

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azithromycin - 1 A Pharma 200 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml der zubereiteten Suspension enthalten 209,6 mg Azithromycin-Dihydrat, entsprechend 200 mg Azithromycin.

1 ml der zubereiteten Suspension enthalten 41,92 mg Azithromycin-Dihydrat, entsprechend 40 mg Azithromycin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

5 ml der zubereiteten Suspension enthalten 3,71 g Saccharose, 0,03 g Aspartam (E 951), bis zu 410 Nanogramm Benzylalkohol und bis zu 85 Nanogramm Sulfite

Azithromycin - 1 A Pharma 200 mg/5 ml enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Weißes bis cremefarbenes kristallines Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Azithromycin - 1 A Pharma 200 mg/5 ml ist angezeigt zur Behandlung folgender Infektionen, die durch Azithromycin-empfindliche Erreger hervorgerufen sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- akute bakterielle Sinusitis (adäquat diagnostiziert)
- akute bakterielle Otitis media (adäquat diagnostiziert)
- Pharyngitis, Tonsillitis
- akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (adäquat diagnostiziert)
- leichte bis mäßig schwere ambulant erworbene Pneumonie
- Haut- und Weichteilinfektionen
- unkomplizierte, durch *Chlamydia trachomatis* verursachte Urethritis und Zervizitis

Die offiziellen Richtlinien zur sachgerechten Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

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

Für alle anderen Indikationen beträgt die Gesamtdosis 1500 mg, verabreicht über 3 aufeinander folgende Tage mit 500 mg pro Tag. Alternativ kann die gleiche Gesamtdosis (1500 mg) auch über einen Zeitraum von 5 Tagen gegeben werden, mit 500 mg am 1. Tag und anschließend 250 mg an den Tagen 2 bis 5.

Für die Behandlung dieser Patienten stehen auch andere Darreichungsformen zur Verfügung.

Azithromycin - 1 A Pharma® 200 mg/5 ml

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahren)

Die Gesamtdosis bei Kindern mit 1 Jahr und älter beträgt 30 mg/kg, verabreicht entweder über drei Tage mit 1-mal täglich 10 mg/kg oder über einen Zeitraum von fünf Tagen beginnend mit einer Einzeldosis von 10 mg/kg am ersten Tag, gefolgt von Dosen von 5 mg/kg pro Tag über die folgenden 4 Tage, entsprechend der Tabelle (siehe unten). Über die Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr liegen nur begrenzt Daten vor.

Gewicht (kg)	3-Tage-Therapie	5-Tage-Therapie		erforderliche Packungsgröße (ml zubereitete Suspension)
	Tage 1 – 3 10 mg/kg/Tag	Tag 1 10 mg/kg/Tag	Tage 2 – 5 5 mg/kg/Tag	
10 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml
12 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	15 ml
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17 – 25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml
26 – 35 kg	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	30 ml
36 – 45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	37,5 ml

Die Dosierung zur Behandlung einer durch *Streptococcus pyogenes* hervorgerufenen Pharyngitis stellt eine Ausnahme dar: Bei der Behandlung einer Pharyngitis, verursacht durch *Streptococcus pyogenes*, hat sich Azithromycin bei Kindern mit der Gabe einer Einzeldosis von 10 mg/kg oder 20 mg/kg über 3 Tage mit einer maximalen Tagesdosis von 500 mg als wirksam erwiesen. Bei diesen beiden Dosierungen wurde eine vergleichbare klinische Wirkung beobachtet, auch wenn die Eradikation der Bakterien bei einer Tagesdosis von 20 mg/kg ausgeprägter war.

Penicillin ist jedoch das Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung einer durch *Streptococcus pyogenes* hervorgerufenen Pharyngitis und der Prophylaxe eines nachfolgenden rheumatischen Fiebers.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßig stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 10 – 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßig starker Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Vor der Anwendung muss das Pulver mit Wasser zu einer weißen bis cremefarbenen, homogenen Suspension zubereitet werden (siehe Abschnitt 6.6). Nach der Zubereitung kann das Arzneimittel mit Hilfe einer PE/PP-Dosierspritze verabreicht werden.

Der bittere Nachgeschmack kann durch das Nachtrinken von Fruchtsaft direkt nach der Einnahme der Suspension vermieden werden. Azithromycin Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sollte in einer Einzeldosis pro Tag gegeben werden. Die Suspension kann zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erythromycin, andere Makrolid- oder Ketolid-Antibiotika, Benzylalkohol, Sulfite oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

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

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

Lebertoxizität

Da Azithromycin hauptsächlich über die Leber eliminiert wird, sollte Patienten mit schweren Lebererkrankungen Azithromycin nur unter besonderer Vorsicht gegeben werden. Unter der Behandlung mit Azithromycin wurde über Fälle von fulminanter Hepatitis berichtet, die unter Umständen zu einem lebensbedrohlichen Leberversagen führen können (siehe Abschnitt 4.8). Einige der Patienten hatten möglicherweise eine vorbestehende Lebererkrankung oder nahmen weitere hepatotoxische Arzneimittel ein.

Beim Auftreten von Symptomen einer eingeschränkten Leberfunktion (z. B. rasch fortschreitende Asthenie zusammen mit einer Gelbsucht, dunkler Urin, Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie) sollten Leberfunktionstests/Leberuntersuchungen durchgeführt werden. Die Behandlung mit Azithromycin sollte sofort abgebrochen werden, falls Leberfunktionsstörungen auftreten.

