

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

**Azithromycin-ratiopharm® 200 mg/5 ml  
Pulver zur Herstellung einer Suspension  
zum Einnehmen**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG**

4,19 g Pulver zur Herstellung von 5 ml Suspension zum Einnehmen enthält 209,6 mg Azithromycin-Dihydrat, entsprechend 200 mg Azithromycin

1 ml zubereitete Suspension enthält 41,92 mg Azithromycin-Dihydrat, entsprechend 40 mg Azithromycin

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Sucrose (Zucker), Natriumphosphat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Weißes bis gelblich-weißes Pulver.  
Nach Zubereitung: gelblich-weiße Suspension.

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

Zur Behandlung folgender Infektionen, die durch Azithromycin-empfindliche Erreger hervorgerufen sind:

- Infektionen der oberen Atemwege, inklusive Sinusitis, Pharyngitis, Tonsillitis (siehe auch Abschnitt 4.4)
- Infektionen der unteren Atemwege, inklusive Bronchitis und leichte bis mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie
- Otitis media
- Haut- und Weichteilinfektionen
- Unkomplizierte Genitalinfektionen durch *Chlamydia trachomatis*

Die allgemein anerkannten Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von **Azithromycin-ratiopharm® 200 mg/5 ml** zu berücksichtigen.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Der Packung liegt ein Messlöffel mit zwei Löffelenden bei. Der kleine Löffel beinhaltet 2,5 ml, der große 5 ml.

1 großer Löffel mit 5 ml zubereiteter Suspension entspricht 200 mg Azithromycin, ein kleiner Löffel mit 2,5 ml zubereiteter Suspension entspricht 100 mg Azithromycin.

Der Packung liegt außerdem eine Dosierspritze mit Skalierung bei.

**Bei Kindern und Jugendlichen bis 45 kg KG**

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen bis 45 kg KG erfolgt anhand des Körpergewichts, wobei entweder 3 Tage lang einmal pro Tag 10 mg Azithromycin pro kg KG oder am 1. Tag einmalig 10 mg/kg KG und an den Tagen 2 bis 5 täglich 5 mg/kg

Körpergewicht	Tage	Tagesdosis Azithromycin in mg	ml <b>Azithromycin- ratiopharm® 200 mg/5 ml pro Tag</b>	Anzahl Löffelenden pro Tag
15–25 kg	1–3	200 mg	5 ml	1-mal täglich 1 großer Löffel
26–35 kg	1–3	300 mg	7,5 ml	1-mal täglich 1 großer Löffel und 1 kleiner Löffel
36–45 kg	1–3	400 mg	10 ml	1-mal täglich 2 große Löffel

Für Jugendliche über 45 kg KG und Erwachsene stehen auch andere Darreichungsformen von Azithromycin (z. B. Filmtabletten) zur Verfügung.

KG genommen werden (Ausnahme: siehe Streptokokken-Pharyngitis).

In Abhängigkeit vom Körpergewicht wird anhand der Beispiele der oben stehenden Tabelle wie folgt dosiert.

Alternativ kann eine 5-Tage-Therapie durchgeführt werden, wobei am ersten Tag 10 mg/kg KG und an den folgenden 4 Tagen jeweils 5 mg/kg KG Azithromycin gegeben werden.

Bei Otitis media beträgt die Gesamtdosis ebenfalls 30 mg/kg KG Azithromycin. Diese Gesamtdosis kann als Einmaldosis, 3-Tages-Therapie oder 5-Tages-Therapie (entsprechend dem oben genannten Dosierschema) verabreicht werden.

Bei Streptokokken-Pharyngitis wird 3 Tage lang 10 mg/kg KG oder 20 mg/kg KG Azithromycin täglich gegeben. Die Tagesdosis darf jedoch 500 mg nicht überschreiten. In klinischen Studien zeigten beide Dosierungen eine vergleichbare klinische Wirksamkeit. Mit 20 mg/kg KG wurde jedoch eine höhere bakteriologische Eradikationsrate erreicht. Dennoch bleibt Penicillin das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Pharyngitiden, die durch *Streptococcus pyogenes* hervorgerufen werden. Dies gilt auch für die Prophylaxe des rheumatischen Fiebers. Die maximale Gesamtdosis bei Kindern entspricht in allen Indikationen der üblichen Erwachsenenendosis von 1.500 mg Azithromycin.

**Bei älteren 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).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate  $\geq 10$  ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

**Art der Anwendung**

**Azithromycin-ratiopharm® 200 mg/5 ml** soll entweder mindestens 1 Stunde vor oder frühestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

**Dauer der Anwendung**

In aller Regel wird bei Kindern wie bei Erwachsenen die 3-Tage-Therapie in entsprechender Dosierung durchgeführt. Alternativ kann die jeweilige Gesamtdosis in der beschriebenen Form auch als 5-Tage-Therapie angewendet werden. Bei der Behandlung von Pneumonien ist die Wirksamkeit von Azithromycin ausreichend belegt. In den meisten Fällen erscheint auch die Anwendung des 3-Tage-Therapieregimes ausreichend.

**4.3 Gegenanzeigen**

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

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-  
sichtsmaßnahmen für die Anwendung****Allergische Reaktionen**

Wie auch bei Erythromycin und anderen Makroliden wurden in seltenen Fällen schwere (selten tödlich verlaufende) allergische Reaktionen berichtet, zum Beispiel angioneurotisches Ödem oder Anaphylaxie. Einige dieser Reaktionen auf Azithromycin führten zu rezidivierenden Symptomen und erforderten eine längere Beobachtungs- und Behandlungsdauer. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit **Azithromycin-ratiopharm® 200 mg/5 ml** sofort abgebrochen werden und die der Symptomatik entsprechenden erforderlichen Notfallmaßnahmen (z. B. die Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

**Leberinsuffizienz**

Bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen sollte die Anwendung von **Azithromycin-ratiopharm® 200 mg/5 ml** mit Vorsicht durchgeführt werden, da Azithromycin hauptsächlich hepato-biliär eliminiert wird. Unter der Behandlung mit Azithromycin wurde über Fälle von fulminanter Hepatitis berichtet, die unter Umständen zu einem lebensbedrohlichen Leberversagen führen können. Einige Patienten hatten vermutlich eine vorbestehende Lebererkrankung oder hatten andere lebertoxische Medikamente eingenommen.

Beim Auftreten von Symptomen einer eingeschränkten Leberfunktion (z. B. rasch fortschreitende Asthenie zusammen mit einer Gelbsucht, dunkler Urin, Blutungsneigung

oder hepatische Enzephalopathie) sollten sofort Leberfunktionstests/Leberuntersuchungen durchgeführt werden. Die Gabe von Azithromycin sollte beendet werden, wenn eine Störung der Leberfunktion auftritt.

#### Ergotalkaloide

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 Azithromycin-empfindlichen Erregern einschließlich Pilzen auftreten.

#### *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö (CDAD)

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Azithromycin, wurde über das Auftreten von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhöen (CDAD) berichtet. Von der Ausprägung her reichen 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.

*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 anhaltende schwere Durchfälle auftreten. Hierbei ist eine sorgfältige medikamentöse Anamnese durchzuführen, da eine CDAD bis zu 2 Monate nach Durchführung einer Antibiotikatherapie auftreten kann. Eine sofortige Beendigung der Therapie mit **Azithromycin-ratiopharm® 200 mg/5 ml** ist, in Abhängigkeit von der Indikation, in der Regel erforderlich und ggf. ist sofort eine angemessene Behandlung durch einen Arzt einzuleiten (z.B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.

#### Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) sollte man vorsichtig beim Einsatz von **Azithromycin-ratiopharm® 200 mg/5 ml** sein, da eine Erhöhung der Azithromycin-Konzentrationen um 33 % beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.2).

#### QT-Verlängerung

Unter einer Behandlung mit anderen Makroliden einschließlich Azithromycin wurden

Verlängerungen der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls beobachtet mit der Gefahr, dass sich Arrhythmien oder Torsade de pointes entwickeln (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 erworbener QT-Verlängerung;
- die gleichzeitig andere Wirkstoffe erhalten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (Chinidin und Procainamid) und Klasse III (Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Cisaprid und Terfenadin (siehe Abschnitt 4.5); Antipsychotika wie Pimozid, Antidepressiva wie Citalopram; und Fluorochinolone wie Moxifloxacin und Levofloxacin;
- mit Elektrolytstörungen insbesondere bei Vorliegen einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie;
- mit klinisch relevanter Bradykardie, kardialen Arrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz.

#### Myasthenia gravis

Unter einer Therapie mit Azithromycin wurde über einer Exazerbation von Symptomen einer Myasthenia gravis oder das Neuauftreten eines Myasthenia-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

#### Kreuzresistenz

Wegen einer bestehenden Kreuzresistenz mit Erythromycin-resistenten Gram-positiven Stämmen und den meisten Stämmen Methicillin-resistenter Staphylokokken sollte **Azithromycin-ratiopharm® 200 mg/5 ml** in diesen Fällen nicht angewendet werden.

#### Pharyngitis/Tonsillitis

Azithromycin ist nicht das Mittel der Wahl zur Behandlung von Pharyngitis und Tonsillitis, die durch *Streptococcus pyogenes* verursacht sind. Bei diesen Erkrankungen sowie zur Prophylaxe von akutem rheumatischen Fieber ist Penicillin das Mittel der Wahl.

#### Infizierte Brandwunden

Azithromycin ist nicht angezeigt für die Behandlung von infizierten Brandwunden.

#### Sexuell übertragende Infektionen

Bei sexuell übertragenen Infektionen sollte eine Ko-Infektion mit *Treponema pallidum* ausgeschlossen werden.

#### Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen

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

#### 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 Erfahrungen über die Sicherheit und Wirksamkeit bei der Langzeitanwendung von Azithromycin in den genannten Anwendungsgebieten vor. Falls es zu einem schnellen Wiederauftreten der Infektion kommt, sollte eine Behandlung mit einem anderen Antibiotikum in Betracht gezogen werden.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

5 ml zubereitete Suspension **Azithromycin-ratiopharm® 200 mg/5 ml** enthalten 3,78 g Sucrose (Zucker) entsprechend ca. 0,32 Broteinheiten (BE). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

5 ml zubereitete Suspension **Azithromycin-ratiopharm® 200 mg/5 ml** enthalten 1,53 mmol (35,2 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalz-armer) Diät.

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

#### Antazida

In einer pharmakokinetischen Studie zur zeitgleichen Applikation von Antacida mit Azithromycin wurde zwar die Gesamtbioverfügbarkeit nicht beeinflusst, die Serumspitzenkonzentrationen von Azithromycin waren jedoch um etwa 25 % erniedrigt. Antacida 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

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 (Didesoxyinosin)

Die gleichzeitige Einnahme von 1.200 mg/d Azithromycin mit 400 mg/d Didanosin in 6 HIV-positiven Patienten schien im Vergleich zu Placebo die Steady-state-Pharmakokinetik 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

1.000 mg als Einzeldosis und 1.200 mg bzw. 600 mg Azithromycin als Mehrfachdosis hatten nur geringe Auswirkungen auf die Pharmakokinetik im Plasma und Ausscheidung von Zidovudin bzw. seines Glucuronid-Metaboliten im Urin. Durch die Verabreichung von Azithromycin erhöhten sich aber die Konzentrationen von phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch wirksamen Metaboliten, in peripheren mononukleären Blutkörperchen. Die klinische Bedeutung dieses Ergebnisses ist unklar, könnte aber für den Patienten von Nutzen sein.

#### Cytochrom-P450-System

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 sollte sicherheitshalber auf eine gleichzeitige Gabe von Azithromycin mit Derivaten der Mutterkornalkaloiden verzichtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

#### Atorvastatin

Die gleichzeitige 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 Serumspiegel 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® 200 mg/5 ml** eingenommen werden.

#### Cisaprid

Cisaprid wird in der Leber durch das Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Da Makrolide dieses Enzym hemmen, könnte die gleichzeitige Anwendung von Cisaprid eine Verstärkung der QT-Verlängerung, Kammerarrhythmien sowie Torsade de pointes induzieren.

#### Orale Antikoagulanzen des Cumarin-Typs

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden ergab sich kein Hinweis auf eine Beeinflussung der gerinnungshemmenden Wirkung einer einmaligen 15-mg-Dosis von Warfarin durch Azithromycin. Es liegen jedoch Berichte aus der Post-Marketing-Phase über verstärkte Antikoagulation nach gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin und oralen Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ vor. Obwohl ein Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen 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 mit gesunden Probanden, die 500 mg Azithromycin täglich oral über 3 Tage erhielten und dann eine Einzeldosis 10 mg/kg KG Ciclosporin oral einnahmen, waren die  $C_{max}$ - und  $AUC_{0-5}$ -Werte von Ciclosporin signifikant erhöht. Daher ist vor der gleichzeitigen Verabreichung dieser Arzneimittel Vorsicht geboten. Falls eine gleichzeitige Verabreichung dieser Medikamente notwendig wird, sollten die Ciclosporin-Spiegel überwacht und die 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 gleichzeitiger Gabe von Azithromycin (1.200 mg) und Nelfinavir (3-mal täglich 750 mg) im Steady state kam es zu erhöhten Konzentrationen von Azithromycin. Es wurden keine klinisch signifikanten Neben-

wirkungen beobachtet, eine Dosisanpassung ist nicht nötig.

#### Rifabutin

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

Eine Neutropenie wurde bei Personen beobachtet, die gleichzeitig Azithromycin und Rifabutin erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.8). 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 täglich über 3 Tage) eine Auswirkung auf die AUC und  $C_{max}$  von Sildenafil oder seinem zirkulierenden Hauptmetaboliten hat.

#### Terfenadin

In pharmakokinetischen Untersuchungen 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 Beweis für eine solche Interaktion gefunden werden konnte.

#### Theophyllin

Weder pharmakokinetische noch klinische Untersuchungen mit Azithromycin ergaben einen Hinweis auf Interaktionen mit Theophyllin. Da zwischen Theophyllin und einigen Makroliden Wechselwirkungen beschrieben wurden, sollte man auch bei gleichzeitiger Gabe von Azithromycin und Theophyllin-Derivaten auf typische Erscheinungen erhöhter Theophyllin-Spiegel achten.

#### Triazolam

Bei 14 gesunden Probanden hatte die gleichzeitige Gabe von 500 mg Azithromycin am 1. und 250 mg am 2. Tag mit 0,125 mg Triazolam am 2. Tag keinen signifikanten Effekt auf irgendeine pharmakokinetische Variable von Triazolam im Vergleich zu Triazolam und Placebo.

#### 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 Gesamtbioverfügbarkeit oder renale Ausscheidung von Trimethoprim oder Sulfamethoxazol. Die Serumkonzentrationen 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-ratiopharm® 200 mg/5 ml** 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-ratiopharm® 200 mg/5 ml** in der Stillzeit nicht angewendet werden. Unter anderem kann es beim gestillten Säugling zu einer Sensibilisierung sowie zu einer Irritation der

Darmflora und einer Sprossspitzbesiedlung 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

Nach bisherigen Erfahrungen hat Azithromycin im Allgemeinen keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) kann jedoch ggf. das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr sowie zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die untenstehende Aufstellung listet Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit 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.

Etwa 13 % der in klinischen Studien eingeschlossenen Patienten berichteten über unerwünschte Ereignisse, wobei Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes am häufigsten waren.

Siehe Tabelle

System-Organ-Klasse	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 $< 1/1.000$ )	Nicht bekannt
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			Candidiasis, vaginale Infektionen, Pneumonie, Pilzinfektion, bakterielle Infektion, Pharyngitis, Gastroenteritis, Atemwegserkrankung, Rhinitis, orale Candidiasis		<i>Pseudomembranöse Kolitis</i> (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie		<i>Thrombozytopenie, hämolytische Anämie</i>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Allergische Reaktionen wie Angioödem der Haut, der Schleimhäute und der Gelenke, Überempfindlichkeitsreaktionen		<i>Lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktion, z. B. anaphylaktischer Schock</i> (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			Anorexie		
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>			Nervosität, Schlaflosigkeit	Agitation, Depersonalisation	<i>Aggression, Angst, Delir, Halluzination</i>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Kopfschmerz	Benommenheit, Somnolenz, Störungen des Geschmacksinnes, Parästhesien		<i>Synkopen, Krampfanfälle, Hypästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Anosmie, Ageusie, Störungen des Geruchssinns, Myasthenia gravis</i> (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Augenerkrankungen</b>			Sehstörungen		
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			Erkrankungen des Ohres, Drehschwindel		Beeinträchtigungen des Hörvermögens, einschließlich Taubheit und/oder Tinnitus
<b>Herzerkrankungen</b>			Palpitationen		<i>Torsade de pointes und Arrhythmien</i> (siehe Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikulärer Tachykardien, QT-Verlängerung im EKG von dem insbesondere Patienten betroffen sind, die eine Neigung zu diesen Störungen haben (siehe Abschnitt 4.4), Ödeme (im Zusammenhang mit einer Erkrankung des Brusttraums)

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

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
<b>Gefäßerkrankungen</b>			Hitzewallung		<i>Hypotonie</i>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			Dyspnoe, Epistaxis		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhö (die selten zu Dehydratation führt)	Erbrechen, abdominelle Beschwerden (Schmerzen/Krämpfe), Übelkeit	Obstipation, weiche Stühle, Blähungen, Dyspepsie, Gastritis, Dysphagie, Meteorismus, Mundtrockenheit, Eruktation, Geschwüre im Mund, vermehrte Speichelsekretion	Verfärbung der Zähne	<i>Pankreatitis, Verfärbung der Zunge</i>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Hepatitis	Leberfunktionsstörungen, cholestatischer Ikterus	<i>Leberversagen (in seltenen Fällen mit tödlichem Verlauf) (siehe Abschnitt 4.4), fulminante Hepatitis, Leberzellnekrose</i>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			Allergische Reaktionen wie Pruritus und Hautausschlag, Urtikaria, Dermatitis, trockene Haut, Hyperhidrose	Photosensibilität	<i>Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, makulopapulöser Hautausschlag</i>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>			Arthrose, Myalgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen		Arthralgie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			Dysurie, Nierenschmerzen		<i>akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis</i>
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>			Metrorrhagie, testikuläre Dysfunktion		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			Ödeme (in seltenen Fällen tödlich), Asthenie, Unwohlsein, Müdigkeit, Ödem im Gesicht, Brustschmerz, Fieber, Schmerzen, periphere Ödeme		
<b>Untersuchungen</b>		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, veränderte Kaliumwerte, alkalische Phosphatase erhöht, Chlorid erhöht, Glukose erhöht, Thrombozyten erhöht, Hämatokrit verringert, Bicarbonat erhöht, Natrium anormal		
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>			Postinterventionelle Komplikationen		

Es wurde beschrieben, dass Makrolid-Antibiotika Schädigungen des Gehörs verursachen. Bei einigen mit Azithromycin behandelten Patienten wurde über Hörverlust und Drehschwindel berichtet. Viele dieser Fälle betreffen experimentelle Studien, in denen Azithromycin in hohen Dosen über längere Zeiträume angewendet wurde. Den verfügbaren Nachsorgeberichten zufolge war die Mehrzahl dieser Probleme jedoch reversibel.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

liche 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Das Nebenwirkungsspektrum bei Überdosierung ist dem bei Einnahme der normalen Dosis vergleichbar. Bei Überdosierung sind generell symptomatische und supportive 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 Proteinsynthese durch Bindung an die 50S-

# Azithromycin-ratiopharm® 200 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

**ratiopharm**  
GmbH

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<sub>B</sub>) kommt (sog. MLS<sub>B</sub>-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<sub>B</sub>-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)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 4 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 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 Infek-

tionen 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 2015):

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

§ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe werden die Plasmaspiegelnach 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 MHK<sub>90</sub> 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/ml. Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady state (V<sub>ss</sub>) 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 Cladinose-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 (Glomeruläre Filtrationsrate 10–80 ml/min) war die Pharmakokinetik nach einmaliger oraler Gabe von 1 g Azithromycin unverändert. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Glomeruläre Filtrationsrate < 10 ml/min) ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede gegenüber nieren-gesunden Patienten in AUC<sub>0–120</sub> (8,8 Mikrogramm × h/ml vs. 11,7 Mikrogramm × h/ml), C<sub>max</sub> (1,0 Mikrogramm/ml vs. 1,6 Mikrogramm/ml) und CL<sub>r</sub> (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 beobachtet. 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

Sucrose  
Natriumphosphat  
Hyprolose  
Xanthangummi  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Aromastoffe (Kirsch, Banane, Vanille)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche:  
2 Jahre

Zubereitete Suspension:  
Flasche mit 15 ml: 5 Tage  
Flasche mit 30 ml: 10 Tage

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Flasche:  
Nicht über 25 °C lagern.

Zubereitete Suspension:  
Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen

Packung mit einer Flasche mit 12,55 g Pulver zur Herstellung von 15 ml Suspension  
Packung mit einer Flasche mit 25,11 g Pulver zur Herstellung von 30 ml Suspension

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

Die Einnahme soll nur nach Zubereitung einer Suspension erfolgen. Zunächst wird die Flasche kräftig aufgeschüttelt, danach wird die Flasche mit Hilfe der jeder Packung beiliegenden Dosierspritze mit der entsprechenden Menge Wasser aufgefüllt:  
Flasche mit 12,55 g Pulver: 9,5 ml  
Flasche mit 25,11 g Pulver: 16,5 ml  
Die Flasche wird nach Verschließen kräftig geschüttelt, bis der Inhalt gleichmäßig gemischt ist.

Die zubereitete Suspension ist 5 Tage (15-ml-Flasche) bzw. 10 Tage (30-ml-Flasche) haltbar. Vor jeder erneuten Einnahme ist kräftiges Schütteln erforderlich.

Nach der Einnahme ist den Kindern Tee oder Saft zu geben, um die gesamte verabreichte Dosis aus dem Mund zu entfernen.

Zur Dosierungserleichterung liegen jeder Packung **Azithromycin-ratiopharm® 200 mg/5 ml** ein Messlöffel und eine Dosierspritze bei.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

59100.00.01

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
15. Juli 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 6. August 2012

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

**Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit  
von Azithromycin-ratiopharm® 200 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen**

Für *Azithromycin-ratiopharm® 200 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen* wurde im Jahr 2003 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 44 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Azithromycin nach Einmalgabe von 12,5 ml Suspension (500 mg Azithromycin) *Azithromycin-ratiopharm® 200 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen* bzw. Referenzpräparat im nüchternen Zustand:

	<i>Azithromycin-ratiopharm® 200 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
$C_{max}$ [ng/ml]	398 ± 147	415 ± 130
$t_{max}$ [h]	2,2 ± 0,8	2,3 ± 0,7
$AUC_{0-96}$ [h × ng/ml]	4375 ± 1321	4571 ± 1145

$C_{max}$  maximale Plasmakonzentration  
 $t_{max}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

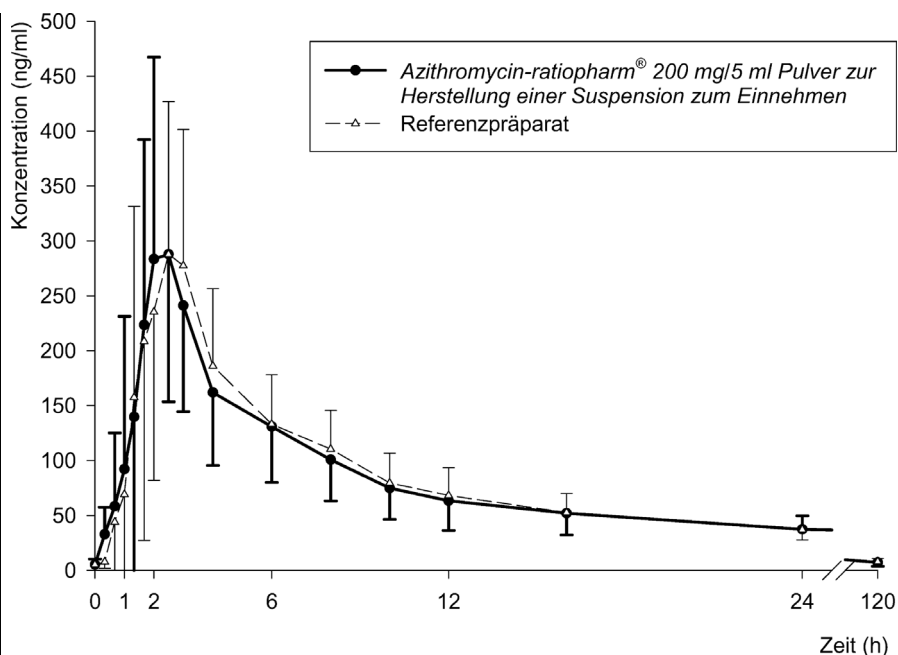
SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

**Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid**

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Azithromycin-ratiopharm® 200 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für Allopurinol 96 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC und  $C_{max}$  dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.



Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Azithromycin nach Einmalgabe von 12,5 ml Suspension (500 mg Azithromycin) *Azithromycin-ratiopharm® 200 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen* bzw. Referenzpräparat.