aureus um 3 Verdünnungsstufen; in vitro kommt es selten zu einer Resistenzentwicklung durch Mutation.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### **Resorption**

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

### **Verteilung**

Oral verabreichtes Azithromycin wird im ganzen Körper verteilt. In Studien zur Pharmakokinetik fanden sich im Gewebe erheblich höhere Konzentrationen von Azithromycin als im Plasma (das bis zu 50fache der maximalen Plasmakonzentration). Dies weist auf eine hohe Gewebeaffinität von Azithromycin hin (das Verteilungsvolumen im steady state beträgt etwa 31 l/kg). Die 2 – 3 Stunden nach Einmalgabe von 500 mg Azithromycin beobachtete maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) lag im Mittel bei etwa 0,4  $\mu\text{g/ml}$ . Unter der empfohlenen Dosis kommt es nicht zu einer Akkumulation im Serum/Plasma. Im Gewebe, wo die Konzentrationen wesentlich höher sind als im Serum/Plasma, kommt es zu einer Akkumulation. Drei Tage nach Gabe von 500 mg Azithromycin als Einzeldosis oder auf mehrere Dosen verteilt finden sich in Lunge, Prostata, Tonsillen und Serum Konzentrationen von 1,3 – 4,8  $\mu\text{g/g}$ , 0,6 – 2,3  $\mu\text{g/g}$ , 2,0 – 2,8  $\mu\text{g/g}$  bzw. 0 – 0,3  $\mu\text{g/ml}$ . Die in peripheren Leukozyten gemessenen mittleren Spitzenkonzentrationen sind höher als die  $MHK_{90}$  der häufigsten Erreger.

In experimentellen in vitro- und in vivo-Studien akkumuliert Azithromycin in den Phagozyten; die Freisetzung wird durch aktive Phagozytose gesteigert. In Tiermodellen schien dieser Prozess zur Akkumulation von Azithromycin im Gewebe beizutragen. Die Bindung von Azithromycin an Plasmaproteine variiert und liegt in Abhängigkeit von der Serumkonzentration zwischen 52% bei 0,05  $\mu\text{g/ml}$  und 18% bei 0,5  $\mu\text{g/ml}$ .

### ***Biotransformation und Elimination***

Die terminale Eliminationshalbwertszeit im Plasma entspricht der Eliminationshalbwertszeit aus den Geweben von 2 bis 4 Tagen. Bei älteren Probanden (>65 Jahre) wurden im Vergleich zu jüngeren Probanden (<45 Jahre) nach einer 5-Tage-Therapie immer höhere (29%) AUC-Werte gemessen. Diese Unterschiede sind jedoch klinisch nicht relevant; eine Dosisanpassung wird daher nicht empfohlen. Etwa 12% einer intravenös gegebenen Dosis werden innerhalb von 3 Tagen unverändert mit dem Urin ausgeschieden, der Hauptanteil in den ersten 24 Stunden. Beim Menschen wurde Azithromycin 2 Tage nach einer 5-Tage-Therapie in der Galle in Konzentrationen von bis zu 237 µg/ml zusammen mit 10 Metaboliten (die durch N- und O-Demethylierung, Hydroxilierung des Desosamin- und Aglykonringes sowie durch Spaltung des Cladinosekonjugats gebildet werden) nachgewiesen. Ein Vergleich der HPLC und mikrobiologischen Bestimmungsmethoden deutet an, dass die Metaboliten von Azithromycin mikrobiologisch unwirksam sind.

### ***Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen***

#### ***Niereninsuffizienz***

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate 10 bis 80 ml/min) kam es nach einmaliger oraler Gabe von 1 g Azithromycin im Vergleich zu Nierengesunden (glomeruläre Filtrationsrate >80ml/min) zu einem Anstieg der mittleren  $C_{max}$  und einer Vergrößerung der mittleren  $AUC_{0-120}$  um 5,1% bzw. 4,2%. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion kam es im Vergleich zu Nierengesunden zu einem Anstieg der mittleren  $C_{max}$  um 61% und einer Vergrößerung der mittleren  $AUC_{0-120}$  um 35%.

#### ***Leberinsuffizienz***

Es gibt keinen Hinweis auf eine ausgeprägte Veränderung der Pharmakokinetik von Azithromycin im Serum bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion. Bei diesen Patienten scheint die Wiederfindungsrate von Azithromycin im Harn zu steigen, möglicherweise als Kompensation für die verminderte hepatische Clearance.

#### ***Ältere Patienten***

Bei älteren Männern war die Pharmakokinetik von Azithromycin vergleichbar mit der bei jüngeren Erwachsenen; bei älteren Frauen wurden höhere Spitzenkonzentrationen (Anstieg um 30 – 50%) beobachtet, ohne dass es zu einer bedeutenden Akkumulation kam.

#### ***Säuglinge, Kleinkinder, Kinder und Jugendliche***

Die Pharmakokinetik wurde bei Kindern im Alter zwischen 4 Monaten und 15 Jahren untersucht, die Azithromycin in Form von Kapseln, Granulat oder Suspension erhielten. Bei einer Dosierung von 10 mg/kg KG an Tag 1, gefolgt von 5 mg/kg KG an den Tagen 2 – 5 ist die  $C_{max}$  mit 224 µg/l bei Kindern im Alter von 0,6 – 5 Jahren und nach 3 Tagen Behandlung mit 383 µg/l bei Kindern im Alter von 6 – 15 Jahren etwas niedriger als bei Erwachsenen. Die bei älteren Kindern beobachtete  $t_{1/2}$  von 36 Stunden lag innerhalb des für Erwachsene erwarteten Bereichs.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Tierstudien führte Azithromycin nach Expositionen, die 40fach über der humantherapeutischen Exposition lagen, zu reversiblen Phospholipidosen; in der Regel gab es jedoch keine mit Azithromycin verbundenen toxikologischen Effekte. Die Bedeutung dieser Beobachtung für den Menschen bei Anwendung der empfohlenen Azithromycin-Dosis ist nicht bekannt.

Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten, dass Azithromycin das QT-Intervall verlängert.

#### ***Kanzerogenes Potential:***

Es wurden keine Langzeitstudien an Tieren zur Beurteilung des kanzerogenen Potentials durchgeführt.

#### ***Mutagenes Potential:***

In vivo- und in vitro-Testmodelle zeigten keinen Hinweis auf mögliche Gen- oder Chromosomenmutationen.

#### ***Reproduktionstoxizität:***

In Studien zur Embryotoxizität an Ratten wurden bei oraler Gabe von Azithromycin keine teratogenen Effekte beobachtet. Unter der Gabe von Azithromycin in Dosen von 100 und 200 mg/kg KG/Tag kam es zu leichten Verzögerungen der Ossifikation bei den Feten und Gewichtszunahme des Muttertiers. In peri- und postnatalen Studien wurden bei Ratten ab einer Dosis von 50 mg/kg KG/Tag leichte Entwicklungsverzögerungen beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### ***Tablettenkern:***

Calciumhydrogenphosphat, wasserfrei  
Mikrokristalline Cellulose

Hypromellose  
Natriumlaurylsulfat  
Maisstärke  
Vorverkleisterte Maisstärke  
Magnesiumstearat

**Filmüberzug:**

Hypromellose  
Polysorbat 80  
Talkum  
Indigotinlack (E 132)  
Titandioxid (E 171)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Aluminium-Blister

**Packungsgrößen:** 2, 3, 6, 30, 30x1 und 150 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. Inhaber der Zulassung**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH

Albert-Schweitzer Gasse 3

A-1140 Wien

e-mail: info@ratiopharm.at

**8. Zulassungsnummer**

1-26178

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

6. Dezember 2005

**10. Stand der Information**

Jänner 2014

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.