Über abnorme Leberfunktion, Hepatitis, cholestatischen Ikterus, Lebernekrose und Leberversagen wurde berichtet, von denen einige zum Tod geführt haben. Setzen Sie Azithromycin sofort ab, wenn Anzeichen und Symptome einer Hepatitis auftreten.

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.

Pseudomembranöse Kolitis

Nach Anwendung von Makrolid-Antibiotika wurde über Fälle von pseudomembranöser Kolitis berichtet. Daher ist bei Patienten, bei denen nach Beginn der Behandlung mit Azithromycin Durchfall auftritt, an diese Diagnose zu denken.

Ergotamin Derivate

Es wurde beobachtet, dass es bei gleichzeitiger Anwendung von Ergot-Alkaloiden und Makrolid-Antibiotika zur Entwicklung eines Ergotismus kommen kann. Die Wechselwirkungen zwischen Ergot-Alkaloiden und Azithromycin wurden nicht untersucht. Aufgrund der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus sollten Azithromycin und Ergotamin-Derivate nicht gleichzeitig gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Superinfektionen

Wie bei allen Antibiotika wird empfohlen, auf Zeichen einer Superinfektion mit nicht-empfindlichen Erregern, einschließlich Pilzen, zu achten.

Kreuzresistenz

Kreuzresistenz besteht zwischen Azithromycin und anderen Makroliden (Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin), Lincosamiden und Streptogramin B (MLSB-Phänotyp). Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Arzneimittel aus derselben oder einer verwandten Gruppe von antibakteriellen Wirkstoffen wird nicht empfohlen.

Clostridoides-difficile-assoziierten Diarrhöen

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Azithromycin, wurde über das Auftreten von *Clostridoides-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.

Azithromycin - 1 A Pharma® 200 mg/5 ml

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



C. difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung von CDAD beitragen. Hypertoxin produzierende Stämme von *C. difficile* sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, da derartige Infektionen therapieresistent gegenüber einer antibiotischen Therapie sein können und eventuell eine Kolektomie notwendig machen. Eine CDAD muss daher bei allen Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen nach einer Antibiotika-Anwendung eine Diarrhö auftritt. Hierbei ist eine sorgfältige Anamnese durchzuführen, da eine CDAD bis zu 2 Monate nach Durchführung einer Antibiotikatherapie auftreten kann.

Nierenfunktionsstörung

Bei niereninsuffizienten Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate < 10 ml/min sollte man vorsichtig beim Einsatz von Azithromycin sein, da eine Erhöhung der Azithromycin-Konzentrationen um 33 % beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei der Behandlung mit Makroliden, einschließlich Azithromycin, wurde eine Verlängerung der Repolarisation des Herzens und des QT-Intervalls beobachtet, die zu Arrhythmien und Torsade de pointes führen können (siehe Abschnitt 4.8). Dies kann zu einem gesteigerten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsade de pointes) und Herzstillstand führen. Azithromycin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Prädisposition zu Arrhythmien (vor allem Frauen und ältere Menschen) verwendet werden:

- mit angeborener oder nachgewiesener QT-Verlängerung
- die mit anderen Wirkstoffen behandelt werden, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen, wie z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA (Chinidin und Procainamid) und Klasse III (Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Hydroxychloroquin, Cisaprid und Terfenadin (siehe Abschnitt 4.5), Antipsychotika wie Pimozid, Antidepressiva wie Citalopram und Fluorchinolone wie Moxifloxacin und Levofloxacin.
- mit Elektrolytstörungen, insbesondere bei Hypokaliämie und Hypomagnesiämie
- mit klinisch relevanter Bradykardie, Herzrhythmusstörungen oder schwerer Herzinsuffizienz

Epidemiologische Studien zur Untersuchung des Risikos von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen bei der Verabreichung von Makroliden haben unterschiedliche Ergebnisse gezeigt. Einige Beobachtungsstudien haben ein seltenes, kurzzeitiges Risiko für Arrhythmien, Myokardinfarkte und kardiovaskuläre Mortalität bei der Verabreichung von Makroliden, einschließlich Azithromycin, nachgewiesen. Diese Zusammenhänge sollten bei der Verschreibung von Azithromycin im Rahmen der Nutzen-Risiko-Bewertung berücksichtigt werden.

Myasthenia gravis

Unter einer Therapie mit Azithromycin wurde über eine Exazerbation der Symptome einer Myasthenia gravis und das erstmalige Auftreten eines Myasthenia-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Pädiatrische Patienten

Sicherheit und Wirksamkeit der Vorbeugung und Behandlung von *Mycobacterium-avium*-Infektionen bei Kindern wurde nicht nachgewiesen.

Vor der Verschreibung von Azithromycin sollte Folgendes berücksichtigt werden:

Schwere Infektionen

Azithromycin - 1 A Pharma 200 mg/5 ml ist nicht geeignet für die Behandlung schwerer Infektionen, bei denen rasch eine hohe Konzentration des Antibiotikums im Blut benötigt wird.

Azithromycin ist nicht Mittel der ersten Wahl für die empirische Behandlung von Infektionen in Regionen, in denen die Prävalenz von resistenten Isolaten 10 % oder mehr beträgt (siehe Abschnitt 5.1).

In Gebieten mit hoher Inzidenz einer Erythromycin-A-Resistenz ist es besonders wichtig, die Entwicklung von Empfindlichkeitsspektren gegenüber Azithromycin und anderen Antibiotika zu berücksichtigen.

