



Azithromycin HEC 250 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azithromycin HEC 250 mg
Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 262,05 mg Azithromycin 2 H₂O, entsprechend 250 mg Azithromycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, längliche Filmtablette mit der Prägung „S19“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Azithromycin ist angezeigt zur Behandlung der folgenden von Azithromycin-empfindlichen Bakterien verursachten Infektionen bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen β -Lactam-Antibiotika oder in Fällen, in denen β -Lactam-Antibiotika aus anderen Gründen nicht geeignet wären (siehe 4.4 und 5.1).

- Akute bakterielle Sinusitis (entsprechend diagnostiziert)
- Akute bakterielle Otitis media (entsprechend diagnostiziert)
- Streptokokken-Pharyngitis, -Tonsillitis: Nur in Fällen, in denen eine Erstlinientherapie mit β -Lactamen nicht möglich ist, oder bei nachgewiesener Empfindlichkeit von *Streptococcus pyogenes* gegen Azithromycin.
- Akute bakterielle Exazerbation einer chronischen Bronchitis (entsprechend diagnostiziert)
- Leichte bis mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie
- Als Alternative bei leichten bis mittelschweren Haut- und Weichteilinfektionen, wenn β -Lactam-Antibiotika nicht geeignet sind
- Unkomplizierte Urethritis und Zervizitis durch *Chlamydia trachomatis*

Die offiziellen Richtlinien zum angemessenen Einsatz antibakteriell wirksamer Substanzen sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Azithromycin HEC Filmtabletten sollten als tägliche Einmalgabe angewendet werden. Die Dauer der Anwendung in den einzelnen Anwendungsgebieten ist unten beschrieben:

Kinder (2 bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) über 45 kg KG und Erwachsene, einschließlich älterer Patienten

Infektionen der oberen und unteren Atemwege, akute Otitis media und Haut- und Weichteilinfektionen:

Die Gesamtdosis von Azithromycin beträgt 1500 mg; diese ist über drei Tage zu verabreichen (500 mg einmal täglich).

Alternativ kann dieselbe Gesamtdosis (1500 mg) auch nach einem 5-Tage-Therapieschema verabreicht werden, wobei am ersten Tag 500 mg und am zweiten bis fünften Tag jeweils 250 mg eingenommen werden.

Unkomplizierte Urethritis und Zervizitis durch *Chlamydia trachomatis*:

Bei unkomplizierter Urethritis und Zervizitis durch *Chlamydia trachomatis* beträgt die Dosierung 1000 mg oral als Einmalgabe.

Neugeborene (0 bis 27 Tage), Säuglinge und Kleinkinder (28 Tage bis 23 Monate) und Kinder (2 bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) unter 45 kg KG

Azithromycin HEC Filmtabletten sind für Kinder und Jugendliche unter 45 kg KG nicht geeignet. Bei Kindern und Jugendlichen unter 45 kg KG können andere Darreichungsformen von Azithromycin, z. B. Suspensionen, angewendet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Azithromycin HEC 250 mg Filmtabletten sind nur zum Einnehmen vorgesehen. Die Tabletten können unabhängig von oder zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Tabletten werden mit Wasser eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Über seltene schwerwiegende allergische Reaktionen, darunter Angioödem und Anaphylaxie (selten mit tödlichem Verlauf), wurde berichtet. Einige dieser Reaktionen auf Azithromycin führten zu rezidivierenden Symptomen und erforderten eine längere Beobachtungs- und Behandlungsdauer.

Pneumonie

Wegen der sich abzeichnenden Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* gegenüber Makroliden ist Azithromycin bei ambulant erworbener Pneumonie nicht das Mittel der ersten Wahl.

Haut- und Weichteilinfektionen

Staphylococcus aureus, der Haupterreger von Weichteilinfektionen, ist gegenüber Azithromycin häufig resistent. Daher gilt eine Empfindlichkeitstestung als Voraussetzung für die Behandlung von Weichteilinfektionen mit Azithromycin.

Sinusitis

Häufig ist Azithromycin zur Behandlung von Sinusitiden nicht das Mittel der ersten Wahl.

Akute Otitis media

Häufig ist Azithromycin zur Behandlung der akuten Otitis media nicht das Mittel der ersten Wahl.

Wegen der zwischen Makroliden bestehenden Kreuzresistenz ist es in Gebieten mit hoher Inzidenz von Erythromycinresistenzen besonders wichtig, die Entwicklung des Musters der Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin und anderen Antibiotika zu beachten (siehe Abschnitt 5.1).

Unter der Behandlung mit anderen Makroliden wurden Verlängerungen der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls beobachtet mit der Gefahr, dass sich Arrhythmien oder Torsade de pointes entwickeln. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Verlängerungen der kardialen Repolarisation kann ein vergleichbarer Effekt von Azithromycin nicht vollständig ausgeschlossen werden. Daher sollte Azithromycin in folgenden Fällen nicht angewendet werden:

- bei Patienten mit kongenitaler oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung
- zusammen mit anderen Wirkstoffen, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Cisaprid und Terfenadin
- bei Patienten mit Elektrolytstörungen, und zwar insbesondere bei Vorliegen einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie
- bei Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie, kardialen Arrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz.

Unter der Anwendung von Makrolidantibiotika wurde über pseudomembranöse Kolitis berichtet. Diese Diagnose sollte daher bei Patienten, bei denen es nach Beginn der Behandlung mit Azithromycin zu Diarrhö kommt, in Betracht gezogen werden. Sollte eine pseudomembranöse Kolitis durch Azithromycin hervorgerufen werden, sind peristaltikhemmende Mittel kontraindiziert.

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Azithromycin, kann es zum Auftreten von *Clostridium difficile*-assoziiert Diarrhö (CDAD) kommen. Hypertoxin produzierende Stämme von *C. difficile* sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, da derartige Infektionen gegenüber einer antibiotischen Therapie resistent sein können. Eventuell kann eine Kolektomie indiziert sein.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] 10–80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist ratsam bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 10 ml/min), da die systemische Exposition erhöht sein kann (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Da Azithromycin hauptsächlich über die Leber eliminiert wird, ist bei der Anwendung von Azithromycin bei Patienten mit bedeutsamer Lebererkrankung Vorsicht geboten. Unter der Behandlung mit Azithromycin wurde über Fälle von fulminanter Hepatitis berichtet, die unter Umständen zu einem lebensbedrohlichen Leberversagen führen

Azithromycin HEC 250 mg Filmtabletten

können (siehe Abschnitt 4.8). Bei manchen Patienten hatte möglicherweise eine vorbestehende Lebererkrankung oder die Einnahme weiterer hepatotoxischer Arzneimittel vorgelegen.

Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer eingeschränkten Leberfunktion, wie z. B. rasch fortschreitende Asthenie mit Gelbsucht, dunklem Urin, Blutungsneigung oder hepatischer Enzephalopathie, sollten unverzüglich Leberfunktionstests/Leberuntersuchungen durchgeführt werden. Beim Auftreten einer Leberfunktionsstörung sollte die Azithromycin-Gabe beendet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Mutterkornalkaloiden und Makrolidantibiotika wurde eine beschleunigte Entwicklung von Ergotismus beobachtet. Die Wechselwirkungen zwischen Mutterkornalkaloiden und Azithromycin wurden nicht untersucht. Die Entwicklung von Ergotismus ist allerdings möglich, so dass Azithromycin und Derivate von Mutterkornalkaloiden nicht gleichzeitig angewendet werden sollten (siehe Abschnitt 4.5).

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

Azithromycin ist nicht das Mittel der ersten Wahl bei Pharyngitis und Tonsillitis durch *Streptococcus pyogenes*. Hierfür und für die Prophylaxe von akutem rheumatischem Fieber ist Penicillin das Mittel der ersten Wahl.

