

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Azithromycin-ratiopharm® 250 mg
Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 262,05 mg Azithromycin-Dihydrat, entsprechend 250 mg Azithromycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, längliche bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „A1 250“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung folgender Infektionen, die durch Azithromycin-empfindliche Erreger hervorgerufen sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Leichte bis mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie, insbesondere Pneumonie verursacht durch *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* (Ornithose) oder *Chlamydia pneumoniae* (TWAR)
- Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (adäquat diagnostiziert)
- Akute bakterielle Sinusitis (adäquat diagnostiziert)
- Tonsillitis, Pharyngitis und akute Otitis media bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Beta-Lactam-Antibiotika, oder wenn eine solche Behandlung aus anderen Gründen nicht geeignet ist.
- Haut- und Weichteilinfektionen, wie Furunkulose, Pyodermie, Impetigo, Erysipel bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Beta-Lactam-Antibiotika, oder wenn eine solche Behandlung aus anderen Gründen nicht geeignet ist
- Unkomplizierte Genitalinfektionen durch *Chlamydia trachomatis* oder *Neisseria gonorrhoeae* (nicht multiresistente Stämme), wobei eine gleichzeitige Lues ausgeschlossen werden sollte

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von **Azithromycin-ratiopharm® 250 mg** zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Erwachsene und Jugendliche über 45 kg KG:
Dosierung zur Behandlung von

- **Infektionen der oberen und unteren Atemwege**
- **Otitis media**
- **Haut- und Weichteilinfektionen**

Die Gesamtdosis beträgt 1,5 g Azithromycin, die entweder nach dem 3-Tage-Therapieregime oder dem 5-Tage-Therapieregime eingenommen werden kann.

3-Tage-Therapieregime:

Es werden 3 Tage lang einmal täglich 2 Filmtabletten **Azithromycin-ratiopharm®**

250 mg (500 mg Azithromycin) eingenommen.

5-Tage-Therapieregime:

Alternativ kann eine 5-Tage-Therapie durchgeführt werden, wobei am 1. Tag 2 Filmtabletten **Azithromycin-ratiopharm® 250 mg** (500 mg Azithromycin) auf einmal und an den folgenden vier Tagen jeweils 1 Filmtablette **Azithromycin-ratiopharm® 250 mg** (250 mg Azithromycin) täglich eingenommen werden.

Bei der Behandlung von

– **Pneumonien**

ist die Wirksamkeit von Azithromycin bei Anwendung des 5-Tage-Therapieregimes ausreichend belegt. In den meisten Fällen erscheint auch die Anwendung des 3-Tage-Therapieregimes ausreichend.

Dosierung zur Behandlung von

– **unkomplizierten Genitalinfektionen durch *Chlamydia trachomatis* oder *Neisseria gonorrhoeae***

Die Gesamtdosis beträgt 1 g Azithromycin, die auf einmal eingenommen wird, also 4 Filmtabletten **Azithromycin-ratiopharm® 250 mg** auf einmal.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist bis zu einer Kreatinin-Clearance von ≥ 40 ml/min keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder

Für Kinder unter 45 kg KG stehen andere Darreichungsformen von Azithromycin (z.B. Suspensionen) zur Verfügung.

Ältere Patienten

Älteren Patienten kann die gleiche Dosierung wie Erwachsenen gegeben werden. Da ältere Patienten eine Prädisposition für Arrhythmien aufweisen können, ist besondere Vorsicht geboten, da ein Risiko für die Entstehung von kardialen Arrhythmien und Torsade de Pointes besteht (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Azithromycin-ratiopharm® 250 mg Filmtabletten können unabhängig von oder zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Filmtabletten werden unzerkaut mit Flüssigkeit geschluckt.

Dauer der Anwendung

Azithromycin-ratiopharm® 250 mg Filmtabletten werden entweder über 3 Tage gemäß dem 3-Tage-Therapieregime oder über 5 Tage gemäß dem 5-Tage-Therapieregime eingenommen (siehe unter Dosierung).