Wie bei anderen Makroliden wurden für Azithromycin in einigen europäischen Ländern hohe Resistenzraten von *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) beschrieben. Dies sollte bei der Behandlung von Infektionen, die durch *Streptococcus pneumoniae* hervorgerufen sind, berücksichtigt werden.

Pharyngitis/Tonsillitis

Azithromycin ist nicht das Mittel der ersten Wahl für die Behandlung einer Pharyngitis oder Tonsillitis, die durch *Streptococcus pyogenes* hervorgerufen wird. In dem Falle sowie für die Prophylaxe eines akuten rheumatischen Fiebers ist Penicillin das Mittel der ersten Wahl.

Azithromycin - 1 A Pharma® 200 mg/5 ml

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



Sinusitis

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

Akute Otitis media

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

Infektionen der Haut und der Weichteilgewebe

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

Infizierte Brandwunden

Azithromycin ist nicht angezeigt zur Behandlung infizierter Brandwunden.

Sexuell übertragene Krankheiten

Bei sexuell übertragenen Krankheiten ist eine gleichzeitige Infektion mit *T. pallidum* auszuschließen.

Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen

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

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose, Natrium, Aspartam, Benzylalkohol und Sulfite

5 ml Azithromycin - 1 A Pharma 200 mg/5 ml enthalten 3,71 g Saccharose (Zucker). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Azithromycin - 1 A Pharma 200 mg/5 ml nicht einnehmen.

Azithromycin - 1 A Pharma 200 mg/5 ml enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml Suspension, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Azithromycin - 1 A Pharma 200 mg/5 ml enthält 0,03 g Aspartam pro 5 ml Suspension als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie. Zur Beurteilung der Anwendung von Aspartam bei Säuglingen unter 12 Wochen liegen weder präklinische noch klinische Daten vor.

Azithromycin - 1 A Pharma 200 mg/5 ml enthält bis zu 410 Nanogramm Benzylalkohol pro 5 ml Suspension.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (so genanntes „Gaspingsyndrom“) bei Neugeborenen in Verbindung gebracht, daher sollte er nicht bei einem neugeborenen Baby (bis zu 4 Wochen alt) angewendet werden.

Bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) soll das Arzneimittel aufgrund von Akkumulation nicht länger als eine Woche angewendet werden.

Große Mengen Benzylalkohol sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und in der Schwangerschaft und Stillzeit.

Azithromycin - 1 A Pharma 200 mg/5 ml enthält bis zu 85 Nanogramm Sulfite pro 5 ml Suspension und kann selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antazida

In einer pharmakokinetischen Studie zur Auswirkung einer gleichzeitigen Gabe von Antazida und Azithromycin wurde insgesamt keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit beobachtet, obwohl die maximalen Serumspiegel um 25 % erniedrigt waren. Bei Patienten, die sowohl Azithromycin als auch Antazida erhalten, sollten die Arzneimittel nicht gleichzeitig, sondern im Abstand von etwa 2 Stunden, eingenommen werden.

Azithromycin - 1 A Pharma® 200 mg/5 ml

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



Cetirizin

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

Didanosin (Dideoxyinosin)

Im Vergleich mit Placebo schien die gleichzeitige Gabe von 1200 mg Azithromycin und 400 mg Didanosin bei 6 HIV-Probanden keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Didanosin zu haben.

Digoxin und Colchicin (P-Glykoprotein-Substrat)

Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Applikation von Makrolid-Antibiotika, wie Azithromycin, mit P-Glykoprotein-Substraten wie Digoxin und Colchicin zu einem erhöhten Serumspiegel des P-Glykoprotein-Substrats führt. Deshalb sollte die Möglichkeit einer erhöhten Serum-Konzentration des Substrats bei gleichzeitiger Gabe von Azithromycin und dem P-Glykoprotein-Substrat, berücksichtigt werden.

Ergotamin-Derivate

Wegen der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus sollten Azithromycin und Ergotamin nicht gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zidovudin

Einzeldosen von 1000 mg Azithromycin und Mehrfachdosen von 600 mg oder 1200 mg Azithromycin hatten keine Auswirkung auf die Plasma-Pharmakokinetik oder renale Ausscheidung von Zidovudin oder seines Glucuronid-Metaboliten. Durch die Verabreichung von Azithromycin erhöhte sich jedoch die Konzentration von phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch aktiven Metaboliten, in peripheren mononuklearen Blutzellen. Die klinische Bedeutung dieses Ergebnisses ist noch unklar; es könnte jedoch für den Patienten von Nutzen sein.

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 wurden durchgeführt zwischen Azithromycin und **folgenden Arzneimitteln**, die bekanntermaßen über Cytochrom P450 metabolisiert werden:*

Astemizol, Alfentanil

Es liegen keine Daten zu Wechselwirkungen mit Astemizol oder Alfentanil vor. Eine gleichzeitige Gabe dieser Arzneimittel sollte wegen der bekannten Wirkungsverstärkung dieser Arzneimittel bei gleichzeitiger Anwendung mit dem Makrolid-Antibiotikum Erythromycin mit Vorsicht erfolgen.

Atorvastatin

Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin (10 mg/Tag) und Azithromycin (500 mg/Tag) veränderte die Plasmakonzentration von Atorvastatin nicht (basierend auf dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Assay). Allerdings wurde nach Markteinführung über Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten, die Azithromycin und Statine einnahmen, berichtet.