Bei sexuell übertragbaren Krankheiten sollte eine gleichzeitige Infektion durch *Treponema pallidum* ausgeschlossen werden.

Es empfiehlt sich die Beobachtung auf Anzeichen einer Superinfektion mit nichtempfindlichen Organismen, einschließlich Pilzen.

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

Zur Behandlung infizierter Verbrennungen ist Azithromycin nicht indiziert.

Zur Behandlung schwerer Infektionen, bei denen rasch eine hohe Konzentration des Antibiotikums im Blut benötigt wird, sind Azithromycin Filmtabletten nicht geeignet.

Zur Langzeitanwendung von Azithromycin in den oben genannten Indikationen liegen keine Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit vor. In Fällen rasch wiederkehrender Infektionen sollte die Behandlung mit einem anderen Antibiotikum erwogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Einfluss auf die Anwendung dieses Arzneimittels

Fluconazol:

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis 1200 mg Azithromycin hatte auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis 800 mg Fluconazol keinen Einfluss. Die Gesamtexposition und Halbwertszeit von Azithromycin waren bei gleichzeitiger Fluconazol-Gabe unverändert. Allerdings wurde eine klinisch nicht

signifikante Abnahme der C_{max} von Azithromycin um 18 % beobachtet.

Nelfinavir:

Eine Studie an 12 gesunden Probanden, die gleichzeitig mit Azithromycin (1200 mg) und Nelfinavir im Steady State (750 mg dreimal täglich) behandelt wurden, ergab einen 100%igen Anstieg der Resorption und Bioverfügbarkeit von Azithromycin. Auf die Resorptions- oder Clearance-Rate zeigte sich kein signifikanter Einfluss. Die klinischen Folgen dieser Wechselwirkung sind nicht bekannt. Vorsicht ist geboten, wenn Azithromycin Patienten, die Nelfinavir einnehmen, verordnet wird.

Wechselwirkungen mit Einfluss auf die Anwendung anderer Arzneimittel

Mutterkornderivate:

Wegen der theoretischen Möglichkeit des Auftretens von Ergotismus sollten Azithromycin und Mutterkornabkömmlinge nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Astemizol, Triazolam, Midazolam, Alfentanil:

Zu Wechselwirkungen von Azithromycin mit Astemizol, Triazolam, Midazolam oder Alfentanil liegen keine Daten vor. Allerdings ist bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Azithromycin Vorsicht geboten, da bei deren gleichzeitiger Anwendung mit dem Makrolid Erythromycin eine verstärkte Aktivität beschrieben wurde.

Cisaprid:

Cisaprid wird in der Leber vom Enzym CYP 3A4 metabolisiert. Da Makrolide dieses Enzym hemmen, kann die gleichzeitige Gabe von Cisaprid eine Verstärkung der Verlängerung des QT-Intervalls, Kammerarrhythmien und Torsades de pointes auslösen.

Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ:

In einer pharmakodynamischen Interaktionsstudie an gesunden Probanden hatte Azithromycin keinen Einfluss auf die gerinnungshemmende Wirkung einer einmaligen 15-mg-Dosis von Warfarin. Nach dem Inverkehrbringen liegen Berichte über eine verstärkte Antikoagulation nach gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin und oralen Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ vor. Obwohl ein Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen wurde, sollte über die Häufigkeit der Quick-Wert Kontrollen nachgedacht werden, wenn Azithromycin bei Patienten angewendet wird, die orale Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ erhalten.

Ciclosporin:

Einige mit Azithromycin verwandte Makrolidantibiotika beeinflussen den Metabolismus von Ciclosporin.

In einer pharmakokinetischen Studie, in der gesunde Probanden 500 mg Azithromycin/Tag oral über 3 Tage erhielten und dann eine Einzeldosis 10 mg/kg KG Ciclosporin oral einnahmen, waren die C_{max} und AUC_{0-5} von Ciclosporin (um 24 % bzw. 21 %) signifikant erhöht. Beim $AUC_{0-\infty}$ -Wert wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet. Daher ist Vorsicht geboten, bevor die gleichzeitige Verabreichung dieser Medikamente in Erwägung gezogen wird. Falls eine gleichzeitige Gabe dieser Arzneimittel notwendig

wird, sollten die Ciclosporinspiegel überwacht und die Dosis entsprechend angepasst werden.

Digoxin:

Bei manchen Patienten wurde berichtet, dass bestimmte Makrolidantibiotika die Metabolisierung von Digoxin im Darm beeinträchtigen. Daher ist bei Patienten, die Azithromycin zusammen mit Digoxin erhalten, an die Möglichkeit eines Anstiegs der Digoxinkonzentrationen zu denken und eine entsprechende Überwachung der Digoxinspiegel durchzuführen.

Theophyllin:

Azithromycin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Theophyllin, wenn gesunde Probanden Azithromycin und Theophyllin gleichzeitig erhielten. Bei kombinierter Anwendung von Theophyllin mit anderen Makrolidantibiotika kam es gelegentlich zu einem Anstieg der Serumspiegel von Theophyllin.

Zidovudin:

1000 mg als Einzeldosis und 1200 mg bzw. 600 mg Azithromycin als Mehrfachdosis hatten keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik im Plasma und die Ausscheidung von Zidovudin bzw. seines Glucuronid-Metaboliten im Urin. Durch die Verabreichung von Azithromycin erhöhten sich jedoch die Konzentrationen von phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch wirksamen Metaboliten, in peripheren mononukleären Blutzellen. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unklar, könnte aber für die Patienten von Nutzen sein.

Sonstige Wechselwirkungen

Antazida:

Bei der Untersuchung der Auswirkungen gleichzeitig verabreichter Antazida auf die Pharmakokinetik von Azithromycin wurde insgesamt keine Veränderung der Bioverfügbarkeit von Azithromycin beobachtet, obwohl die maximalen Plasmakonzentrationen von Azithromycin um 30 % abfielen. Azithromycin sollte mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einem Antazidum eingenommen werden.

Carbamazepin:

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Probanden hatte Azithromycin keinen nennenswerten Einfluss auf die Plasmaspiegel von Carbamazepin oder von dessen aktivem Metaboliten.

Cetirizin:

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

Cimetidin:

Eine 2 Stunden vor Azithromycin verabreichte Cimetidin-Einzeldosis hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Azithromycin.

Cytochrom-P450-System:

Azithromycin interagiert nicht wesentlich mit dem Cytochrom-P450-System der Leber. Daher werden pharmakokinetische Interaktionen, wie sie von Erythromycin und anderen Makroliden bekannt sind, für Azithromycin



Azithromycin HEC 250 mg Filmtabletten

cin nicht erwartet. Folgende Arzneimittel, die über Cytochrom P450 verstoffwechselt werden, haben keine nennenswerten Wechselwirkungen mit Azithromycin gezeigt: Atorvastatin, Carbamazepin, Efavirenz, Fluconazol, Indinavir, Methylprednisolon, Nelfinavir und Sildenafil.

Didanosin:

Die gleichzeitige Gabe von Tagesdosen von 1200 mg Azithromycin und Didanosin schien die Pharmakokinetik von Didanosin bei sechs Probanden im Vergleich zu Placebo nicht zu beeinflussen.

Methylprednisolon:

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Probanden hatte Azithromycin keinen nennenswerten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Methylprednisolon.

Proteasehemmer:

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis 1200 mg Azithromycin hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Indinavir, das 5 Tage in einer Dosierung von 800 mg dreimal täglich verabreicht wurde.