4.3 Gegenanzeigen

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

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**Sinusitis

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

Akute Otitis media

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

Haut- und Weichteilinfektionen

Diese Infektionen werden meist durch *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* verursacht. Beide Arten (insbesondere *S. aureus*) sind hochgradig resistent gegen Makrolide. In Fällen, in denen Beta-Laktam-Antibiotika nicht verwendet werden können (z. B. Allergie gegen Beta-Lactame), gilt **Azithromycin-ratiopharm® 250 mg** als eine alternative Behandlungsoption.

Tonsillitis, Pharyngitis, Prophylaxe von
rheumatischem Fieber

Azithromycin ist nicht das Mittel der ersten Wahl bei Tonsillitis oder Pharyngitis, die durch Streptokokken verursacht sind. Dies gilt auch für die Prophylaxe des rheumatischen Fiebers. Es gibt bisher keine epidemiologischen Langzeituntersuchungen zur Wirksamkeit einer solchen Prophylaxe bzw. zur Häufigkeit von eventuellen Spätschäden nach einer fünftägigen bzw. dreitägigen Therapie.

Schwere Infektionen

Azithromycin-ratiopharm® 250 mg ist nicht zur Behandlung von schweren Infektionen geeignet, bei denen schnell hohe Blutkonzentrationen des Antibiotikums erreicht werden müssen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie auch bei Erythromycin und anderen Makroliden wurden in seltenen Fällen schwerwiegende allergische Reaktionen, einschließlich Angioödem und anaphylaktischem Schock (selten mit tödlichem Ausgang), berichtet. Im Falle einer solchen extrem seltenen, aber möglicherweise lebensbedrohlichen Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit **Azithromycin-ratiopharm® 250 mg Filmtabletten** sofort abgebrochen werden, und es müssen alle der Symptomatik entsprechenden Notfallmaßnahmen ergriffen werden. Einige dieser Reaktionen auf Azithromycin führten zu wiederkehrenden Symptomen und benötigten längere Beobachtungs- und Behandlungszeiten.

Lebererkrankungen

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen gibt es keine Anhaltspunkte für eine veränderte Serum-Pharmakokinetik von Azithromycin.

Bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen sollte Azithromycin nur mit Vorsicht eingenommen werden, da Azithromycin hauptsächlich hepato-biliär eliminiert wird; eine verbindliche Aussage zur Unbedenklichkeit eines derartigen Einsatzes ist bisher noch nicht möglich. Es wurde im Zusammenhang mit der Einnahme von Azithromycin von Fällen berichtet, bei denen sich eine fulminante Hepatitis, die potentiell zu lebensbedrohlichem Leberversagen führte, entwickelte (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten hatten vermutlich eine vorbestehende Lebererkrankung oder hatten andere lebertoxische Medikamente eingenommen.

Im Falle von Anzeichen oder Symptomen einer Leberfunktionsstörung, wie z.B. rasche Entwicklung einer Asthenie in Verbindung mit Gelbsucht, dunklem Urin, Blutungsneigung oder hepatischer Enzephalopathie,

sollten sofort Leberfunktionstests und -untersuchungen durchgeführt werden. Die Einnahme von Azithromycin sollte beendet werden, sobald eine Leberfunktionsstörung auftritt.

Mutterkornalkaloid-Derivate

Bei Patienten, die Mutterkornalkaloid-Derivate erhielten, trat bei der gleichzeitigen Anwendung mit einigen Makrolid-Antibiotika Ergotismus auf. Es liegen keine Daten über die Wahrscheinlichkeit einer Wechselwirkung zwischen Mutterkornalkaloiden und Azithromycin vor. Dennoch sollten Azithromycin und Mutterkornalkaloid-Derivate aufgrund der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus nicht gleichzeitig angewendet werden.

Superinfektionen

Wie bei allen Antibiotika wird empfohlen, zu beobachten, ob Anzeichen einer Superinfektion mit nicht-empfindlichen Erregern einschließlich Pilzen auftreten.

Pseudomembranöse Colitis

Bei schweren und anhaltenden Diarrhöen ist an eine unter Umständen lebensbedrohliche pseudomembranöse Colitis zu denken. Durch *Clostridium difficile* ausgelöste Durchfälle (CDAD) wurden im Zusammenhang mit der Anwendung nahezu aller Antibiotika, einschließlich Azithromycin, berichtet. Die Schwere der Ausprägung der Diarrhoe reicht von milden Durchfällen bis zu tödlich endender Kolitis. In derartigen Fällen sind **Azithromycin-ratiopharm® 250 mg Filmtabletten** sofort abzusetzen, und eine geeignete Therapie (z. B. mit Vancomycin 4 x 250 mg/d oral) ist einzuleiten. Der Einsatz peristaltikhemmender Mittel sollte unterbleiben. Die Behandlung mit Antibiotika verändert die normale Darmflora im Kolon und führt zu einer übermäßigen Besiedelung des Darms mit *C. difficile*.

C. difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung von CDAD beitragen. Hypertoxin produzierende *C. difficile*-Stämme können verstärkt Erkrankungen und Todesfälle verursachen, da diese Infektionen refraktär gegenüber einer Behandlung mit Antibiotika sein können und daher eine Kolektomie erfordern können. Bei allen Patienten, die in Folge einer Antibiotikatherapie Durchfälle entwickeln, muss stets eine CDAD in Erwägung gezogen werden. Eine sorgfältige Dokumentation des medizinischen Verlaufs ist notwendig, da Berichten zufolge eine CDAD auch noch zwei Monate nach einer Antibiotika-Behandlung auftreten kann.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 40 ml/min) sollte man vorsichtig beim Einsatz von **Azithromycin-ratiopharm® 250 mg Filmtabletten** sein, da bisher nur gesichert ist, dass bei geringgradiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≥ 40 ml/min) keine Dosisreduktion erforderlich ist. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 10 ml/min) wurde eine 33%ige Erhöhung der systemischen Exposition von Azithromycin beobachtet (siehe Abschnitt 5.2).

QT-Intervall-Verlängerung

Bei der Behandlung mit anderen Makroliden einschließlich Azithromycin kam es zu einer

Verlängerung der Repolarisierung des Herzens und des QT-Intervalls, was ein Risiko für die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und Torsade de pointes darstellt (siehe Abschnitt 4.8). Da folgende Fälle mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsade de pointes) verbunden sind, die zum Herzstillstand führen können, sollte Azithromycin bei Patienten mit bestehender Prädisposition für Arrhythmien (vor allem Frauen und ältere Patienten) mit Vorsicht angewendet werden. Dies gilt für Patienten

- mit kongenitaler oder dokumentierter QT-Verlängerung;
- die gleichzeitig andere Wirkstoffe erhalten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA (Chinidin und Procainamid) und Klasse III (Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Cisaprid und Terfenadin; Antipsychotika wie Pimozid, Antidepressiva wie Citalopram; und Fluorochinolone wie Moxifloxacin und Levofloxacin;
- mit Störungen des Elektrolythaushalts, besonders im Falle einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie;
- mit klinisch relevanter Bradykardie, kardialen Arrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz.

Myasthenia gravis

Unter einer Therapie mit Azithromycin wurde über eine Exazerbation von Symptomen einer Myasthenia gravis oder das Auftreten eines Myasthenia-Syndroms berichtet.

Verbrennungswunden

Azithromycin ist nicht angezeigt bei infizierten Verbrennungswunden.

Neurologische/psychiatrische Erkrankungen

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

Kreuzresistenz

Wegen einer bestehenden Kreuzresistenz mit Erythromycin-resistenten Gram-positiven Stämmen und den meisten Stämmen Methicillin-resistenter Staphylokokken sollten **Azithromycin-ratiopharm® 250 mg Filmtabletten** in diesen Fällen nicht eingenommen werden.

MAC-Infektionen

Sicherheit und Wirksamkeit bei der Verhütung oder Behandlung einer MAC (*Mycobacterium avium*-Komplex)-Infektion bei Kindern konnten bisher nicht belegt werden.

Langzeitanwendung

Es liegen keine Informationen bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit bei der Langzeitanwendung von Azithromycin bei den angegebenen Anwendungsgebieten vor. Daher sollte bei rasch wiederkehrenden Infektionen ein Antibiotikumwechsel in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antazida

In einer pharmakokinetischen Studie zur Auswirkung einer gleichzeitigen Gabe von Antazida und Azithromycin wurde keine Auswirkung auf die Gesamtbioverfügbarkeit beobachtet, obwohl die maximalen

Serumspitzenkonzentrationen von Azithromycin um etwa 25% erniedrigt waren. Bei Patienten, die sowohl Azithromycin als auch Antazida erhalten, sollten beide Arzneimittel nicht zeitgleich eingenommen werden. Antazida und Azithromycin sollten daher nur in einem zeitlichen Abstand von 2 bis 3 Stunden eingenommen werden. Die gleichzeitige Gabe von Azithromycin-Retardgranulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit einer Einzeldosis von 20 ml Co-Magaldrox (Aluminiumhydroxid und Magnesiumhydroxid) hatte keinen Einfluss auf die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Azithromycin.

Cetirizin

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

Didanosin (Didesoxyinosin)

Die gleichzeitige Einnahme von 1200 mg/Tag Azithromycin und 400 mg/Tag Didanosin in 6 HIV-positiven Patienten schien die Steady-State-Pharmakokinetik von Didanosin im Vergleich zu Placebo nicht zu beeinflussen.

Digoxin (P-gp-Substrate)

Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Gabe von Makrolid-Antibiotika einschließlich Azithromycin mit Substraten des P-Glycoproteins wie Digoxin zu erhöhten Serumspiegeln des P-Glycoprotein-Substrats führt. Wenn Azithromycin gleichzeitig mit P-Glycoprotein-Substraten wie Digoxin verabreicht wird, muss die Möglichkeit höherer Serumkonzentrationen der Substrate berücksichtigt werden.

Zidovudin

Die einmalige Gabe von 1.000 mg Azithromycin und die mehrfache Gabe von 600 mg oder 1.200 mg Azithromycin hatte nur einen geringen Einfluss auf die Pharmakokinetik im Plasma oder die renale Ausscheidung von Zidovudin bzw. seines Glucuronid-Metaboliten. Allerdings erhöhte die Gabe von Azithromycin die Konzentrationen von phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch aktiven Metaboliten, in peripheren einkernigen Blutzellen. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist unklar, sie könnte sich jedoch für den Patienten positiv auswirken.

CYP3A4-Substrate

Azithromycin interagiert nicht signifikant mit dem Cytochrom-P450-System der Leber. Es wird nicht angenommen, dass Azithromycin dieselben pharmakokinetischen Wechselwirkungen eingeht wie Erythromycin oder andere Makrolide. Eine Induktion bzw. Inaktivierung von Cytochrom-P450 der Leber durch einen Cytochrom-Metaboliten-Komplex tritt unter Azithromycin nicht auf.

Mutterkornalkaloide

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

Cytochrom P450

Pharmakokinetische Studien zwischen Azithromycin und den folgenden Arzneimitteln, die bekanntermaßen einem maßgeblich durch

Cytochrom P450 vermittelten Stoffwechsel unterliegen, wurden durchgeführt.

Atorvastatin

Die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin (10 mg täglich) und Azithromycin (500 mg täglich) veränderte nicht die Atorvastatin-Plasmakonzentrationen (basierend auf einer Untersuchung der HMG-CoA-Reduktase-Hemmung). Nach der Markteinführung wurden jedoch Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten berichtet, die Azithromycin in Verbindung mit Statinen erhielten.

Carbamazepin

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Probanden hatte die gleichzeitige Gabe von Azithromycin keinen signifikanten Einfluss auf die Plasmaspiegel von Carbamazepin oder seinen aktiven Metaboliten.

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. Es kann daher gleichzeitig mit **Azithromycin-ratiopharm® 250 mg Filtabletten** eingenommen werden.