Carbamazepin

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden, die gleichzeitig Azithromycin erhielten, wurde keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Carbamazepin oder seines aktiven Metaboliten beobachtet.

Cisaprid

Cisaprid wird in der Leber durch das Enzym CYP 3A4 metabolisiert. Da Makrolide dieses Enzym hemmen, kann die gleichzeitige Gabe von Cisaprid zu einer Zunahme der Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikulären Arrhythmien und Torsade de pointes führen.

Cimetidin

Eine Einzeldosis Cimetidin, die 2 Stunden vor Azithromycin verabreicht wurde, hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Azithromycin.

Azithromycin - 1 A Pharma® 200 mg/5 ml

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



Orale Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ

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

Ciclosporin

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

Efavirenz

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einmaldosis von 600 mg Azithromycin und Efavirenz 400 mg/Tag über 7 Tage resultierte nicht in klinisch relevanten pharmakokinetischen Interaktionen.

Fluconazol

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von 800 mg Fluconazol als Einzeldosis. Gesamtverfügbarkeit und Halbwertszeit von Azithromycin waren unverändert, obwohl ein klinisch nicht signifikanter Abfall von $C_{\max}$ (18 %) beobachtet wurde.

Indinavir

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keine statistisch signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Indinavir, das mit 800 mg 3-mal täglich über 5 Tage verabreicht wurde.

Methylprednisolon

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden wurde keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Methylprednisolon beobachtet.

Midazolam

Die gleichzeitige Gabe von Azithromycin 500 mg/Tag über 3 Tage resultierte bei gesunden Probanden in keinen klinisch signifikanten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Veränderungen einer Einzeldosis von 15 mg Midazolam.

Nelfinavir

Die gleichzeitige Gabe von 1200 mg Azithromycin und Nelfinavir im Steady State (3-mal täglich 750 mg) resultierte in einer Zunahme der Azithromycin-Konzentration. Es wurden keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen beobachtet. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Rifabutin

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

Eine Neutropenie wurde bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig mit Azithromycin und Rifabutin behandelt wurden. Obwohl eine Neutropenie mit der Anwendung von Rifabutin in Verbindung gebracht wurde, konnte ein Kausalzusammenhang mit der Kombination mit Azithromycin nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Sildenafil

Die Gabe von 500 mg Azithromycin über 3 Tage an gesunde männliche Probanden ergab keinen Hinweis über einen Einfluss auf die AUC und $C_{\max}$ von Sildenafil oder seinen Hauptmetaboliten.

Terfenadin

Azithromycin hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von 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.

Azithromycin - 1 A Pharma® 200 mg/5 ml

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



Theophyllin

Pharmakokinetische Studien mit gesunden Probanden ergaben bei gleichzeitiger Anwendung keine Hinweise auf Interaktionen zwischen Azithromycin und Theophyllin.

Triazolam

Die gleichzeitige Gabe von Azithromycin (500 mg an Tag 1 und 250 mg an Tag 2) und 0,125 mg Triazolam an Tag 2 an 14 gesunde Probanden hatte keinen signifikanten Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter von Triazolam im Vergleich zu Triazolam und Placebo.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Die gleichzeitige Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (160 mg/800 mg) über 7 Tage mit 1200 mg Azithromycin an Tag 7 hatte keinen signifikanten Einfluss auf Spitzenkonzentrationen, Gesamtverfügbarkeit oder renale Ausscheidung von Trimethoprim oder Sulfamethoxazol. Die Azithromycin-Serumkonzentrationen waren mit denen aus anderen Studien vergleichbar.

Hydroxychloroquin

Azithromycin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern und Herzrhythmusstörungen auslösen können, z. B. Hydroxychloroquin.

Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern

Azithromycin sollte nicht gemeinsam mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4).

Protease-Inhibitoren

Es liegen noch keine Daten zu möglichen Wechselwirkungen mit Protease-Inhibitoren vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität haben gezeigt, dass Azithromycin über die Plazenta den Fetus erreicht, jedoch wurden keine teratogenen Effekte beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Aus Beobachtungsstudien, die in mehreren Ländern durchgeführt wurden, liegen zahlreiche Daten zur Azithromycin-Exposition während der Schwangerschaft im Vergleich zum Verzicht auf den Einsatz von Antibiotika oder zum Einsatz eines anderen Antibiotikums im gleichen Zeitraum vor. Während die meisten Studien keinen Zusammenhang mit unerwünschten Wirkungen auf den Fötus wie schweren angeborenen Fehlbildungen oder kardiovaskulären Fehlbildungen nahelegen, gibt es lediglich begrenzte epidemiologische Hinweise auf ein erhöhtes Fehlgeburtsrisiko nach Azithromycin-Exposition in der Frühschwangerschaft.

Azithromycin sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies klinisch erforderlich ist und der Nutzen der Behandlung voraussichtlich die eventuell bestehenden geringfügigen erhöhten Risiken überwiegt.

Stillzeit

Azithromycin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Aufgrund der langen Halbwertszeit ist eine Anreicherung in der Milch möglich. Informationen aus der veröffentlichten Literatur weisen darauf hin, dass dies bei kurzfristiger Anwendung nicht zu klinisch relevanten Mengen in der Milch führt. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen von Azithromycin bei gestillten Kindern beobachtet.

Es sollte eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, ob auf die Azithromycin-Therapie verzichtet werden soll oder die Behandlung begonnen wird. Dabei sollte sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Therapienutzen für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

In Fertilitätsstudien an Ratten wurden reduzierte Schwangerschaftsraten nach der Gabe von Azithromycin beobachtet. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist unbekannt.

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

Es gibt keine Hinweise, dass Azithromycin die Fähigkeit des Patienten aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen sowie Maschinen zu bedienen beeinträchtigt. Bei der Ausübung dieser Tätigkeiten sollte mit dem Auftreten von Nebenwirkungen wie Schwindel, Sehverschlechterung und verschwommenes Sehen gerechnet werden (Abschnitt 4.8).

Azithromycin - 1 A Pharma® 200 mg/5 ml

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



4.8 Nebenwirkungen

Die Tabelle listet Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Post-Marketing-Überwachungssystemen nach Organklassen und Häufigkeiten sortiert auf.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Nebenwirkungen, bei denen ein möglicher oder wahrscheinlicher Zusammenhang mit Azithromycin besteht, basierend auf klinischen Studien und Postmarketing-Überwachung

System-Organklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Candidose, Vaginitis, Pneumonie, Pilzinfektionen, bakterielle Infektionen, Pharyngitis, Gastroenteritis, Krankheiten des Atmungssystems, Rhinitis
	Nicht bekannt	pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie
	Nicht bekannt	Thrombozytopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktionen
	Nicht bekannt	schwere (teils tödliche) anaphylaktische Reaktionen z. B. anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Nervosität, Schlaflosigkeit
	Selten	Agitation, Reizbarkeit
	Nicht bekannt	Aggression, Angst, Delirium, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen, Somnolenz, Geschmacksstörungen, Parästhesie
	Gelegentlich	Hypästhesie
	Nicht bekannt	Synkope, Krampfanfälle, psychomotorische Hyperaktivität, Anosmie, Ageusie, Parosmie, Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörungen
	Nicht bekannt	verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Häufig	Taubheit
	Gelegentlich	Funktionsstörung des Gehörs, Drehschwindel, Schwerhörigkeit einschließlich Taubheit und/oder Tinnitus
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen
	Nicht bekannt	Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4), Arrhythmie (siehe Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikulärer Tachykardie, QT-Intervall-Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hitzewallungen
	Nicht bekannt	Hypotonie

Azithromycin - 1 A Pharma® 200 mg/5 ml

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Atemnot, Nasenbluten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö, Abdominalschmerz, Übelkeit, Flatulenz
	Häufig	Erbrechen, Dyspepsie
	Gelegentlich	Gastritis, Verstopfung, Dysphagie, Blähung des Abdomens, trockener Mund, Aufstoßen, Ulzerationen im Mund, Hypersalivation
	Nicht bekannt	Pankreatitis, Zungenverfärbung, Zahnverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Leberfunktionsstörung, Hepatitis
	Selten	cholestatischer Ikterus
	Nicht bekannt	Leberversagen (welches selten zum Tod führte) (siehe Abschnitt 4.4), fulminante Hepatitis, Lebernekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag, Pruritus
	Gelegentlich	Urtikaria, Dermatitis, Trockene Haut, Hyperhidrosis, Stevens-Johnson-Syndrom, Photosensitivitätsreaktionen
	Selten	akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Medikamentenausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
	Nicht bekannt	toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Arthralgie
	Gelegentlich	Osteoarthritis, Myalgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Dysurie, Nierenschmerzen
	Nicht bekannt	akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Metrorrhagie, Funktionsstörung der Hoden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Erschöpfung
	Gelegentlich	Ödeme, Asthenie, Unwohlsein, Gesichtssödem, Brustschmerzen, Fieber, Schmerzen, periphere Ödeme
Untersuchungen	Häufig	erniedrigte Anzahl der Lymphozyten, erhöhte Anzahl der eosinophilen Granulozyten, niedrige Bikarbonatwerte im Blut, erhöhte Anzahl basophiler Granulozyten, erhöhte Anzahl der Monozyten, erhöhte Anzahl der neutrophilen Granulozyten
	Gelegentlich	Aspartat-Aminotransferase erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht, Blut-Bilirubin erhöht, Blut-Harnstoff erhöht, Blut-Kreatinin erhöht, anormale Kaliumwerte im Blut, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Chlorid-Wert erhöht, Glucose erhöht, Thrombozyten erhöht, erniedrigter Hämatokrit
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	posttherapeutische Komplikationen

Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Prophylaxe und Therapie des *Mycobacterium-avium*-Komplex im Zusammenhang stehen, basieren auf klinischen Studien und Überwachungsstudien nach dem In-Verkehr-Bringen des Arzneimittels. Diese Nebenwirkungen unterscheiden sich von den Darreichungsformen mit sofortiger Freisetzung oder den retardiert-freisetzenden Darreichungsformen entweder in Art oder in der Häufigkeit:

Azithromycin - 1 A Pharma® 200 mg/5 ml

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



System-Organklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesie, Geschmacksstörungen
	Gelegentlich	Hypoästhesie
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Taubheit
	Gelegentlich	Schwerhörigkeit, Tinnitus
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Diarrhoe, Abdominalschmerz, Übelkeit, Flatulenzen, Bauchbeschwerden, weiche Stühle
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag, Pruritus
	Gelegentlich	Stevens-Johnson-Syndrom, photosensible Reaktionen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Erschöpfung
	Gelegentlich	Asthenie, Unwohlsein

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die bei der Anwendung von Dosen oberhalb der empfohlenen Dosierung aufgetretenen Symptome sind vergleichbar mit den bekannten Nebenwirkungen bei normaler Dosierung.

Symptome

Zu den typischen Symptomen einer Überdosierung mit Makrolidantibiotika gehören reversibler Hörverlust, starke Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.

Behandlung

Bei Überdosierung sind die Verabreichung von medizinischer Kohle und allgemein symptomatische Behandlung und unterstützende Maßnahmen angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Azithromycin ist ein halbsynthetisches Azalid-Derivat mit einem 15-gliedrigen Laktonring. Azalide zählen zur Gruppe der Makrolidantibiotika.

ATC-Code: J01FA10

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Azithromycin beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Hieraus resultiert zumeist eine bakteriostatische Wirkung.

Kardiale Elektrophysiologie:

Die Verlängerung des QTc-Intervalls wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Parallelstudie an 116 gesunden Probanden untersucht, die Chloroquin (1000 mg) allein oder in Kombination mit Azithromycin (500 mg, 1000 mg und 1500 mg einmal täglich) erhielten. Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin erhöhte das QTc-Intervall dosis- und konzentrationsabhängig. Im Vergleich zu Chloroquin allein betrug der maximale mittlere Anstieg (95 % obere Konfidenzgrenze) bei QTcF 5 (10) ms, 7 (12) ms und 9 (14) ms bei gleichzeitiger Anwendung von 500 mg, 1000 mg bzw. 1500 mg Azithromycin.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus AUC (Area under the curve, Fläche unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der MHK des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Die beiden am häufigsten vorkommenden Resistenzmechanismen gegen Makrolide, einschließlich Azithromycin, sind Veränderungen der Zielstruktur (am häufigsten aufgrund der Methylierung der 23S-rRNA) und aktiver Efflux. Das Auftreten dieser Resistenzmechanismen variiert je nach Art und innerhalb einer Art und die Häufigkeit von Resistenzen variiert je nach geografischem Standort.

Die wichtigste ribosomale Modifikation, die die verminderte Bindung von Makroliden bestimmt, ist die posttranskriptionelle (N₆)-Dimethylierung von Adenin am Nukleotid A2058 (*E. coli*-Nummerierungssystem) der 23S rRNA durch Methylasen, die von *erm*-Genen (*Erythromycin-Ribosomen-Methylase*) kodiert werden. Ribosomale Modifikationen bestimmen häufig die Kreuzresistenz (MLS_B-Phänotyp) gegen andere Klassen von Antibiotika, deren ribosomale Bindungsstellen sich mit denen der Makrolide überschneiden: die Lincosamide (einschließlich Clindamycin) und die Streptogramine B (einschließlich z. B. der Quinupristin-Komponente von Quinupristin/Dalfopristin). Unterschiedliche *erm*-Gene sind in verschiedenen Bakterienarten vorhanden, insbesondere in Streptokokken und Staphylokokken. Die Empfindlichkeit gegenüber Makroliden kann auch durch weniger häufige Mutationen in den Nukleotiden A2058 und A2059 und in einer Reihe anderer Loci der 23S rRNA oder in den ribosomalen Proteinen L4 und L22 der großen Untereinheit beeinflusst werden. Effluxpumpen treten bei einer Reihe von Spezies auf, darunter Gram-negative Spezies wie *Haemophilus influenzae* (wo sie intrinsisch höhere MHKs bestimmen können) und Staphylokokken. In Streptokokken und Enterokokken wird eine Effluxpumpe, die 14- und 15-gliedrige Makrolide (einschließlich Erythromycin bzw. Azithromycin) erkennt, von *mef* (A)-Genen kodiert.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Azithromycin festgelegt und sind hier aufgeführt:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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 auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Azithromycin in Frage 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.

Azithromycin - 1 A Pharma® 200 mg/5 ml

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Mai 2024):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Mycobacterium avium</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i> ≈
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<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> Ω
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<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.

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

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

≈ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 10 %.

Antibakterielles Spektrum

Azithromycin weist eine Kreuzresistenz mit Erythromycin-resistenten Gram-positiven Isolaten auf. Wie oben diskutiert, bestimmen eine Reihe von ribosomalen Modifikationen die Kreuzresistenz mit anderen Klassen von Antibiotika, deren ribosomale Bindungsstellen sich mit denen der Makrolide überschneiden: Lincosamide (einschließlich Clindamycin) und Streptogramine B (einschließlich z. B. der Quinupristin-Komponente von Quinupristin/Dalfopristin). Eine Abnahme der Makrolidempfindlichkeit wurde im Laufe der Zeit insbesondere bei *Streptococcus pneumoniae* und *Staphylococcus aureus* festgestellt und wurde auch bei *Viridans* Streptokokken und bei *Streptococcus agalactiae* beobachtet.

Empfindlichkeit des *Mycobacterium avium* Komplex

Die derzeit *in vitro* verfügbaren Empfindlichkeitsmethoden und diagnostischen Verfahren zur Bestimmung der MRC von Organismen des *Mycobacterium avium* Komplexes (MAK) sind nicht allgemein anerkannt und validiert.

Azithromycin - 1 A Pharma® 200 mg/5 ml

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



Grenzwerte, um zu zeigen, dass klinisch isolierte Stämme von *M. avium* oder *M. intracellulare* empfindlich gegenüber Azithromycin sind, wurden bisher nicht etabliert.

Daten aus klinischen Studien

Patienten, die in einer placebokontrollierten Studie Azithromycin erhielten, hatten eine einjährige kumulative Inzidenz einer disseminierten MAK-Erkrankung von 8,24 % im Vergleich zu 20,22 % bei Patienten, die Placebo erhielten.

Bei einer Gruppe von Patienten mit einer CD4-Anzahl $<10/\text{mm}^3$ sollte eine Kombinationstherapie mit einem anderen geeigneten Arzneimittel in Betracht gezogen werden, da der Nutzen der Kombination die möglichen Nachteile überwiegt.

In einer Vergleichsstudie wurde bei Patienten, die mit Azithromycin behandelt wurden, ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer MAK-Bakteriämie festgestellt als bei Patienten, die mit Rifabutin behandelt wurden. Bei Patienten, die mit einer Kombination aus Azithromycin und Rifabutin behandelt wurden, war die Wahrscheinlichkeit, eine MAK-Bakteriämie zu entwickeln, um ein Drittel geringer als bei Patienten, die mit einem dieser Arzneimittel behandelt wurden.

Die kumulative Ein-Jahres-Inzidenz der disseminierten MAK-Erkrankung betrug 7,62 % mit Azithromycin, 15,25 % mit Rifabutin und 2,75 % mit einer Kombinationstherapie aus Azithromycin und Rifabutin. Die Abbruchrate bei Patienten, die die Kombinationstherapie erhielten, war jedoch aufgrund der schlechteren Verträglichkeit größer.

In Studien zur Prophylaxe von MAK-Infektionen reduzierte die Behandlung mit Azithromycin auch die Inzidenz anderer bakterieller Infektionen.

In klinischen Studien, in denen die beiden Dosen der Streptokokken-Pharyngitis bei Kindern verglichen wurden (eine Einzeldosis von 10 mg/kg oder 20 mg/kg für 3 Tage), war die Wirksamkeit ähnlich, aber die bakterielle Eradikation war bei der Dosis von 20 mg/kg/Tag höher.

Pädiatrische Patienten

Nach der Auswertung von Studien an Kindern wird die Anwendung von Azithromycin zur Behandlung von Malaria nicht empfohlen, weder als Monotherapie noch in Kombination mit Chloroquin oder Artemisinin-basierten Medikamenten, da die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Malariamedikamenten, die zur Behandlung von unkomplizierter Malaria empfohlen werden, nicht nachgewiesen wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Azithromycin dringt in den gesamten Körper ein. Nach oraler Gabe wird Azithromycin im ganzen Körper verteilt. Studien zur Pharmakokinetik zeigten deutlich höhere Azithromycin-Spiegel in den Geweben als im Plasma (bis zum 50-Fachen der im Plasma beobachteten Spitzenkonzentration). Dies deutet auf eine hohe Gewebeaffinität der Substanz hin.

Der mittlere maximal beobachtete Serumspiegel (C_{max}) nach einer Einzeldosis von 500 mg beträgt etwa 0,4 mg/ml, 2-3 Stunden nach der Verabreichung. Bei der empfohlenen Dosis kommt es zu keiner Akkumulation im Serum. Eine Akkumulation tritt in den Geweben auf, wo die Werte viel höher sind als im Serum. Drei Tage nach Verabreichung von 500 mg als Einzeldosis oder in geteilten Dosen werden Konzentrationen von 1,3-4,8 mg/g in der Lunge, 0,6-2,3 mg/g in der Prostata, 2,0-2,8 mg/g in den Mandeln und 0-0,3 mg/ml im Serum gefunden.

Die mittleren Spitzenkonzentrationen, die in peripheren Leukozyten gemessen wurden, in denen die MAK-Infektion aktiv war, betrugen 140 µg/ml. Die Konzentration blieb nach einmaliger oraler Verabreichung von 1200 mg etwa 60 Stunden lang über 32 µg/ml.

Diese Konzentrationen sind höher als die MRC_{90} der häufigsten Erreger.

Die Proteinbindung von Azithromycin im Serum ist variabel und variiert in Abhängigkeit von der Serumkonzentration von 52 % bei 0,05 mg/l bis 18 % bei 0,5 mg/ml. Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 31,1 l/kg.

Azithromycin - 1 A Pharma® 200 mg/5 ml

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit im Plasma entspricht annähernd der Gewebe-Eliminationshalbwertszeit von 2 – 4 Tagen.

Etwa 12 % einer intravenös verabreichten Dosis von Azithromycin werden über einen Zeitraum von 3 Tagen unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden in der Galle hohe Konzentrationen von unverändertem Azithromycin gefunden. Ebenso wurden dort 10 Metaboliten nachgewiesen (die durch N- und O-Demethylierung, Hydroxylierung der Desosamin- und Aglycon-Ringe und Spaltung des Cladinose-Konjugats gebildet werden). Ein Vergleich von Flüssigkeitschromatographie und mikrobiologischer Bewertungsmethoden zeigt, dass die Metaboliten mikrobiologisch inaktiv sind.

In Tiermodellen wurden hohe Konzentrationen von Azithromycin in den Phagozyten gefunden. Es wurde ebenfalls gezeigt, dass während aktiver Phagozytose höhere Konzentrationen von Azithromycin freigesetzt werden als während inaktiver Phagozytose. In Tiermodellen wurde nachgewiesen, dass dieser Prozess zur Akkumulation von Azithromycin in infizierten Geweben beiträgt.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Nach einer oralen Einzeldosis von 1 g Azithromycin stiegen die mittlere $C_{\max}$ und die AUC_{0-120} bei Probanden mit geringer bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate 10 – 80 ml/min) um 5,1 % bzw. 4,2 %. Im Vergleich mit normaler Nierenfunktion stiegen bei Probanden mit stark eingeschränkter Nierenfunktion die $C_{\max}$ und die AUC_{0-120} um 61 % bzw. 35 %.

Leberinsuffizienz

Im Vergleich mit normaler Leberfunktion gibt es bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung keine Hinweise auf eine ausgeprägte Veränderung der Pharmakokinetik von Azithromycin im Serum.

Bei diesen Patienten scheint die Azithromycin-Ausscheidung mit dem Harn erhöht, um eventuell die verminderte Ausscheidung über die Leber zu kompensieren.

Ältere Patienten

Bei älteren Männern war die Pharmakokinetik von Azithromycin vergleichbar mit der Pharmakokinetik bei jungen Erwachsenen; bei älteren Frauen trat jedoch keine signifikante Akkumulation auf, obwohl höhere Spitzenkonzentrationen beobachtet wurden (Anstieg um 30 – 50 %).

Säuglinge, Kleinkinder, Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik wurde während der Einnahme von Kapseln, Granulat oder Suspension bei Kindern im Alter von 4 Monaten bis 15 Jahren untersucht. Bei 10 mg/kg am 1. Tag, gefolgt von 5 mg/kg vom 2. – 5. Tag ist die erreichte $C_{\max}$ mit 224 µg/l bei Kindern von 0,6 – 5 Jahren und nach 3 Tagen Behandlung mit 383 µg/l bei 6 – 15-Jährigen geringfügig niedriger als bei Erwachsenen. Bei älteren Kindern lag die $t_{1/2}$ mit 36 h innerhalb des für Erwachsene erwarteten Bereichs.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen mit Dosierungen bis zum 40-Fachen der klinischen therapeutischen Dosierung verursachte Azithromycin eine reversible Phospholipidose, jedoch im Allgemeinen ohne erkennbare toxikologische Folgen. Die Bedeutung dieses Ergebnisses für den Menschen, der Azithromycin in der empfohlenen Dosierung erhält, ist nicht bekannt.

Elektrophysiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass Azithromycin das QT-Intervall verlängert.

Mutagenes Potential

In-vivo- und *In-vitro*-Testmodelle ergaben keine Hinweise auf ein Potenzial für Gen- und Chromosomenmutationen.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Embryotoxizität an Mäusen und Ratten wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Bei Ratten führten Azithromycin-Dosierungen von 100 und 200 mg/kg Körpergewicht/Tag zu leichten Verzögerungen der fetalen Ossifikation und der mütterlichen Körpergewichtszunahme. In Peri- und Postnatalstudien wurden bei Ratten nach der Behandlung mit 50 mg/kg/Tag oder darüber leichte Verzögerungen der physischen Entwicklung und der Reflexentwicklung beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose
Xanthangummi
Hyprolose
Natriumphosphat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Aspartam
Bananen-Aroma (enthält Sulfite)
Vanille-Aroma (enthält Sulfite)
Kirsch-Aroma (enthält Sulfite)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche mit Trockenpulver: 3 Jahre

Zubereitete Suspension: 5 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Flasche: Nicht über 30 °C lagern.

Zubereitete Suspension: Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit einem kindersicheren PP/PE-Verschluss mit Haltering.
PE/PP-Dosierspritze (10 ml), eingeteilt in 0,25-ml-Schritten.

Flasche mit Pulver entsprechen 600 mg Azithromycin beinhaltet nach der Rekonstitution: 15 ml
Flasche mit Pulver entsprechen 800 mg Azithromycin beinhaltet nach der Rekonstitution: 20 ml
Flasche mit Pulver entsprechen 900 mg Azithromycin beinhaltet nach der Rekonstitution: 22,5 ml
Flasche mit Pulver entsprechen 1200 mg Azithromycin beinhaltet nach der Rekonstitution: 30 ml
Flasche mit Pulver entsprechen 1500 mg Azithromycin beinhaltet nach der Rekonstitution: 37,5 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Zubereitung der Suspension:

Das Trockenpulver durch Aufschütteln lockern. Die nachstehend genannte Menge Wasser zum Pulver hinzufügen.

Für 15 ml (600 mg) gebrauchsfertige Suspension: 8,0 ml Wasser hinzufügen.
Für 20 ml (800 mg) gebrauchsfertige Suspension: 10,5 ml Wasser hinzufügen.
Für 22,5 ml (900 mg) gebrauchsfertige Suspension: 11 ml Wasser hinzufügen.
Für 30 ml (1200 mg) gebrauchsfertige Suspension: 15 ml Wasser hinzufügen.
Für 37,5 ml (1500 mg) gebrauchsfertige Suspension: 18,5 ml Wasser hinzufügen.

Gut schütteln, bis eine weiße bis cremefarbene, homogene Suspension erhalten wird.
Für die Gabe ist die Flasche zu öffnen und der Spritzenadapter in den Flaschenhals zu drücken.

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

Azithromycin - 1 A Pharma® 200 mg/5 ml

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-3030
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

67358.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. April 2007

Datum der Verlängerung der Zulassung: 17. April 2012

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig