

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Bei dieser Fachinformation handelt es sich um die deutsche Übersetzung der Original-Fachinformation aus dem Bulgarischen.

Die registrierte Pharmazentralnummer (PZN) dieses Arzneimittels für den Verkehr in Deutschland lautet:

Zethrum 200 mg / 5 ml: 18901850

Für den Verkehr in Deutschland ist als pharmazeutischer Unternehmer verantwortlich:

Burg Pharma GmbH

Wilhelmstr. 8

06406 Bernburg

Tel: 03471 634250

0157 52806479 (24h-Erreichbarkeit)

Email: qs@burgpharma.com

Sie können Nebenwirkungen in Deutschland auch direkt anzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Webseite: <https://www.bfarm.de/>

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

1. NAME DES ARZNEIMITTELS

ZETHRUM 200 mg / 5 ml Pulver zur oralen Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff in 5 ml oraler Suspension: Azithromycin-Dihydrat, gleichwertig zu 200 mg Azithromycin.

Hilfsstoffe mit bekannter Wirkung: Saccharose.

Für die vollständige Liste der Hilfsstoffe siehe Punkt 6. 1.

3. PHARMAZEUTISCHE FORM

Pulver zur oralen Suspension.

Aussehen: weißes bis fast weißes Pulvergemisch, das mit Wasser gemischt wird, um eine homogene, weiße bis fast weiße Suspension mit Erdbeearoma und leichtem Bananen-Geruch zu erhalten.

4. KLINISCHE DATEN

4.1. Therapeutische Indikationen

Das Produkt wird bei Infektionen angewendet, die nachweislich oder vermutlich durch einen oder mehrere Mikroorganismen verursacht werden, die auf die Wirkung von Azithromycin empfindlich reagieren (siehe Punkt 5.1).

ZETHRUM ist indiziert zur Behandlung von Infektionen mit der folgenden Lokalisation:

- Obere Atemwege – als Alternative zur Penicillin-Therapie bei akuter Tonsillitis/ Pharyngitis, Sinusitis und Otitis media;
 - Untere Atemwege – bakterielle Bronchitis, begleitet von einer erworbenen Pneumonie;
 - Haut und Weichteilgewebe – Wundrose, Impetigo und sekundäre Piodermie, Erythema chronicum migrans.
- Die Gebrauchsanweisungen zur ordnungsgemäßen Verwendung von antibakteriellen Medikamenten sollten berücksichtigt werden.

4.2. Dosierung und Anwendung

Dosierung

Für die Anwendung von Azithromycin bei Kindern unter 6 Monaten liegen keine Daten vor.

Infektionen der oberen und unteren Atemwege, der Haut und des Weichteilgewebes (mit der Ausnahme des ersten Stadiums von Borreliose)

Empfohlene Dosis: 10 mg / kg 3 Tage lang einmal täglich gemäß der folgenden Tabelle.

Körpergewicht	ZETHRUM 200 mg / 5 ml Pulver zur oralen Suspension
10 – 14 kg	2,5 ml (100 mg)
15 – 24 kg (3 – 7 Jahre)	5 ml (200 mg)
25 – 34 kg (8 – 11 Jahre)	7,5 ml (300 mg)
35 – 44 kg (12 – 14 Jahre)	10 ml (400 mg)
≥ 45 kg	Dosierung für Erwachsene

Bei Kindern mit einem Gewicht unter 10 kg wird ZETHRUM 100 mg / 5ml Pulver zur oralen Suspension angewendet.

Bei Kindern mit einem Gewicht von mehr als 10 kg: ZETHRUM 200 mg / 5 ml Pulver zur oralen Suspension sollte mit der beiliegenden Spritze zur oralen Dosierung verabreicht werden, wobei zu beachten ist, dass 5 ml 200 mg Azithromycin entsprechen. Die Spritze ist in 0,5 ml Markierungen unterteilt, mit 20 mg Azithromycin pro Markierung.

Kinder mit einem Gewicht von mehr als 45 kg: Die Dosis entspricht der Dosis für erwachsene Patienten.

Azithromycin ist wirksam zur Behandlung bei Streptokokken-Pharyngitis bei Kindern, angewendet über 3 Tage einmal täglich 10 – 20 mg / kg Tagesdosis. Klinische Daten deuten auf eine bessere Wirksamkeit der höheren Dosierung hin, aber das Mittel der Wahl bei durch Streptokokken verursachter Pharyngitis und rheumatischem Fieber als Folge einer Infektion ist Penicillin.

Pneumonien

Empfohlene Dosis: 10 mg / kg einmal täglich am ersten Tag und 5 mg / kg einmal täglich vom zweiten bis zum fünften Tag.

Erythema chronicum migrans

Empfohlene Dosis: 20 mg / kg einmal täglich am ersten Tag und 10 mg / kg einmal täglich vom zweiten bis zum fünften Tag.

Gesamtdosis: 60 mg / kg.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 40 ml / min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Erhöhte Aufmerksamkeit ist erforderlich bei Patienten mit Kreatinin-Clearance-Werten < 40 ml / min (siehe Punkt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Leberinsuffizienz

Da Azithromycin in der Leber verstoffwechselt und über die Galle ausgeschieden wird, darf der Arzneistoff Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nicht verabreicht werden. Es wurden keine Untersuchungen in Bezug auf die Anwendung von Azithromycin bei dieser Patientengruppe durchgeführt.

Art der Anwendung

ZETHRUM 200 mg / 5 ml Pulver zur oralen Suspension wird als einmalige Tagesdosis verabreicht. Die genaue Dosis wird mithilfe der Spritze zur oralen Dosierung gemessen, die der Packung beigelegt ist. Kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Herstellung der Suspension: Dem Inhalt der Flasche werden 12 ml Wasser hinzugefügt. Danach wird die Flasche kräftig geschüttelt, um eine homogene Suspension (20 ml) zu erhalten. Die Flasche muss vor jeder Verwendung geschüttelt werden.

4.3. Kontraindikationen

ZETHRUM ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen Azithromycin, Erythromycin oder ein anderes Antibiotikum der Makrolid-Gruppe oder gegen einen der Hilfsstoffe des Arzneimittels, die in Punkt 6.1 aufgeführt sind.

Wegen der theoretischen Möglichkeit der Entwicklung von Ergotismus sollte es nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht werden, die Ergotaminderivate enthalten (siehe Punkt 4.4).

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Allergische Reaktionen

Wie bei Erythromycin und anderen Makroliden wurde über seltene schwere allergische Reaktionen berichtet, darunter angioneurotisches Ödem und Anaphylaxie (selten tödlich), dermatologische Reaktionen, einschließlich akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) (selten tödlich) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) nach Verabreichung von Azithromycin. Einige dieser Reaktionen auf Azithromycin führten zu wiederkehrenden Symptomen und erforderten eine längere Beobachtungs- und Behandlungszeit.

Bei Auftreten einer allergischen Reaktion sollte die Einnahme des Arzneimittels abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Ärzte sollen wissen, dass ein erneutes Auftreten der allergischen Symptome bei Beendigung der symptomatischen Behandlung möglich ist.

Erkrankungen der Leber

Aufmerksamkeit und Einschränkung der Behandlung mit Azithromycin sind erforderlich bei Lebererkrankungen mit starker Leberfunktionsstörung und Cholestase, da die Elimination von Azithromycin vorwiegend durch die Leber erfolgt.

Da der Hauptausscheidungsweg von Azithromycin über die Leber verläuft, darf Azithromycin bei Patienten mit einer schweren Lebererkrankung nur mit Vorsicht angewendet werden. Bei der Anwendung von Azithromycin wurden Fälle von fulminanter Hepatitis berichtet, die potenziell zu einer lebensbedrohlichen Leberinsuffizienz führen kann (siehe Punkt 4.8). Einige der Patienten hatten vorherige Lebererkrankungen oder haben möglicherweise andere hepatotoxische Arzneimittel eingenommen.

Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer Leber-Dysfunktion, wie z.B. schnelle Entwicklung von Asthenie, begleitet von Gelbsucht, dunklem Urin, hämorrhagischer Diathese oder hepatischer Enzephalopathie, muss umgehend ein Leberfunktionstest durchgeführt werden. Wenn Anzeichen für eine eingeschränkte Leberfunktion auftreten, sollte die Verabreichung von Azithromycin sofort eingestellt werden.

Ergotamin

Bei Patienten, die Ergotaminpräparate einnehmen, wird der Ergotismus beschleunigt, wenn gleichzeitig bestimmte Makrolid-Antibiotika verabreicht werden. Für Wechselwirkungen zwischen Ergotamin und Azithromycin liegen keine Daten vor. Wegen der theoretischen Möglichkeit des Auftretens von Ergotismus ist die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin und Ergotamin jedoch nicht empfohlen.

Superinfektionen

Wie bei anderen Antibiotika wird empfohlen, auf Anzeichen von Superinfektionen zu achten, die durch unempfindliche Mikroorganismen verursacht werden, einschließlich Pilzen und pseudomembranöser Kolitis unterschiedlichen Schweregrades. Mittelschwere und schwere Formen erfordern die Behandlung mit Elektrolytlösungen, Aminosäuren und anderen Lösungen zur parenteralen Ernährung sowie antibakteriellen Mitteln mit höherer Wirkung gegen *Clostridium difficile*. Bei allen Patienten, bei denen die Einnahme von Antibiotika mit Durchfall einhergeht, sollte CDAD in Betracht gezogen werden. Eine sorgfältige medizinische Nachsorge ist notwendig, da CDAD mehr als zwei Monate nach der Verabreichung von antibakteriellen Mitteln auftreten kann.

Erkrankungen der Niere

Bei Patienten mit schweren Nierenerkrankungen (Kreatinin-Clearance < 40 ml / min) erhöht sich die systemische Exposition von Azithromycin um ca. 33%. Für die sichere Anwendung von Azithromycin bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor, deswegen darf das Produkt in solchen Fällen nur mit großer Vorsicht angewendet werden. Bei mittlerer und leichter Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance > 40 ml / min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Verlängerte Repolarisation des Herzens und QT-Intervall

Bei Behandlung mit Antibiotika der Makrolid-Gruppe wurde eine Verlängerung der Repolarisation des Herzens und des QT-Intervalls beobachtet, die zu Arrhythmien und Rhythmusstörungen vom Typ „Torsade de pointes“ führen können. Bei Behandlung mit Azithromycin bei Patienten mit erhöhtem Risiko durch verlängerte Repolarisation des Herzens ist eine ähnliche Wirkung nicht völlig auszuschließen (siehe Punkt 4.8 Unerwünschte Nebenwirkungen) und ist bei der Behandlung folgender Patienten zu beachten:

- Patienten mit kongenitaler oder diagnostizierter Verlängerung des QT-Intervalls; die eine gleichzeitige Behandlung mit anderen Wirkstoffen erhalten, bei denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, wie z.B. Antiarrhythmika, Klassen Ia und III, Cisaprid und Terfenadin.
- Bei Patienten mit Elektrolytstörungen, insbesondere bei Hypokaliämie und Hypomagnesiämie; mit klinisch relevanter Bradykardie, kardialen Arrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz ist besondere Vorsicht geboten.

Myasthenia gravis

Es wurde über Fälle berichtet, in denen sich die Symptome der Myasthenia gravis verschlimmerten und das Myasthenia gravis-Syndrom bei Patienten, die mit Azithromycin behandelt wurden, neu auftrat (siehe Punkt 4.8).

Streptokokken-Infektionen

Normalerweise ist Azithromycin wirksam gegen Streptokokken im Oropharynx-Bereich, es liegen aber keine Daten vor, die die Wirksamkeit von Azithromycin zur Prävention von akutem rheumatischem Fieber bestätigen.

Diabetes

ZETHRUM Pulver zur oralen Suspension enthält Saccharose. Patienten mit seltenen, erheblichen Problemen, wie z.B. Fruktoseintoleranz, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Saccharose-Isomaltose-Insuffizienz, sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Eine 20 ml Flasche ZETHRUM 200 mg / 5 ml enthält 14,084 g Saccharose. 5 ml der hergestellten Suspension enthalten jeweils 3,521 g Saccharose.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen der Wechselwirkung

Antazida: Während einer pharmakokinetischen Studie, welche die Effekte der gleichzeitigen Anwendung von Azithromycin und Antazida untersucht, wurden keine Änderungen der absoluten Bioverfügbarkeit beobachtet, obwohl eine Verminderung der maximalen Plasmakonzentrationen um ca. 25% festgestellt wurde. Azithromycin sollte mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Anwendung von Antazida eingenommen werden.

Cetirizin: Bei gesunden Probanden zeigte die 5-tägige Verabreichung von Azithromycin und 20 mg Cetirizin keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen und keine Veränderungen des QT-Intervalls im Steady-State-Bereich.

Didanosin: Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin 1200 mg täglich und Didanosin 400 mg täglich bei 6 HIV-positiven Patienten hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Didanosin im Vergleich zum Placebo gezeigt.

Digoxin: Es gibt Hinweise darauf, dass Makrolid-Antibiotika den Digoxin-Metabolismus bei einigen Patienten beeinflussen können, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen und dem Risiko einer Digoxin-Intoxikation führen kann. Bei gleichzeitiger Anwendung von Makrolid-Antibiotika und Digoxin ist der Plasmaspiegel von Digoxin zu beobachten.

Zidovudin: Einfachdosen von 1000 mg und Mehrfachdosen von 1200 mg oder 600 mg Azithromycin haben keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen und die Ausscheidung von Zidovudin oder seines Glucuronid-Metaboliten im Urin. Andererseits führt die gleichzeitige Anwendung zur Erhöhung der Konzentration von phosphoryliertem Zidovudin (klinisch aktiver Metabolit) in mononukleären Zellen im peripheren Blut. Die klinische Relevanz ist unklar, aber der eventuelle Nutzen für den Patienten kann nicht ausgeschlossen werden.

Ergotaminderivate: Wegen der theoretischen Möglichkeit der Entwicklung von Ergotismus ist die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin mit Ergotamin-Derivaten nicht empfohlen (siehe Punkt 4.4).

Azithromycin zeigt keine signifikanten Wechselwirkungen mit dem hepatischen Cytochrom-P₄₅₀-System. Es ist davon auszugehen, dass es nicht den pharmakokinetischen Wechselwirkungen unterliegt, die bei Erythromycin und anderen Makroliden auftreten. Bei Azithromycin wird keine Induktion oder Inaktivierung des Cytochrom-P₄₅₀-Systems durch einen Cytochrom-Metabolit-Komplex beobachtet.

Durchgeführt wurden pharmakokinetische Studien zwischen Azithromycin und den folgenden Arzneimitteln, für die ein signifikanter Cytochrom-P₄₅₀-Metabolismus bekannt ist.

Atorvastatin: Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin (10 mg täglich) und Azithromycin (500 mg täglich) verändert die Plasmakonzentration von Atorvastatin nicht (ermittelt anhand der Inhibition von HMG-CoA-Reduktase).

Carbamazepin: Während einer pharmakokinetischen Studie zu Wechselwirkungen bei gesunden Probanden wurde kein signifikanter Effekt auf die Plasmaspiegel von Carbamazepin oder seinen aktiven Metaboliten durch Azithromycin beobachtet.

Cimetidin: In einer pharmakokinetischen Studie zu den Auswirkungen einer Einzeldosis Cimetidin, die 2 Stunden vor Azithromycin eingenommen wurde, wurden keine Veränderungen der Pharmakokinetik von Azithromycin beobachtet.

Antikoagulantien vom Cumarin-Typ: Während einer klinischen Studie bei gesunden Probanden wurde festgestellt, dass Azithromycin die gerinnungshemmende Wirkung einer Einzeldosis 15 mg Warfarin nicht beeinflusst. Es liegen jedoch Berichte über erhöhte Antikoagulation nach gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin und oralen Antikoagulantien vom Cumarin-Typ vor. Deswegen ist es in solchen Fällen empfohlen, die Prothrombinzeit häufig zu kontrollieren.

Ciclosporin: In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden wurde nach dreitägiger Anwendung einer Tagesdosis Azithromycin 500 mg, gefolgt von einer täglichen Ciclosporin-Einzeldosis 10 mg / kg eine signifikante Erhöhung der Werte C_{max} und AUC_{0-5} für Ciclosporin (mit 24% und 21%) festgestellt. Signifikante Änderungen der Werte von $AUC_{0-\infty}$ wurden nicht festgestellt. Dies erfordert eine sorgfältige Einschätzung des Risikos von gleichzeitiger Anwendung beider Arzneimittel. In den Fällen, in denen dies notwendig ist, ist eine regelmäßige Überwachung des Ciclosporinspiegels und ggf. eine entsprechende Dosisanpassung erforderlich.

Efavirenz: Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung einer Einzeldosis von 600 mg Azithromycin und einer Tagesdosis von 400 mg Efavirenz über einen Zeitraum von 7 Tagen festgestellt.

Fluconazol: Es wurde keine Veränderung in der Pharmakokinetik von Fluconazol festgestellt, das in einer Einzeldosis von 800 mg gleichzeitig mit Azithromycin in einer Einzeldosis von 1200 mg verabreicht wurde. Die gesamte Exposition und die Halbwertszeit von Azithromycin bleibt unverändert bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Fluconazol, jedoch wurde eine nicht signifikante klinische Verminderung von $C_{\max}$ (18%) von Azithromycin beobachtet.

Indinavir: Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hat keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Indinavir, angewendet bei einer Dosis von 800 mg dreimal täglich über 5 Tage.

Methylprednisolon: In einer pharmakokinetischen Studie zu Wechselwirkungen an gesunden Probanden wurde festgestellt, dass Azithromycin keinen signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Methylprednisolon hat.

Midazolam: Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von 500 mg Azithromycin täglich über 3 Tage zu keinen klinisch signifikanten Änderungen in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Midazolam, angewendet als Einzeldosis von 15 mg.

Nelfinavir: In einer klinischen Studie wurde festgestellt, dass sich die systemische Bioverfügbarkeit von Azithromycin bei gleichzeitiger Anwendung von Nelfinavir erhöht. Es wurden jedoch keine klinisch signifikanten unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet und eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Rifabutin: Bei gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin und Rifabutin werden die Plasmakonzentrationen beider Arzneimittel nicht beeinflusst. Es liegen Berichte über Neutropenie bei Personen, die gleichzeitig Azithromycin und Rifabutin einnehmen, vor (siehe Punkt 4.8. Unerwünschte Nebenwirkungen). Diese werden mit der Einnahme von Rifabutin assoziiert, ein Zusammenhang mit der Arzneimittel-Kombination wurde nicht bestätigt.

Sildenafil: Bei gesunden, männlichen Probanden wurde keine Beeinflussung von AUC und $C_{\max}$ von Sildenafil oder seinem Hauptmetaboliten bei Anwendung von Azithromycin, 500 mg täglich über 3 Tage, beobachtet.

Terfenadin: Während klinischer Studien sind keine gesicherten Daten zu Wechselwirkungen zwischen Azithromycin und Terfenadin gewonnen worden. Es ist aber empfohlen, wie bei anderen Makroliden, Azithromycin mit erhöhter Vorsicht gleichzeitig mit Terfenadin anzuwenden.

Theophyllin: Es liegen keine Daten für eine klinisch signifikante, pharmakokinetische Interaktion bei gleichzeitiger Anwendung von Theophyllin und Azithromycin vor.

Triazolam: Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin bei einer 500 mg Dosis am ersten Tag und 250 mg am zweiten Tag mit 125 mg Triazolam am zweiten Tag bei gesunden Probanden hatte keinen signifikanten Effekt auf die pharmakokinetischen Werte von Triazolam im Vergleich zu Triazolam und Placebo.

Trimethoprim / Sulfamethoxazol: Die gleichzeitige Anwendung von Trimethoprim / Sulfamethoxazol DS (160 mg / 800 mg) über 7 Tage mit Azithromycin 1200 mg am 7. Tag hat keinen signifikanten Effekt auf die Spitzenkonzentrationen, die gesamte Exposition oder die Ausscheidung von Trimethoprim und Sulfamethoxazol über den Urin. Die Serum-Konzentrationen von Azithromycin sind ähnlich zu denen, die bei den anderen Studien beobachtet wurden.

4.6. Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Studien der Reproduktion bei Tieren wurden mit Dosen bis zu mittleren toxischen Konzentrationen durchgeführt. Bei diesen Studien wurden keine Daten für fetale Schädigung durch Azithromycin gefunden. Das potentielle Risiko bei schwangeren Frauen ist nicht festgestellt worden, da ausreichende und gut kontrollierte Studien bei dieser Patientengruppe nicht verfügbar sind. Da Tierstudien nicht immer auf mögliche Ergebnisse beim Menschen schließen lassen, sollte Azithromycin während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn, es besteht ein eindeutiger Bedarf.

Stillzeit

Es liegen keine Daten vor, dass Azithromycin in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übergehen, sollte Azithromycin während der Stillzeit nur dann angewendet werden, wenn der Arzt beurteilt hat, dass der mögliche Nutzen der Behandlung über das potentielle Risiko für den Säugling hinausgeht.

4.7. Auswirkungen auf die Fähigkeit zum Führen von Kraftfahrzeugen und zur Bedienung von Maschinen

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen auf die Fähigkeit zum Führen von Kraftfahrzeugen und zur Bedienung von Maschinen vor.

4.8. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die folgende Tabelle stellt die unerwünschten Arzneimittelwirkungen dar, die während der klinischen Studien und der Überwachung nach Markteinführung beobachtet wurden, angeordnet nach System-Organ-Klassen und Häufigkeit.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die nach Markteinführung bekannt geworden sind, sind in *Kursiv* dargestellt. Die Häufigkeit wurde gemäß der festgelegten Konvention ermittelt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$); unbekannt (kann mit den vorliegenden Daten nicht beurteilt werden).

System-Organ-Klasse	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und Infektionskrankheiten	Candidosen, orale Candidosen, Infektionen der Scheide	Gelegentlich
	<i>Pseudomembranöse Kolitis</i> (siehe Punkt 4.4)	unbekannt
Blutstörungen und Störungen des Lymphsystems	Leukopenie, Neutropenie	Gelegentlich
	<i>Thrombozytopenie, hämolytische Anämie</i>	unbekannt
Störungen des Immunsystems	Angioödem, Überempfindlichkeit	Gelegentlich
	<i>Anaphylaktische Reaktion</i> (siehe Punkt 4.4)	unbekannt
Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung	Anorexie	Häufig
Psychischen Störungen	Nervosität	Gelegentlich
	Aufregung	Selten
	<i>Aggression, Angst</i>	unbekannt
Störungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerz, Parästhesie, Dysgeusie	Häufig
	Hypästhesie, Somnolenz, Schlaflosigkeit	Gelegentlich
	<i>Synkop. Krampf, psychomotorische Hyperaktivität, Anosmie, Ageusie, Parosmie, Myasthenia gravis</i> (siehe Punkt 4.4)	unbekannt
Augenstörungen	Sehstörungen	Häufig
Ohrstörungen und Störungen des Labyrinths	Taubheit	Häufig
	Gestörtes Gehör, Tinnitus	Gelegentlich
	Schwindel	Selten
Herzstörungen	Herzklopfen	Gelegentlich
	<i>Torsades de pointes</i> (siehe Punkt 4.4), <i>Arrhythmie</i> (siehe Punkt 4.4) inkl. <i>ventrikuläre Tachykardie</i>	unbekannt
Durchblutungsstörungen	<i>Hypotension</i>	unbekannt
Magen-Darm-Störungen	Durchfall, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Meteorismus	Sehr häufig
	Erbrechen, Dyspepsie	Häufig
	Gastritis, Konstipation	Gelegentlich
	<i>Pankreatitis, Verfärbung der Zunge</i>	unbekannt

Hepatobiliäre Störungen	Hepatitis	Gelegentlich
	Schädigung der Leberfunktion	Selten
	<i>Leberinsuffizienz (siehe Punkt 4.4)*, drohende Hepatitis, Lebernekrose, cholestatische Gelbsucht</i>	unbekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag, Pruritus	Häufig
	Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Photosensibilität, Urtikaria	Gelegentlich
	<i>Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)</i>	Selten
	Nebenwirkungen von Arzneimitteln mit Eosinophilie und systematischen Symptomen (DRESS)	Sehr selten
	<i>Toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Erythema multiforme</i>	unbekannt
Störungen des Bewegungsapparats und des Bindegewebes	Arthralgie	Häufig
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	<i>Akute Niereninsuffizienz, interstitielle Nephritis</i>	unbekannt
Generelle Störungen und Effekte am Anwendungsort	Müdigkeit	Häufig
	Schmerzen im Brustkorb, Ödem, Schwäche, Asthenie	Gelegentlich
Untersuchungen	Verringerte Lymphozytenzahl, erhöhte Eosinophilenzahl, erniedrigtes Bicarbonat im Blut	Häufig
	Erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhtes Serum-Bilirubin, erhöhter Harnstoff, erhöhtes Serum-Kreatinin, abnormaler Kaliumgehalt im Blut	Gelegentlich
	<i>Verlängertes QT-Intervall (siehe Punkt 4.4)</i>	unbekannt

* welche selten zum Tod führt

Meldung von vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Die Meldung von vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels ist wichtig. Das ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für das Arzneimittel. Medizinische Fachkräfte sind verpflichtet, jede vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkung zu melden:

Bulgarische Arzneimittelbehörde

ul. Damjan Grujew Nr. 8

1303 Sofia

Tel.: +359 2 8903417

Webseite: www.bda.bg

4.9. Überdosierung

Es liegen keine Daten zur Überdosierung von Azithromycin vor. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die nach der Verabreichung von Dosen auftreten, die deutlich über den empfohlenen therapeutischen Dosen liegen, sind mit denen vergleichbar, die bei der Behandlung mit den üblichen therapeutischen Dosen auftreten. Typische Symptome einer Überdosierung von Makrolid-Antibiotika sind vorübergehender Hörverlust, starke Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Im Falle einer Überdosierung ist es notwendig, medizinische Kohle, eine allgemeine symptomatische Behandlung und, falls erforderlich, geeignete Maßnahmen und Medikamente zur Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen anzuwenden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Infektionshemmende Mittel für systematische Anwendung, Makrolide; ATC Code: J01FA10

Wirkungsweise

Azithromycin ist ein Makrolid-Antibiotikum der Azalid-Gruppe. Das Molekül wird durch Anhängen eines Stickstoffatoms an den Lactonring von Erythromycin A gewonnen. Der chemische Name von Azithromycin ist 9-Desoxy-9 α -aza-9 α -methyl-9 α -homoerythromycin A. Der Wirkmechanismus von Azithromycin ist die Hemmung der Proteinbiosynthese in der Bakterienzelle durch Bindung an die ribosomale 50S-Untereinheit und die Hemmung der Peptid-Translokation.

Mechanismus der Resistenzentwicklung

Die Resistenz gegen Azithromycin kann angeboren oder erworben sein. Es gibt drei Hauptresistenzmechanismen bei Bakterien: Änderung des Wirkungsortes, Änderung der Transportmechanismen des Antibiotikums und Modifizierung des Antibiotikums. Vollständige Kreuzresistenz wurde bei *Streptococcus pneumoniae*, β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A, *Enterococcus faecalis* und *Staphylococcus aureus*, einschließlich methicillinresistente Stämme von *S. aureus* (MRSA) gegenüber Erythromycin, Azithromycin, anderen Makrolid-Antibiotika und Lincosamiden festgestellt.

Grenzen

Grenzen der minimalen Hemmkonzentration (MIC) nach EUCAST (Europäischer Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit):

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

Empfindlichkeit

Die Prävalenz von erworbener Resistenz variiert in Abhängigkeit von der geografischen Lage und der Zeit für ausgewählte Spezies, deswegen sind Informationen über die Resistenz in dem jeweiligen Gebiet, insbesondere bei Behandlung von schweren Infektionen, erforderlich. Es ist ein Gutachten erforderlich, wenn die Resistenzspezifität die Wirksamkeit der Azithromycin-Therapie infrage stellt.

Antibakterielles Spektrum von Azithromycin

Empfindliche Mikroorganismen	
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u>	<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
Methycillin-empfindlich	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
Penicillin-empfindlich	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Gruppe A)	<i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u>	<u>Andere Mikroorganismen</u>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Fusobacterium</i> spp	
<i>Prevotella</i> spp.	
<i>Porphyromonas</i> spp.	

Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz problematisch sein kann	
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen	Mikroorganismen mit angeborener Resistenz
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Penicillin-intermediate	<i>Enterococcus faecalis</i> ,
Penicillin-resistent	Staphylococci MRSA, MRSE*
	Anaerobe Mikroorganismen
	<i>Bacteroides fragilis</i> -Gruppe

* Methicillin-resistente Staphylokokken haben eine weit verbreitete, erworbene Resistenz gegen Makrolide und werden in diese Gruppe eingeordnet, weil sie sehr selten für Azithromycin empfindlich sind.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Die Bioverfügbarkeit von Azithromycin nach oraler Anwendung beträgt ca. 37%.

Die maximalen Plasmakonzentrationen werden 2 – 3 Stunden nach oraler Einnahme des Arzneimittels erreicht.

Verteilung

Nach oraler Anwendung wird Azithromycin im ganzen Körper verteilt. Dabei wurde festgestellt, dass die Konzentrationen von Azithromycin im Gewebe höher (bis zu 50-mal) als die im Plasma sind. Das zeigt, dass Azithromycin in hohem Maß an das Gewebe bindet.

Die Bindung an Plasmaproteine variiert in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration und liegt zwischen 12% bei Plasmakonzentration von 0,5 µg / ml bis zu 52% bei einer Konzentration von 0,05 µg Azithromycin / ml im Serum. Das durchschnittliche Verteilungsvolumen im steady state (VV_{ss}) beträgt 31,1 l / kg.

Metabolismus und Elimination

Die endgültige Eliminationshalbwertszeit im Plasma spiegelt weitgehend die Eliminationshalbwertszeit aus dem Gewebe wider, die 2 – 4 Tage beträgt. Ca. 12% einer intravenös verabreichten Dosis Azithromycin wird innerhalb von 3 Tagen unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Sehr große Konzentrationen von unverändertem Azithromycin wurden in der menschlichen Galle gefunden. Darüber hinaus wurden in der Galle zehn Metaboliten festgestellt, die durch N- und O-Demethylierung, durch Hydroxylierung von Desosamin und Aglykon-Ringen und durch Zerfallen von Cladinose-Konjugaten gebildet wurden. Der Vergleich der Resultate von flüssigchromatographischen und mikrobiologischen Analysen zeigt, dass die Metaboliten von Azithromycin keine antibakterielle Wirkung haben.

Während Tierversuchen wurden hohe Konzentrationen von Azithromycin in Phagozyten festgestellt. Es wurde auch festgestellt, dass während der aktiven Phagozytose höhere Konzentrationen von Azithromycin freigesetzt wurden, im Vergleich zu diesen, die von nicht aktiven Phagozyten freigesetzt wurden. In Tiermodellen führt das zu höheren Konzentrationen von Azithromycin am Ort der Infektion.

5.3. Vorklinische Sicherheitsdaten

Während Studien mit Tieren (Mäuse, Ratten und Hunde), bei denen höhere Dosen als die klinisch therapeutischen Dosen verwendet wurden, wurde eine reversible Phospholipidose bei mehrfacher Anwendung von Azithromycin beobachtet, es wurden aber keine toxikologischen Folgen beobachtet, die damit in Zusammenhang standen. Die Relevanz dieses Ergebnisses für Menschen, die Azithromycin gemäß den Empfehlungen erhalten, ist unbekannt.

Karzinogenes Potential

Es wurden keine Langzeitstudien an Tieren hinsichtlich des karzinogenen Potenzials durchgeführt, da das Arzneimittel für eine kurzfristige Verabreichung vorgesehen ist und keine Daten vorliegen, die auf ein karzinogenes Potenzial hindeuten.

Mutagenes Potential

Es gibt keine Daten zur genetischen Mutation oder Chromosomenmutationen bei *in-vitro*- und *in-vivo*-Versuchen bei Säugetieren, die von Azithromycin verursacht wurden.

Reproduktionstoxizität

Während Studien an Tieren in Bezug auf den embryotoxischen Effekt von Azithromycin wurden keine teratogenen Effekte bei Mäusen und Ratten festgestellt. Bei Ratten führten Tagesdosen von 100 und 200 mg / kg Körpergewicht zur leichten Verzögerung der Ossifikation beim Fetus und zur Erhöhung des Gewichts der Mutter. Bei peri- und postnatalen Studien bei Ratten wurde eine leichte Verzögerung der körperlichen Entwicklung und Reflexentwicklung bei der Anwendung von Azithromycin mit 50 mg / kg täglich beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE DATEN

6.1. Liste der Hilfsstoffe

Saccharose
Mannitol
Natriumcarbonat, wasserfrei
Xanthan-Gummi
Siliciumdioxid, kolloidal, wasserfrei
Erdbeeraroma
Bananenaroma
Natrium-Saccharin

6.2. Unverträglichkeiten

Sind nicht bekannt.

6.3. Haltbarkeitsdauer

Pulver zur oralen Suspension: 30 (dreißig) Monate.
Hergestellte Suspension: 5 Tage.

6.4. Spezielle Lagerungsbedingungen

Pulver zur oralen Suspension: bei einer Temperatur unter 25°C.
Hergestellte Suspension: bei einer Temperatur unter 25°C.

6.5. Typ und Inhalt der Packung

ZETHRUM 200 mg / 5 ml Pulver zur oralen Suspension in brauner 30 ml Glasflasche mit Schraubkappe aus Polyethylen und Sicherungsring.

Eine Flasche mit Packungsbeilage für Patienten und einer Spritze zur oralen Dosierung ist der Einzelverpackung beigelegt.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen zur Entsorgung und Handhabung

Eine 20 ml Flasche ZETHRUM 200 mg / 5 ml, Pulver zur oralen Suspension, enthält 800 mg Azithromycin als Pulver zur oralen Suspension (16 g), ausreichend zur Herstellung von 20 ml Suspension durch Hinzufügen von 12 ml Wasser.

Das Produkt wird nur nach Herstellung der oralen Suspension angewendet. Vor der Anwendung sollte die Flasche mit der hergestellten Suspension kräftig geschüttelt werden.

7. INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

CHEMAX PHARMA Ltd
8A Goritsa Str.
1618, Sofia
Bulgarien

8. NUMMER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Reg. Nr. 20130022

9. DATUM DER ERSTEN GENEHMIGUNG / ERNEUERUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Datum der ersten Genehmigung: 08.01.2013

Datum der letzten Erneuerung: 09.02.2018

10. DATUM DER AKTUALISIERUNG DES TEXTES

Mai 2023