Orale Antikoagulantien des Cumarin-Typs

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Probanden beeinflusste Azithromycin nicht die gerinnungshemmende Wirkung einer einmaligen 15-mg-Dosis von Warfarin. Es liegen jedoch Berichte aus der Post-Marketing-Phase über verstärkte Antikoagulation nach gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin und oralen Antikoagulantien vom Cumarin-Typ vor. Obwohl ein Kausalzusammenhang nicht festgestellt wurde, sollte bei der Gabe von Azithromycin bei Patienten, die orale Antikoagulantien vom Cumarin-Typ erhalten, über die Häufigkeit der Prothrombinzeit-Kontrollen nachgedacht werden.

Ciclosporin

In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Probanden, die eine orale Dosis von täglich 500 mg Azithromycin über 3 Tage und anschließend 10 mg/kg Ciclosporin als orale Einzeldosis erhielten, wurde festgestellt, dass die resultierenden C_{max} - und AUC_{0-5} -Werte von Ciclosporin signifikant erhöht waren. Folglich sollte die Entscheidung, diese Arzneimittel gleichzeitig anzuwenden, mit Vorsicht getroffen werden. Ist eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel notwendig, so sollten die Ciclosporin-Spiegel kontrolliert und dessen Dosis entsprechend angepasst werden.

Efavirenz

Die gleichzeitige Anwendung einer 600-mg-Einzeldosis Azithromycin und 400 mg Efavirenz täglich über 7 Tage ergab keine klinisch relevanten signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Fluconazol

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzelgabe von 1.200 mg Azithromycin führte zu keinerlei Veränderungen der Pharmakokinetik einer Einzelgabe von 800 mg Fluconazol.

Die Gesamtverfügbarkeit und Halbwertszeit von Azithromycin blieben durch die gleichzeitige Gabe von Fluconazol unverändert, es wurde jedoch ein klinisch nicht signifikanter Abfall der C_{max} (18 %) von Azithromycin beobachtet.

Indinavir

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 1.200 mg Azithromycin hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Indinavir, welches in Dosen von 3-mal täglich 800 mg über 5 Tage gegeben wurde.

Methylprednisolon

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

Midazolam

Bei gesunden Probanden bewirkte die gleichzeitige Gabe von 500 mg Azithromycin/Tag über 3 Tage keine klinisch signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer Einmalgabe von 15 mg Midazolam.

Nelfinavir

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Azithromycin (1.200 mg) und Nelfinavir im Steady-State (3-mal täglich 750 mg) ergaben sich erhöhte Azithromycin-Konzentrationen. Es wurden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen beobachtet und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Rifabutin

Die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin und Rifabutin beeinflusste die Serumkonzentrationen beider Substanzen nicht.

Eine Neutropenie wurde bei Personen beobachtet, die gleichzeitig Azithromycin und Rifabutin erhalten hatten. Obwohl Neutropenien mit der Einnahme von Rifabutin in Zusammenhang stehen, konnte kein Kausalzusammenhang mit der Kombination mit Azithromycin hergestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Sildenafil

Bei normal gesunden männlichen Probanden ergab sich kein Hinweis, dass Azithromycin (500 mg über 3 Tage) eine Auswirkung auf die AUC und C_{max} von Sildenafil oder seinem zirkulierenden Hauptmetaboliten hat.

Terfenadin

In pharmakokinetischen Studien ergaben sich keinerlei Hinweise auf eine Interaktion zwischen Azithromycin und Terfenadin. Über seltene Fälle wurde berichtet, in denen die Möglichkeit einer derartigen Wechselwirkung nicht ganz ausgeschlossen, andererseits aber kein spezifischer Hinweis für eine solche Interaktion gefunden werden konnte.

Theophyllin

Es gibt keine Hinweise auf klinisch signifikante pharmakokinetische Interaktionen von Azithromycin mit Theophyllin bei gleichzeitiger Gabe bei gesunden Probanden. Da aber zwischen Theophyllin und einigen Makroliden Wechselwirkungen beschrieben wurden, sollte man bei gleichzeitiger Gabe von Azithromycin und Theophyllin-Derivaten auf

typische Erscheinungen erhöhter Theophyllin-Spiegel achten.

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 bedeutenden Auswirkungen auf eine der pharmakokinetischen Variablen von Triazolam.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Die gleichzeitige Anwendung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Dosisverhältnis 160 mg/800 mg) über 7 Tage gleichzeitig mit 1.200 mg Azithromycin am 7. Tag hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Spitzenkonzentrationen, die Gesamtverfügbarkeit oder renale Ausscheidung von Trimethoprim oder Sulfamethoxazol. Die Serum-Konzentrationen von Azithromycin waren ähnlich derer, die in anderen Studien beobachtet wurden.

Andere Antibiotika

Auf eine mögliche Parallelresistenz zwischen Azithromycin und Makrolid-Antibiotika (wie z.B. Erythromycin) sowie Lincomycin und Clindamycin ist zu achten. Eine gleichzeitige Gabe von mehreren Präparaten aus dieser Substanzgruppe ist deshalb nicht empfehlenswert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Azithromycin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität haben gezeigt, dass Azithromycin über die Plazenta den Fötus erreicht, jedoch wurden keine teratogenen Effekte beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Schwangeren darf Azithromycin nur bei eindeutiger Indikationsstellung gegeben werden, da eine abschließende Beurteilung der Sicherheit dieser Therapie zurzeit noch nicht möglich ist.

Stillzeit

Azithromycin geht in die Muttermilch über. Da nicht untersucht ist, ob Azithromycin schädliche Auswirkungen auf den gestillten Säugling hat, sollte Azithromycin in der Stillzeit nicht angewendet werden. Unter anderem kann es beim gestillten Säugling zu einer Sensibilisierung sowie zu einer Irritation der Darmflora und einer Sprosspilzbesiedlung kommen. Es wird empfohlen, während der Behandlung und 2 Tage nach Abschluss der Behandlung die Milch abzupumpen und zu verwerfen. Danach kann das Stillen wieder aufgenommen werden.

Fertilität

In Fertilitätsstudien an Ratten wurden nach Gabe von Azithromycin verminderte Schwangerschaftsraten festgestellt. Die Bedeutung dieses Ergebnisses für den Menschen ist nicht bekannt.

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

Es gibt keine Hinweise, dass Azithromycin einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit von Patienten und die Fähigkeit zum Bedie-

nen von Maschinen hat. In Einzelfällen sind Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) beobachtet worden, die eine Ausübung der genannten Tätigkeiten unmöglich machen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen wurden wie folgt bewertet: 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.

Siehe Tabelle auf Seite 5

Unter Therapie mit Makrolid-Antibiotika wurden selten Hörstörungen berichtet. Bei einigen Patienten, die Azithromycin erhielten, wurde ebenfalls über Hörstörungen einschließlich Hörverlust, Taubheit und/oder Tinnitus berichtet. Viele dieser Berichte standen im Zusammenhang mit Langzeitanwendungen hoher Dosen von Azithromycin im Rahmen klinischer Studien. In der Regel waren diese Erscheinungen in den Fällen, in denen Informationen über den Verlauf verfügbar waren, reversibel.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Symptome, die bei einer höheren als der empfohlenen Dosierung auftreten, sind vergleichbar mit den bekannten Nebenwirkungen unter normaler Dosierung. Die typischen Symptome einer Überdosierung mit Makroliden beinhalten reversiblen Verlust des Hörvermögens, starke Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle. Im Fall einer Überdosierung sind bei Bedarf allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen angezeigt.

Die Durchführung einer Magenspülung ist in Betracht zu ziehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Azithromycin ist ein halbsynthetisches Azalid-Derivat mit einem 15-gliedrigen Laktoring. Azalide zählen zur Gruppe der Makrolid-antibiotika.

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.

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

Eine Resistenz gegenüber Azithromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

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

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

Grenzwerte

Die Testung von Azithromycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

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

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer

Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls 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.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2016):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Mycobacterium avium</i> ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i> ^s
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
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 haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^o
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

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

^s Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

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

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

System-Organ-Klasse	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)	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidiasis, vaginale Infektionen, Pneumonie, Pilzinfektion, bakterielle Infektion, Pharyngitis, Gastroenteritis, Atemwegserkrankung, Rhinitis, orale Candidiasis		<i>Pseudomembranöse Kolitis</i> (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie		<i>Thrombozytopenie, hämolytische Anämie</i>
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktionen		<i>Anaphylaktische Reaktion</i> (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie		
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität, Insomnie	Agitiertheit	<i>Aggression, Angstzustände, Delirium, Halluzination</i>
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindel, Somnolenz, Geschmacksstörungen, Parästhesien		<i>Synkopen, Krämpfe, Hypästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Anosmie, Ageusie, Parosmie, Myasthenia gravis</i> (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Einschränkung des Sehvermögens		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Erkrankungen des Ohres, Drehschwindel		Verschlechterung des Hörens einschließlich Taubheit und/oder Tinnitus
Herzerkrankungen			Palpitationen		<i>Torsade de Pointes und Arrhythmien</i> (siehe Abschnitt 4.4) inklusive <i>ventrikuläre Tachykardien, Verlängertes QT-Intervall im EKG</i> (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen			Hitzewallung		<i>Hypotonie</i>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe, Epistaxis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe (selten mit Dehydratation)	Erbrechen, abdominelle Beschwerden (Schmerzen, Krämpfe), Übelkeit, weiche Stühle	Obstipation, Flatulenz, Dyspepsie, Gastritis, Dysphagie, Meteorismus, Mundtrockenheit, Eruktion, Geschwüre im Mund, vermehrte Speichelsekretion		<i>Pankreatitis, Verfärbung der Zunge</i>
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis	Leberfunktion anomal, <i>cholestatischer Ikterus</i>	<i>Leberversagen – selten mit tödlichem Ausgang</i> (siehe Abschnitt 4.4), <i>fulminante Hepatitis, Leberzellnekrose</i>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Dermatitis, trockene Haut, Hyperhidrose	Photosensibilität	<i>Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme</i>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Arthrose, Myalgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen		Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie, Nierenschmerzen		<i>akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis</i>
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Metrorrhagie, testikuläre Dysfunktion		

Fortsetzung Tabelle

System-Organ-Klasse	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)	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Ödeme, Asthenie, Unwohlsein, Erschöpfung, Ödem im Gesicht, Brustschmerzen, Fieber, Schmerzen, periphere Ödeme		
Untersuchungen		Lymphozytenzahl verringert, Eosinophilenzahl erhöht, Bicarbonat im Blut vermindert, Basophile erhöht, Monozyten erhöht, Neutrophile erhöht	Anstieg der Aspartat-Aminotransferase- und Alanin-Aminotransferase-Werte, Anstieg der Bilirubin-, Harnstoff- und Kreatininwerte im Blut, anormale Kalium-Blutspiegel, reversibler Anstieg von Leberenzymen (alkalische Phosphatase), Chlorid erhöht, Glukose erhöht, Thrombozyten erhöht, Hämatokrit verringert, Bicarbonat erhöht, Natrium anormal		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Post-interventionelle Komplikationen		

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe werden die Plasmaspitzenpiegel nach 2 bis 3 Stunden erreicht, die terminale Halbwertszeit entspricht weitgehend der Eliminationshalbwertszeit aus den Geweben von 2 bis 4 Tagen. Bei älteren Patienten (> 65 Jahren) wurden nach 5-tägiger Therapie geringfügig höhere AUC-Werte gefunden als bei Personen unter 40 Jahren. Die klinische Bedeutung scheint so gering, dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist.

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

Azithromycin erreicht im Gewebe bis zu 50-fach höhere Spiegel als im Plasma, ein deutlicher Hinweis auf eine hohe Gewebearaffinität. In Zielgeweben wie Lungen, Tonsillen und Prostata werden nach einer einzigen 500-mg-Dosis Konzentrationen über der MHK₉₀ der zu erwartenden Erreger erzielt.

Die Serumproteinbindung von Azithromycin ist konzentrationsabhängig mit Werten von 12 % bei 0,5 µg/ml und 52 % bei 0,05 µg Azithromycin/ml Serum. Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) wurde mit 31,1 l/kg errechnet.

Ungefähr 12 % einer i. v. verabreichten Dosis werden innerhalb von 3 Tagen unverändert ausgeschieden, der größte Teil während der ersten 24 Stunden. Sehr hohe Konzentrationen an unverändertem Azithromycin wurden in der Galle gefunden. Ebenso wurden 10 Metaboliten nachgewiesen, die durch N- und O-Demethylierung, Hydroxylierung der Desosamin- und Aglykon-Ringe und Spaltung des Cladiose-Konjugats erhalten werden. Entsprechende Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Metaboliten für die antimikrobielle Aktivität von Azithromycin bedeutungslos sind.

In tierexperimentellen Studien wurden hohe Azithromycin-Konzentrationen in Phagozyten beobachtet, wobei in experimentellen Untersuchungen während aktiver Phagozytose höhere Konzentrationen freigesetzt wurden als bei nicht stimulierten Phagozyten. Dies führte im Tiermodell zu hoher Azithromycin-Konzentration am Ort der Infektion.

Bei Patienten mit geringgradiger bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 10–80 ml/min) war die Pharmakokinetik nach einmaliger oraler Gabe von 1 g Azithromycin unverändert. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede gegenüber nierengesunden Patienten in AUC_{0-120} (8,8 Mikrogramm × h/ml vs. 11,7 Mikrogramm × h/ml), C_{max} (1,0 Mikrogramm/ml vs. 1,6 Mikrogramm/ml) und CL_r (2,3 ml/min/kg vs. 0,2 ml/min/kg).

Es gibt keine Anhaltspunkte für eine veränderte Serum-Pharmakokinetik von Azithromycin bei Patienten mit leichter (Class A) bis mäßiger (Class B) Leberfunktionsstörung verglichen mit Patienten mit normaler Leberfunktion. Bei diesen Patienten scheint die Azithromycin-Clearance im Harn leicht erhöht, dies eventuell um die verminderte Ausscheidung über die Leber zu kompensieren.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Phospholipidose (intrazelluläre Phospholipidansammlung) wurde in verschiedenen Geweben (z. B. Auge, Spinalganglien, Leber, Gallenblase, Niere, Milz und/oder Pankreas) bei Mäusen, Ratten und Hunden nach Verabreichung hoher Dosierungen von Azithromycin festgestellt. In ähnlichem Ausmaß wurde Phospholipidose im Gewebe von neugeborenen Ratten und Hunden beob-

achtet. Nach Absetzen der Azithromycin-Therapie war die Wirkung reversibel. Die Bedeutung dieser Befunde für die klinische Situation ist nicht bekannt.

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

In-vivo- und *In-vitro*-Untersuchungen zum Nachweis von Gen- und Chromosomenmutationen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

Kanzerogenitätsstudien mit Azithromycin wurden nicht durchgeführt, da nur eine kurzzeitige Anwendung vorgesehen ist und keine Hinweise auf mutagene oder kanzerogene Eigenschaften vorliegen.

In Tierexperimenten bezüglich einer Embryotoxizität wurden bei Mäusen und Ratten keine teratogenen Effekte beobachtet. Bei Ratten verursachten Dosen von 100 und 200 mg/kg KG/Tag leichte Verzögerungen der mütterlichen Körpergewichtszunahme und der fetalen Ossifikation. In der Peri- und Postnatalstudie ergaben sich bei Ratten leichte Retardierungen ab 50 mg/kg KG/Tag (Verzögerungen der physischen Entwicklung und des Reflexverhaltens).

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat
Hypromellose
Maisstärke
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Mikrokristalline Cellulose
Natriumdodecylsulfat

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (pflanzlich)
Polysorbat 80
Talkum
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Alu-Blisterstreifen
Packung mit 6 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

62285.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. März 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
29. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt