

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Azithromycin-ratiopharm® 500 mg  
Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 500 mg Azithromycin (als Dihydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Blassblaue, oblonge, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „A1 500“ und einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Azithromycin Filmtabletten werden angewendet zur Behandlung der folgenden Infektionen, wenn diese durch Azithromycinempfindliche Mikroorganismen verursacht sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Streptokokken-Pharyngitis/-Tonsillitis: Ausschließlich in Fällen, in denen die Behandlung mit Betalaktamen (Mittel der 1. Wahl) nicht möglich ist oder wenn die Empfindlichkeit von *Streptococcus pyogenes* für Azithromycin nachgewiesen ist
- Akute bakterielle Sinusitis (nach angemessener Diagnosestellung)
- Akute bakterielle Otitis media (nach angemessener Diagnosestellung)
- Durch atypische Bakterien verursachte Pneumonie
- Akute bakterielle Exazerbation einer chronischen Bronchitis
- Leichte bis mäßig schwere Haut- und Weichteilinfektionen, wenn Betalaktam-Antibiotika nicht geeignet sind
- Unkomplizierte, durch *Chlamydia trachomatis* verursachte Urethritis und Zervizitis.

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Dosierung****Kinder, Jugendliche (mit einem Körpergewicht über 45 kg) und Erwachsene, einschließlich älterer Patienten**

Die Gesamtdosis beträgt 1.500 mg Azithromycin und wird auf drei Tage verteilt (500 mg 1-mal täglich). Alternativ kann die gleiche Gesamtdosis (1.500 mg) auch über einen Zeitraum von 5 Tagen verabreicht werden, wobei am ersten Tag 500 mg und dann an den Tagen zwei bis fünf 250 mg verabreicht werden.

Bei der unkomplizierten, durch *Chlamydia trachomatis* verursachten Urethritis und Zervizitis beträgt die Dosis einmalig 1.000 mg per os.**Kinder und Jugendliche (mit einem Körpergewicht unter 45 kg)**

Für diese Patienten stehen andere Darreichungsformen von Azithromycin zur Verfügung, z. B. Suspensionen.

**Ältere Patienten**

Ältere Patienten erhalten die Erwachsenenendosis.

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).

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (GFR 10–80 ml/min) und leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

**Art der Anwendung**

Azithromycin sollte 1-mal täglich eingenommen werden. Das Arzneimittel kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

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

Da die theoretische Möglichkeit eines Ergotismus besteht, darf Azithromycin nicht gemeinsam mit Mutterkornalkaloid-Derivaten eingenommen werden.

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

Azithromycin ist nicht das Mittel der 1. Wahl für die empirische Behandlung von Infektionen, die in Gebieten aufgetreten sind, in denen die Prävalenz resistenter Isolate 10 % oder mehr beträgt (siehe Abschnitt 5.1).

**Allergische Reaktionen:**

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

Unter Azithromycintherapie traten in manchen Fällen die Symptome erneut auf und erforderten eine längere Beobachtungs- und Behandlungsdauer.

**Niereninsuffizienz:**

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktions-einschränkung (GFR &lt; 10 ml/min) wurde eine 33%ige Erhöhung der systemischen Exposition von Azithromycin beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

**Leberinsuffizienz:**

Da Azithromycin vorwiegend über die Leber eliminiert wird, ist Vorsicht geboten, wenn es Patienten mit relevanter Lebererkrankung verabreicht wird. Unter Azithromycin wurden Fälle von fulminanter Hepatitis beobachtet, die potenziell zu einem lebensbedrohlichen Leberversagen führen können (siehe Abschnitt 4.8). Einige der Patienten hatten möglicherweise eine vorbestehende Leber-

erkrankung oder nahmen weitere hepatotoxische Arzneimittel ein.

Bei Anzeichen einer Leberfunktionsstörung wie z. B. einer sich schnell entwickelnden Asthenie mit Ikterus, dunklem Urin, Blutungsneigung oder hepatischer Enzephalopathie sollten unverzüglich die Leberwerte kontrolliert und weitere Untersuchungen der Leber vorgenommen werden. Liegt eine Leberfunktionsstörung vor, muss die Anwendung von Azithromycin beendet werden.

**Mutterkornalkaloide:**

Bei mit Mutterkornalkaloid-Derivaten behandelten Patienten wurde durch gleichzeitige Gabe einiger Makrolid-Antibiotika ein Ergotismus ausgelöst. Es liegen keine Daten zu möglichen Wechselwirkungen zwischen Mutterkornalkaloid-Derivaten und Azithromycin vor. Da ein Ergotismus jedoch theoretisch möglich ist, dürfen Azithromycin und Mutterkornalkaloid-Derivate nicht gemeinsam verabreicht werden.

**QT-Verlängerung:**

Unter einer Behandlung mit anderen Makrolid-Antibiotika, einschließlich Azithromycin, wurde eine Verlängerung der kardialen Repolarisationsdauer und des QT-Intervalls beobachtet, die mit dem Risiko von Herzrhythmusstörungen und Torsades de Pointes verbunden ist (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 Wirkstoffen erhalten, welche bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie 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 Elektrolytstörungen, insbesondere bei Hypokaliämie und Hypomagnesiämie
- mit klinisch relevanter Bradykardie, Herzrhythmusstörungen oder schwerer Herzinsuffizienz.

**Myasthenia gravis:**

Bei mit Azithromycin behandelten Patienten wurden eine Exazerbation der Symptome einer Myasthenia gravis und das erstmalige Auftreten eines Myasthenie-Syndroms beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei der Prävention oder Behandlung einer MAK (*Mycobacterium avium*-Komplex)-Infektion bei Kindern wurde nicht nachgewiesen.**Streptokokken-Infektionen:**Penicillin ist üblicherweise die Behandlung der 1. Wahl bei durch *Streptococcus pyogenes* verursachter Pharyngitis/Tonsillitis und zur Prophylaxe von akutem rheumatischen Fieber. Azithromycin ist im Allgemeinen gegen Streptokokken im Oropharynx wirksam, allerdings liegen keine Daten vor, die die Wirksamkeit von Azithromycin zur

Prävention von akutem rheumatischen Fieber nachweisen.

Azithromycin ist nicht für die Behandlung infizierter Verbrennungswunden indiziert.

#### **Superinfektionen:**

Wie bei allen Antibiotika-Präparaten wird empfohlen, die Patienten auf Anzeichen einer Superinfektion mit unempfindlichen Erregern, einschließlich Pilzen, zu überwachen.

Azithromycin Filmtabletten sind nicht für die Behandlung schwerer Infektionen geeignet, bei denen schnell eine hohe Antibiotika-Konzentration im Blut benötigt wird.

#### **Haut- und Weichteilinfektionen:**

Der Hauptverursacher von Weichteilinfektionen, *Staphylococcus aureus*, ist häufig resistent gegen Azithromycin. Daher sollte vor Behandlung von Weichteilinfektionen mit Azithromycin ein Empfindlichkeitstest durchgeführt werden.

Aufgrund von Kreuzresistenz zwischen Makroliden, sollte in Gegenden mit hoher Resistenzrate gegen Erythromycin die Entwicklung von Resistenzen gegen Azithromycin und andere Antibiotika besonders beachtet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten unter einer Therapie mit Antikoagulantien sollte die Prothrombinzeit überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### **Akute bakterielle Sinusitis:**

Azithromycin ist nicht das Mittel der 1. Wahl bei akuter Sinusitis.

#### **Akute bakterielle Otitis media:**

Azithromycin ist nicht das Mittel der 1. Wahl bei akuter Otitis media.

#### **Pneumonie:**

Wegen des Auftretens von Resistenzen bei *Streptococcus pneumoniae* gegen Makrolide ist Azithromycin nicht das Mittel der 1. Wahl bei ambulant erworbener Pneumonie. Azithromycin sollte bei nosokomial erworbenen Pneumonien nur in Kombination mit weiteren geeigneten Antibiotika eingesetzt werden.

Unter Anwendung fast aller Antibiotika, einschließlich Azithromycin, wurde über Fälle von *Clostridium difficile*-assoziierter Diarrhö (CDAD) berichtet. Diese können unterschiedlich schwer ausgeprägt sein, von leichtem Durchfall bis hin zu einer tödlich verlaufenden Colitis. Eine Antibiotika-Therapie verändert die normale Colon-Flora und führt zum übermäßigen Wachstum von *C. difficile*.

*C. difficile* bildet die Toxine A und B, die zum Auftreten einer CDAD beitragen. Hypertoxin-bildende Stämme von *C. difficile* sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden, da diese Infektionen gegenüber einer antimikrobiellen Therapie refraktär sein und eine Kolektomie erforderlich machen können. Bei allen Patienten, die nach Anwendung von Antibiotika unter Durchfall leiden, muss an eine CDAD gedacht werden. Da beschrieben wurde, dass eine CDAD auch mehr als zwei Monate nach einer Antibiotika-Therapie auftreten kann, ist eine sorgfältige Anamnese-Erhebung notwendig.

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

Vorsicht ist geboten, wenn Azithromycin an Patienten verabreicht wird, die andere Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.4).

#### **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 etwa 25 % erniedrigt waren. Bei Patienten, die sowohl Azithromycin als auch Antazida erhalten, sollten beide Arzneimittel nicht zeitgleich 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 Absorption/Resorption von Azithromycin.

#### **Cetirizin:**

Bei gesunden Probanden war die gleichzeitige Verabreichung einer 5-tägigen Azithromycin-Behandlung mit 20 mg Cetirizin im Steady state nicht mit pharmakokinetischen Wechselwirkungen oder einer signifikanten Änderung des QT-Intervalls verbunden.

#### **Didanosin (Didesoxyinosin):**

Die gleichzeitige Verabreichung von 1.200 mg/Tag Azithromycin mit 400 mg/Tag Didanosin an 6 HIV-positive Patienten schien keinen Einfluss auf die Steady-state-Pharmakokinetik von Didanosin im Vergleich zu Placebo zu haben.

#### **Digoxin (P-gp-Substrate):**

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

#### **Zidovudin:**

Eine 1.000-mg-Einzeldosis sowie Mehrfachgaben von 1.200 mg oder 600 mg Azithromycin hatten einen geringen Einfluss auf die Plasma-Pharmakokinetik oder die renale Ausscheidung von Zidovudin oder seinem Glucuronid-Metaboliten. Allerdings erhöhte die Verabreichung von Azithromycin die Konzentrationen an phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch aktiven Metaboliten, in mononukleären Zellen des peripheren Blutes. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unklar, sie kann aber für den Patienten von Vorteil sein.

Azithromycin zeigt keine signifikanten Wechselwirkungen mit dem hepatischen Cytochrom-P450-System. Es wird davon ausgegangen, dass Azithromycin nicht mit den pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen verbunden ist, die bei Erythromycin und anderen Makroliden beobachtet werden. Azithromycin verursacht keine hepatische Cytochrom-P450-Induktion oder

-Inaktivierung über Cytochrom-Metaboliten-Komplexe.

#### **Ergot (Mutterkorn):**

Wegen der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus wird die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin mit Mutterkornalkaloid-Derivaten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden Pharmakokinetik-Studien zu Azithromycin und den folgenden Substanzen durchgeführt, die bekanntermaßen einem relevanten, über Cytochrom-P450-vermittelten Metabolismus unterliegen:

#### **Atorvastatin:**

Die gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin (10 mg pro Tag) und Azithromycin (500 mg pro Tag) hatte keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin (auf Grundlage eines HMG-CoA-Reduktase-Inhibitions-Assays). Nach der Markteinführung wurden jedoch Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten berichtet, die Azithromycin zusammen mit Statinen erhielten.

#### **Cimetidin:**

In einer Pharmakokinetik-Studie zu den Auswirkungen der Verabreichung einer Cimetidin-Einzeldosis 2 Stunden vor Azithromycin auf die Pharmakokinetik von Azithromycin wurde keine Änderung der Azithromycin-Pharmakokinetik beobachtet.

#### **Ciclosporin:**

In einer Pharmakokinetik-Studie mit gesunden Probanden, die 3 Tage lang eine orale Azithromycin-Dosis von 500 mg/Tag und anschließend einmalig 10 mg/kg Ciclosporin per os erhielten, waren die sich ergebenden  $C_{max}$ - und  $AUC_{0-5}$ -Werte von Ciclosporin signifikant erhöht. Daher ist Vorsicht geboten, wenn eine gleichzeitige Anwendung der beiden Arzneimittel in Betracht gezogen wird. Ist eine kombinierte Anwendung der beiden Arzneimittel notwendig, müssen die Ciclosporin-Spiegel überwacht und die Dosis entsprechend angepasst werden.

#### **Efavirenz:**

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 600 mg Azithromycin mit 400 mg Efavirenz pro Tag über 7 Tage war nicht mit klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen verbunden.

#### **Fluconazol:**

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 1.200 mg Azithromycin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 800 mg Fluconazol. Die Gesamtexposition und Halbwertszeit von Azithromycin wurde durch die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol nicht beeinflusst, allerdings war eine klinisch nicht relevante Abnahme der  $C_{max}$  (18 %) von Azithromycin zu beobachten.

#### **Indinavir:**

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis von 1.200 mg Azithromycin hatte keine statistisch signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von 800 mg Indinavir dreimal täglich über fünf Tage.

#### **Midazolam:**

Bei gesunden Probanden verursachte die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin 500 mg/Tag über 3 Tage keine klinisch

relevante Änderung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer Einmaldosis von 15 mg Midazolam.

**Nelfinavir:**

Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin (1.200 mg) und Nelfinavir im Steady state (750 mg dreimal täglich) bewirkte einen Anstieg der Azithromycin-Konzentrationen. Es wurden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen beobachtet und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

**Rifabutin:**

Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin und Rifabutin hatte keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen der beiden Arzneimittel. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Azithromycin und Rifabutin behandelt wurden, wurde eine Neutropenie beobachtet. Während eine Neutropenie mit der Anwendung von Rifabutin assoziiert war, wurde ein Kausalzusammenhang mit der kombinierten Anwendung mit Azithromycin nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.8).

**Terfenadin:**

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

Azithromycin muss, wie auch andere Makrolid-Antibiotika, in Kombination mit Terfenadin mit Vorsicht angewendet werden.

**Theophyllin:**

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

**Triazolam:**

Bei 14 gesunden Probanden hatte die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin 500 mg an Tag 1 und 250 mg an Tag 2 mit 0,125 mg Triazolam an Tag 2 keine signifikante Wirkung auf einen pharmakokinetischen Parameter von Triazolam im Vergleich zur Gabe von Triazolam mit Placebo.

**Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol):**

Die gleichzeitige Verabreichung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol DS (160 mg/800 mg) über 7 Tage mit 1.200 mg Azithromycin an Tag 7 hatte keine signifikanten

Auswirkungen auf die maximalen Konzentrationen, die Gesamtexposition oder die renale Ausscheidung von Trimethoprim oder Sulfamethoxazol. Die Azithromycin-Serumkonzentrationen waren denen vergleichbar, die in anderen Studien beobachtet wurden.

**Carbamazepin:**

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

**Antikoagulantien vom Cumarin-Typ:** In einer Pharmakokinetik-Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen hatte Azithromycin bei gesunden Probanden keinen Einfluss auf die gerinnungshemmende Wirkung einer Einmaldosis von 15 mg Warfarin. Nach Markteinführung wurde über eine verstärkte Antikoagulation nach gleichzeitiger Verabreichung von Azithromycin und oralen Antikoagulantien vom Cumarin-Typ berichtet. Auch wenn ein Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen ist, sollte die Häufigkeit von Kontrollen der Prothrombinzeit überdacht werden, wenn Azithromycin bei Patienten angewendet wird, die orale Antikoagulantien vom Cumarin-Typ erhalten.

**Methylprednisolon:** In einer Pharmakokinetik-Studie mit gesunden Probanden zur Erfassung von Wechselwirkungen hatte Azithromycin keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Methylprednisolon.

**Sildenafil:**

Bei gesunden männlichen Probanden gab es keine Hinweise auf Auswirkungen von Azithromycin (500 mg pro Tag über 3 Tage) auf die AUC und C<sub>max</sub> von Sildenafil oder seinem zirkulierenden Hauptmetaboliten.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Azithromycin bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität erwies sich Azithromycin als plazentagängig, jedoch wurden keine teratogenen Effekte beobachtet. Die Sicherheit von Azithromycin wurde im Hinblick auf die Anwendung der aktiven Substanz während der Schwangerschaft nicht

bestätigt. Daher sollte Azithromycin während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.

Stillzeit

Es wurde berichtet, dass Azithromycin in die Muttermilch übergeht. Aber es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten klinischen Studien bei stillenden Frauen vor, welche die Pharmakokinetik der Azithromycin-Exkretion in die Muttermilch beschreiben.

Fertilität

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

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

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Azithromycin Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit des Patienten oder seine Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben könnte.

**4.8 Nebenwirkungen**

In der folgenden Tabelle sind die in klinischen Studien und im Rahmen der Postmarketing-Beobachtung aufgetretenen unerwünschten Wirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die nach Markteinführung beobachteten unerwünschten Wirkungen sind kursiv gedruckt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt.

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Möglicherweise oder wahrscheinlich mit Azithromycin zusammenhängende unerwünschte Wirkungen, auf Grundlage der

System-Organ-Klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidiasis, Vaginale Infektion, Pneumonie, Pilzinfektion, bakterielle Infektion, Pharyngitis, Gastroenteritis, Atemwegserkrankung, Rhinitis, Orale Candidiasis		<i>Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie		Thrombozytopenie, hämolytische Anämie

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

System-Organ-Klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem, allergische Reaktionen		Anaphylaktische Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie		
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität, Insomnie	Agitiertheit	Aggression, Angst, Delirium, Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz	Schwindel, Somnolenz, Dysgeusie, Parästhesie		Synkope, Konvulsion, Hypästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Anosmie, Parosmie, Ageusie, Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Sehstörungen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Erkrankungen des Ohres, Vertigo		Beeinträchtigung des Hörvermögens einschließlich Taubheit und/oder Tinnitus
Herzerkrankungen			Palpitationen		Torsade de Pointes (siehe Abschnitt 4.4), Arrhythmie einschließlich ventrikulärer Tachycardie (siehe Abschnitt 4.4), QT-Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen			Hitzewallung		Blutdruck vermindert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe, Epistaxis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Erbrechen, Abdominalschmerz, Übelkeit	Verstopfung, Flatulenz, Dyspepsie, Gastritis, Dysphagie, Meteorismus, Mundtrockenheit, Eruktion, Geschwüre im Mund, vermehrte Speichelsekretion		Pankreatitis, Verfärbung der Zunge
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberfunktion anomal, cholestatischer Ikterus	Leberversagen (in seltenen Fällen mit tödlichem Verlauf) (siehe Abschnitt 4.4), fulminante Hepatitis, Lebernekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Dermatitis, trockene Haut, Hyperhidrose	Lichtempfindlichkeitsreaktion	Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen			Arthrose, Myalgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen		Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie, Nierenschmerzen		akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Metrorrhagie, testikuläre Dysfunktion		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Ödeme, Asthenie, Unwohlsein, Erschöpfung, Ödem im Gesicht, Brustschmerzen, Fieber, Schmerzen, periphere Ödeme		

Fortsetzung auf Seite 5



Fortsetzung Tabelle

System-Organ-Klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt
Untersuchungen		Lymphozytenzahl verringert, Eosinophilenzahl erhöht, Bicarbonat im Blut vermindert, Basophile erhöht, Monozyten erhöht, Neutrophile erhöht	Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Blutharnstoff erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Kalium im Blut anomal, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Chlorid erhöht, Glukose erhöht, Thrombozyten erhöht, Hämatokrit verringert, Bicarbonat erhöht, Natrium anomal		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Postinterventionelle Komplikationen		

Daten aus klinischen Studien und der Postmarketing-Beobachtung.

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.

Symptome

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

Therapie

Im Fall einer Überdosierung sind bei Bedarf die Gabe von Aktivkohle sowie die allgemeinen symptomatischen und unterstützenden Maßnahmen angezeigt.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Allgemeine Eigenschaften

Azithromycin ist ein Makrolid-Antibiotikum aus der Gruppe der Azalide. Das Molekül wird durch Einfügung eines Stickstoffatoms in den Lactonring von Erythromycin A ge-

bildet. Die chemische Bezeichnung von Azithromycin lautet 9-Desoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-Homoerythromycin A. Das Molekulargewicht beträgt 749,0.

Wirkungsweise

Der Wirkmechanismus von Azithromycin beruht auf der Hemmung der Proteinsynthese von Bakterien durch Bindung an die 50S-Untereinheit der Ribosomen und Hemmung der Translation in Peptide.

Resistenzmechanismus:

Eine Resistenz gegen Azithromycin kann inhärent oder erworben sein. Es gibt drei Hauptresistenzmechanismen bei Bakterien: Änderung des Angriffsortes, Änderung des Antibiotikum-Transports und Modifikation des Antibiotikums.

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

Grenzwerte (Breakpoints)

Grenzwerte der Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin für typische Erreger:

NCCLS:

- empfindlich ≤ 2 mg/l; resistent ≥ 8 mg/l
- Haemophilus* spp.: empfindlich ≤ 4 mg/l
- Streptococcus pneumoniae* und *Streptococcus pyogenes*:

empfindlich ≤ 0,5 mg/l; resistent ≥ 2 mg/l

Empfindlichkeit

Die Prävalenz von erworbenen Resistenzen einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen, Informationen über die lokale Resistenzsituation wünschenswert. Sollte auf Grund der lokalen Prävalenz von Resistenzen der Nutzen von Azithromycin zumindest bei einigen Infektionen fraglich erscheinen, sollte Expertenrat eingeholt werden.

Die folgenden Angaben entsprechen den europäisch harmonisierten Daten. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Azithromycin in Deutschland finden Sie als weitere Angabe am Ende dieser Fachinformation.

Antibakterielles Spektrum von Azithromycin

Üblicherweise empfindliche Spezies
Gram-negative Aerobier
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Andere Erreger:
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumonia</i> *
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen könnten
Gram-positive Aerobier
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Andere Erreger:
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Inhärent resistente Spezies
<i>Staphylococcus aureus</i> – Methicillin-resistente und Erythromycin-resistente Stämme
<i>Streptococcus pneumoniae</i> – Penicillin-resistente Stämme
<i>Escherichia coli</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella</i> spp.

\* Die Wirksamkeit wurde in klinischen Studien zufriedenstellend nachgewiesen.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption

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

Verteilung

Nach oraler Gabe wird Azithromycin im ganzen Körper verteilt.

Pharmakokinetik-Studien zeigten deutlich höhere Azithromycin-Spiegel in den Geweben (bis zum 50-Fachen) als im Plasma. Dies deutet auf eine starke Gewebefindung der Substanz hin.

Die Bindung an Serumproteine variiert in Abhängigkeit von der Exposition zwischen 12 % bei einer Konzentration von 0,5 µg Azithromycin/ml Serum und 52 % bei 0,05 µg/ml. Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady state ( $V_{ss}$ ) beträgt 31,1 l/kg.

Biotransformation und 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 besonders hohe Konzentrationen von unverändertem Azithromycin gefunden. Ebenso wurden dort 10 Metaboliten nachgewiesen, die durch N- und O-De-methylierung, Hydroxylierung der Desosamin- und Aglycon-Ringe und Spaltung des Cladinose-Konjugats gebildet werden. Ein Vergleich der Ergebnisse von Flüssigkeit-schromatographie und mikrobiologischen Analysen zeigte, dass die Metaboliten von Azithromycin 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 durch inaktive Phagozyten. Entsprechend waren in tierexperimentellen Studien die Azithromycin-Konzentrationen am Entzündungsort hoch.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In tierexperimentellen Studien mit Dosierungen bis zum 40-fachen der klinischen therapeutischen Dosierung verursachte Azithromycin eine reversible Phospholipidose, jedoch im Allgemeinen ohne erkennbare toxische Folgen. Bei empfehlungsgemäßer Anwendung wurden keine toxischen Reaktionen von Azithromycin bei Patienten beobachtet.

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

Kanzerogenes Potential:

Es wurden keine tierexperimentellen Langzeit-Studien zur Beurteilung des kanzerogenen Potentials durchgeführt, da der Wirkstoff lediglich für die kurzzeitige Behandlung bestimmt ist und keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung vorliegen.

Mutagenes Potential:

*In-vivo*- und *In-vitro*-Testmodelle ergaben keine Hinweise auf ein Potential 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 Gewichtszunahme. In Peri- und Postnatalstudien wurden bei Ratten nach einer Behandlung mit 50 mg/kg/Tag Azithromycin oder darüber leichte Verzögerungen der körperlichen Entwicklung und der Reflexentwicklung beobachtet.

Neugeborene Ratten und Hunde zeigten keine höhere Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin als ausgewachsene Tiere der gleichen Spezies.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**Tablettenkern:

Calciumhydrogenphosphat  
Hypromellose  
Maisstärke  
Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
Mikrokristalline Cellulose  
Natriumdodecylsulfat  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:

Hypromellose  
Polysorbat 80  
Talkum  
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)  
Titandioxid (E 171)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Al-Blisterpäckungen in einer Faltschachtel

Packungsgröße: 3 Filmtabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

62572.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
30. August 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
3. April 2009

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2016

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: Januar 2016) finden Sie in der folgenden Tabelle:**

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

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

<sup>s</sup> Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

<sup>+</sup> In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

<sup>o</sup> Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter 10 %.