Rifabutin:

Die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin und Rifabutin hatte keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen beider Substanzen. Neutropenie wurde bei Personen beobachtet, die Azithromycin und Rifabutin gleichzeitig erhalten hatten. Obwohl es im Zusammenhang mit der Anwendung von Rifabutin zu Neutropenie kam, konnte ein Kausalzusammenhang mit der Kombination mit Azithromycin nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Terfenadin:

Wegen des Auftretens schwerwiegender Herzrhythmusstörungen infolge Verlänge-

rung des QTc-Intervalls bei Patienten, die andere Antiinfektiva zusammen mit Terfenadin erhalten hatten, wurden Interaktionsstudien durchgeführt. Azithromycin hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Terfenadin, wenn dieses alle 12 Stunden in der empfohlenen Dosierung von 60 mg verabreicht wird. Unter Terfenadin-Gabe unter Steady-State-Bedingungen führte die zusätzliche Gabe von Azithromycin zu keiner nennenswerten Änderung der kardialen Repolarisation (QT-Intervall). In einigen Fällen war es jedoch nicht möglich, die Möglichkeit einer Wechselwirkung völlig auszuschließen, obwohl keine spezifischen Anhaltspunkte für das Auftreten einer solchen Wechselwirkung vorlagen. Wie andere Makrolide sollte auch Azithromycin in Kombination mit Terfenadin mit Vorsicht angewendet werden.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol:

Die gleichzeitige Anwendung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (160 mg/800 mg) über 7 Tage mit Azithromycin (1200 mg an Tag 7) hatte keinen nennenswerten Einfluss auf die maximalen Konzentrationen, die Gesamtexposition oder die Ausscheidung von Trimethoprim oder Sulfamethoxazol im Urin. Die Azithromycin-Serumkonzentrationen waren mit den in anderen Studien beobachteten vergleichbar.

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, es wurden jedoch 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 bekannt ist, ob Azithromycin auf den gestillten Säugling unerwünschte Wirkungen haben kann, sollte das Stillen während der Behandlung mit Azithromycin HEC unterbrochen werden. Beim gestillten Säugling sind unter anderem Durchfall, Pilzinfektionen der Schleimhäute sowie Sensibilisierung möglich. Es wird empfohlen, die Milch während der Behandlung und bis zu 2 Tage nach Therapieende zu verwerfen. Danach kann das Stillen wieder aufgenommen werden.

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

Azithromycin HEC hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings ist bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen die Möglichkeit unerwünschter Wirkungen wie Schwindel und Krampfanfälle zu beachten.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle

4.9 Überdosierung

Symptome:

Die unerwünschten Wirkungen bei Dosen oberhalb der empfohlenen waren mit denjenigen nach Gabe normaler Dosen vergleichbar. Zu den typischen Symptomen einer Überdosierung mit Makrolidantibiotika gehören reversibler Hörverlust, starke Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö.

	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Kandidose			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie (vorübergehende geringfügige Abnahmen der Neutrophilenzahl wurden in klinischen Studien gelegentlich beobachtet, ein Kausalzusammenhang mit der Azithromycin-Therapie wurde nicht bestätigt)			Thrombozytopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktionen einschließlich Ödem (selten tödlich verlaufend), Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.4)			Anaphylaktische Reaktion

Fortsetzung auf Seite 4

Azithromycin HEC 250 mg Filmtabletten



Fortsetzung Tabelle

	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie				
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität	Agitation, Depersonalisation, Delir (bei älteren Patienten)		Aggression, Angst
Erkrankungen des Nervensystems		Benommenheit/Vertigo, Kopfschmerzen, Parästhesien, Störungen des Geruchs- und/oder Geschmackssinns	Somnolenz, Schlaflosigkeit, Hypästhesie			Synkopen, Krampfanfälle, Hyperaktivität, Geruchs-/Geschmacksverlust, Parosmie, Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen		Sehstörungen				
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Taubheit	Beeinträchtigung des Hörvermögens, Tinnitus	In klinischen Studien wurde nach längerfristiger Therapie mit Makrolidantibiotika in hohen Dosen über Gehörschäden berichtet (in den meisten dieser Fälle, bei denen Nachkontrollen durchgeführt wurden, erwiesen sich die Schäden als reversibel)		
Herzerkrankungen			Palpitationen			Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4), Arrhythmien (einschließlich ventrikulärer Tachykardien, siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen						Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö (die selten zu Dehydratation führt), abdominelle Beschwerden (Schmerzen/Krämpfe), Übelkeit, Blähungen	Erbrechen, Dyspepsie	Gastritis, Obstipation, weiche Stühle (als Folge einer gelegentlichen Dehydratation), Verdauungsstörungen	Verfärbung der Zähne		Pseudomembranöse Kolitis, Verfärbung der Zunge, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis	Abweichungen der Leberwerte, Leberfunktionsstörung		Tödlich verlaufende Hepatitis, cholestatischer Ikterus, Lebernekrose und Leberversagen (selten mit tödlichem Verlauf)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Pruritus	Stevens-Johnson-Syndrom, Photosensitivität, Urtikaria	Allergische Reaktionen	Lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. anaphylaktischer Schock)	Angioödem, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, makulopapulöser Hautausschlag

Fortsetzung auf Seite 5



Azithromycin HEC 250 mg Filmtabletten

Fortsetzung Tabelle

	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						Vaginitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	Asthenie, Brustschmerz, Unwohlsein			Schmerzen
Untersuchungen		Lymphozytenzahl und Bicarbonat im Blut erniedrigt, Eosinophilenzahl erhöht	AST, ALT, Bilirubin, Harnstoff und Kreatinin erhöht, veränderte Kaliumwerte			Potenzielles Risiko für eine QT-Verlängerung, insbesondere bei Patienten mit entsprechender Neigung (siehe Abschnitt 4.4)

Behandlung:

Bei einer Überdosierung sind gegebenenfalls die Gabe von Aktivkohle und eine allgemeine symptomatische Behandlung sowie Maßnahmen zur Unterstützung der Vitalfunktionen angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Allgemeine EigenschaftenATC-Klassifikation:

Pharmakotherapeutische Gruppe: Makrolide, Lincosamide und Streptogramine; Makrolide, ATC-Code: J01FA10

Wirkmechanismus:

Azithromycin ist ein zu den Azaliden gehörendes Makrolidantibiotikum. Gebildet wird das Molekül durch Anlagerung eines Stickstoffatoms an den Lactonring von Erythromycin A.

Der Wirkmechanismus basiert auf der Suppression der bakteriellen Proteinsynthese durch Bindung von Azithromycin an die ribosomale 50S-Untereinheit und Hemmung der Peptidtranslokation.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge:

Bei Azithromycin ist der AUC/MHK-Quotient der wichtigste PK/PD-Parameter, der mit der Wirksamkeit von Azithromycin am besten korreliert.

Resistenzmechanismen:

An der Resistenzentwicklung grampositiver Erreger gegenüber den Makroliden ist in der Regel eine Veränderung der Bindungsstelle des Antibiotikums beteiligt. Die MLS_B-Resistenz (siehe unten), die bei Staphylokokken konstitutiv sein kann oder bei Staphylokokken und Streptokokken durch Exposition gegenüber bestimmten Makroliden induziert werden kann, wird vermittelt durch verschie-

dene erworbene Gene (*erm*-Familie), die für Methylasen kodieren, welche am Peptidyltransferase-Zentrum der 23S-ribosomalen RNA angreifen.

Die Methylierung behindert die Bindung von Antibiotika an Ribosomen und führt zur Kreuzresistenz gegenüber Makroliden (allen Makroliden, wenn die Methylierung konstitutiv ist), Lincosamiden und Streptograminen der Gruppe B, jedoch nicht gegenüber Streptograminen der Gruppe A. Zu den weniger häufigen Resistenzmechanismen gehören Abbau des Antibiotikums durch inaktivierende Enzyme wie Esterasen sowie aktive Ausschleusung des Antibiotikums aus den Bakterien durch Effluxpumpen.

Gramnegative Erreger können aufgrund des Unvermögens des Makrolids, die äußere Zellmembran der Bakterien effektiv zu penetrieren, gegenüber Makroliden von Natur aus resistent sein. Makrolide mit besserem Penetrationsvermögen können gegen einige gramnegative Erreger wirksam sein.

Gramnegative Erreger können außerdem ribosomale Methylase oder Makrolid-inaktivierende Enzyme bilden.

Grenzwerte

Grenzwerte von Azithromycin für typische bakterielle Erreger:

EUCAST

(klinische Grenzwerte V 2.0, 2012-01-01):

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	Azithromycin wurde in der Behandlung von Infektionen durch <i>Salmonella typhi</i> (MHK ≤ 16 mg/l für Wildtypisolate) und <i>Shigella</i> spp. eingesetzt	
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Haemophilus</i> spp. ^{1, 2}	≤ 0,12 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> und Streptokokken der Gruppen A, B, C, G ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Weitere Streptokokken	IE	IE
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Spezies-unabhängige Grenzwerte	IE	IE

¹ Erythromycin kann zur Bestimmung der Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin verwendet werden.

² Zwischen Makrolid-MHK und klinischem Ergebnis besteht für *H. influenzae* eine lediglich schwache Korrelation. Daher wurden die Grenzwerte für Makrolide und damit verwandte Antibiotika zur Kategorisierung des Wildtyps von *H. influenzae* als intermediär festgelegt.

IE: Zur Eignung des Arzneimittels zur Behandlung der betreffenden Spezies liegt inadäquates Erkenntnismaterial (insufficient evidence) vor.

Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner mikrobieller Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die

Azithromycin HEC 250 mg Filmtabletten

Wirksamkeit des Antibiotikums zumindest bei manchen Arten von Infektionen in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden.

Tabelle zur Empfindlichkeit

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>
<i>Mycobacterium avium</i> ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ^s
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Legionella</i> spp. ^o
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Von Natur aus resistente Mikroorganismen</i>
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
<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.

¹ Resistenzrate in einigen Studien $\geq 10\%$.

^s Spezies, deren natürliche Empfindlichkeit im intermediären Bereich liegt (bei Fehlen erworbener Resistenzmechanismen).

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit etwa 37%. Plasmaspitzenpiegel werden 2 bis 3 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels erreicht.

Verteilung

Azithromycin wird nach oraler Applikation breit im gesamten Körper verteilt. In pharmakokinetischen Studien wurde nachgewiesen, dass die Azithromycin-Konzentrationen in den Geweben deutlich (bis zu 50-fach) höher sind als im Plasma; dies weist auf eine hohe Gewebeeaffinität der Substanz hin. In Zielgeweben wie Lunge, Tonsillen und

Prostata werden nach einer einzigen 500-mg-Dosis Konzentrationen über der MHK_{90} der zu erwartenden Erreger erzielt.

In tierexperimentellen Studien wurden hohe Azithromycin-Konzentrationen in Phagozyten beobachtet. Es wurde außerdem nachgewiesen, dass während aktiver Phagozytose höhere Azithromycin-Konzentrationen freigesetzt werden als aus inaktiven Phagozyten. In den tierexperimentellen Untersuchungen waren die an den Infektionsherden gemessenen Azithromycin-Konzentrationen dementsprechend hoch. Die Serumproteinbindung ist konzentrationsabhängig mit Werten von 12% bei 0,5 µg/ml bis zu 52% bei 0,05 µg/ml. Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State (VV_{ss}) wurde mit 31,1 l/kg errechnet.

Elimination

Die terminale Plasma-Eliminationshalbwertszeit entspricht weitgehend der Eliminationshalbwertszeit aus den Geweben von 2 bis 4 Tagen.

Etwa 12% einer intravenös verabreichten Azithromycin-Dosis werden innerhalb der folgenden drei Tage unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Besonders hohe Konzentrationen von unverändertem Azithromycin wurden in der menschlichen Galle gefunden. In der Galle wurden auch zehn Metaboliten nachgewiesen, die durch N- und O-Demethylierung, Hydroxylierung der Desosamin- und Aglykon-Ringe und Spaltung des Cladinose-Konjugats gebildet werden. Ein Vergleich der Ergebnisse flüssigchromatographischer und mikrobiologischer Analysen hat gezeigt, dass die Metaboliten von Azithromycin mikrobiologisch nicht wirksam sind.

Pharmakokinetik in speziellen Patientengruppen:

Eingeschränkte Nierenfunktion

Nach einmaliger oraler Gabe von Azithromycin 1 g stiegen die mittlere C_{max} und AUC_{0-120} bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate 10–80 ml/min) im Vergleich zu Nierengesunden ($GFR > 80$ ml/min) um 5,1% bzw. 4,2% an. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion waren die mittlere C_{max} und AUC_{0-120} gegenüber Nierengesunden um 61% bzw. 35% erhöht.

Leberinsuffizienz

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

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Azithromycin bei älteren Männern war mit derjenigen junger Erwachsener vergleichbar; obwohl bei älteren Frauen höhere Spitzenpiegel (Anstieg um 30–50%) beobachtet wurden, blieb eine nennenswerte Kumulation aus.

Bei älteren Probanden (>65 Jahre) wurden nach 5-tägiger Behandlung durchweg höhere (29%) AUC-Werte als bei jüngeren Probanden (<40 Jahre) beobachtet. Aller-

dings werden diese Unterschiede als klinisch nicht relevant angesehen; daher wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 4 Monaten und 15 Jahren bei Einnahme von Kapseln, Granulat oder Suspension untersucht. Bei einer Dosierung von 10 mg/kg an Tag 1, gefolgt von 5 mg/kg an Tag 2–5, war die nach 3-tägiger Behandlung erreichte C_{max} mit 224 µg/l bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern im Alter zwischen 0,6 und 5 Jahren bzw. 383 µg/l bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 6 und 15 Jahren geringfügig niedriger als bei Erwachsenen. Die bei älteren Kindern und Jugendlichen ermittelte $t_{1/2}$ von 36 h war innerhalb des bei Erwachsenen erwarteten Bereichs.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Untersuchungen, in denen die Dosierungen dem 40-Fachen der therapeutischen Dosierung entsprachen, verursachte Azithromycin eine reversible Phospholipidose, jedoch wurden in der Regel keine echten toxikologischen Folgen beobachtet.

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

Kanzerogenes Potenzial:

Tierexperimentelle Langzeitstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials wurden nicht durchgeführt, da das Arzneimittel nur zur kurzzeitigen Anwendung angezeigt ist. In anderen Studien wurden keine Anhaltspunkte für eine kanzerogene Aktivität beobachtet.

Mutagenes Potenzial:

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

Reproduktionstoxizität:

In Untersuchungen zu embryotoxischen Wirkungen von Azithromycin bei Mäusen und Ratten wurden keine teratogenen Effekte beobachtet. Bei Ratten verursachten Azithromycin-Dosen von 100 und 200 mg/kg KG/Tag leichte Verzögerungen der fetalen Ossifikation und der mütterlichen Körpergewichtszunahme. In Peri- und Postnatalstudien wurden bei Ratten ab 50 mg Azithromycin/kg KG/Tag leichte Retardierungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hypromellose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Hochdispertes Siliciumdioxid
Natriumdodecylsulfat
Vorverkleisterte Stärke (aus Kartoffeln)

Tablettenüberzug:

Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blister mit 6 Filmtabletten. 1 Blister in einem Umkarton verpackt.

Packungsgrößen:

6 Filmtabletten N 2

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

HEC Pharm GmbH
Gabriele-Tergit-Promenade 17
10963 Berlin
Tel.: 030-3300 7721
E-Mail: info@hecpharm.biz

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

87363.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

31.10.2012

10. STAND DER INFORMATION

10/2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin