AZI-TEVA® Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

AZI-TEVA® 250 mg Filmtabletten
AZI-TEVA® 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

AZI-TEVA 250 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 250 mg Azithromycin (als Azithromycin 2 H_2O)

AZI-TEVA 500 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 500 mg Azithromycin (als Azithromycin 2 H_2O)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

AZI-TEVA 250 mg Filmtabletten
Weiße, längliche bikonvexe Filmtablette mit der Prägung AI 250 auf einer Seite.

AZI-TEVA 500 mg Filmtabletten
Hellblaue, längliche, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung AI 500 und einer Bruchkerbe auf einer Seite.Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AZI-TEVA wird angewendet zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Akute Streptokokken-Tonsillopharyngitis
- Akute bakterielle Sinusitis
- Akute bakterielle Otitis media
- Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)
- Akute bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen (ABSSSI)
- Urethritis und Zervizitis, verursacht durch *Chlamydia trachomatis*

AZI-TEVA wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis.

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg
Azithromycin sollte als tägliche Einzeldosis angewendet werden.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg

Anwendungsgebiet	Dosierungsschema für Azithromycin
Akute Streptokokken-Tonsillopharyngitis Akute bakterielle Sinusitis Akute bakterielle Otitis media Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis* Ambulant erworbene Pneumonie# Akute bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen	500 mg/Tag für 3 Tage oder 500 mg an Tag 1, gefolgt von 250 mg/Tag an den Tagen 2–5
Urethritis und Zervizitis verursacht durch *Chlamydia trachomatis*	1 000 mg als Einzeldosis

* Nur für die Behandlung von Erwachsenen

Falls klinisch indiziert, kann bei Erwachsenen auf die intravenöse Anwendung eine orale Behandlung folgen, um ein Behandlungsschema von insgesamt 7 bis 10 Tagen abzuschließen (Einzelheiten siehe Fachinformation zu intravenösen Darreichungsformen von Azithromycin).

Die in den aktualisierten Behandlungsleitlinien für jedes Anwendungsgebiet empfohlenen Behandlungsschemata, Dosierungen und die jeweilige Dauer der Behandlung sind zu beachten.

Versäumte Dosis
Sind seit der versäumten Dosis weniger als 12 Stunden vergangen, sollte der Patient angewiesen werden, die Dosis so bald wie möglich einzunehmen und anschließend die nächste Dosis zum regulär vorgesehenen Zeitpunkt einzunehmen. Sind seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt mehr als 12 Stunden vergangen, sollte der Patient angewiesen werden, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit einer GFR ≥ 10 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit einer GFR < 10 ml/min sollte Azithromycin mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) vor. Daher sollte Azithromycin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Da ältere Patienten anfälliger für Arrhythmien sind, ist wegen des Risikos für die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und Torsade-de-Pointes-Tachykardie besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Es gibt keinen relevanten Nutzen von AZI-TEVA zur Behandlung von akuten Exazerbationen der chronischen Bronchitis bei pädiatrischen Patienten.

Es sind weitere Darreichungsformen verfügbar, die möglicherweise besser für die Behandlung von Patienten geeignet sind, die keine Tabletten schlucken können, und pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht unter 45 kg.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

AZI-TEVA® 250 mg Filmtabletten
Die Tabletten sollten als tägliche Einzeldosis im Ganzen geschluckt werden und können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme unmittelbar vor einer Mahlzeit kann die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern.

AZI-TEVA® 500 mg Filmtabletten
Die Tabletten können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme unmittelbar vor einer Mahlzeit kann die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern.

Die Tabletten können in zwei gleiche Hälften geteilt werden, um die Dosis anzupassen. Die ganze oder eine halbe Tablette sollte als tägliche Einzeldosis entsprechend den Dosierungsempfehlungen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Möglichkeit der Resistenzbildung

Aufgrund der lang anhaltenden und nach Ende der Behandlung abnehmenden Azithromycin-Konzentrationen im Plasma und in den Geweben könnte Azithromycin die Entwicklung von Resistenzen begünstigen (siehe Abschnitt 5.2). Eine Behandlung mit Azithromycin sollte nur dann nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzprävalenz eingeleitet werden, wenn bevorzugte Therapieschemata nicht angezeigt sind.

Schwere Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen

In Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin wurden seltene, schwerwiegende allergische Reaktionen, einschließlich Angioödem und Anaphylaxie (selten mit Todesfolge), sowie schwere Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), der Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und des akut generalisierenden pustulösen Exanthems (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig im Hinblick auf Hautreaktionen überwacht werden. Einige dieser Reaktionen unter Azithromycin führten zu rezidivierenden Symptomen und erforderten eine längerfristige Beobachtung und Behandlung. Bei Auftreten einer allergischen Reaktion sollte Azithromycin abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Ärzte sollten sich bewusst sein, dass es bei Absetzen der symptomatischen Behandlung zu einem Wiederauftreten der allergischen Symptomatik kommen kann.

QT-Intervall-Verlängerung

In Zusammenhang mit der Anwendung anderer Makrolid-Antibiotika einschließlich Azithromycin wurden Verlängerungen der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls beobachtet, welche ein Risiko der Entwicklung kardialer Arrhythmien und von Torsade-de-Pointes-Tachykardien bergen (siehe Abschnitt 4.8). Da die folgenden Situationen zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsade-de-Pointes-Tachykardien) mit möglichem Herzstillstand führen können, sollte Azithromycin bei Patienten mit anhaltenden proarrhythmischen Zuständen (insbesondere Frauen und älteren Patienten), mit Vorsicht angewendet werden, wie z.B. bei:

- Patienten mit angeborener oder dokumentierter QT-Verlängerung
- Patienten, die derzeit andere Wirkstoffe anwenden, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten mit Elektrolytstörungen, insbesondere bei Vorliegen einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie
- Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie, kardialen Arrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz
- älteren Patienten, da diese anfälliger für arzneimittelbedingte Effekte auf das QT-Intervall sein können

Lebertoxizität

Da Azithromycin hauptsächlich über die Leber eliminiert wird, sollte Azithromycin bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen mit Vorsicht angewendet werden. In Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin wurde über Fälle von fulminanter Hepatitis berichtet, die potenziell zu lebensbedrohlichem Leberversagen führte. Unter der Behandlung mit Azithromycin wurden auch Fälle von Hepatitis, cholestatischem Ikterus, hepatischer Nekrose und Leberversagen berichtet, teilweise mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten hatten möglicherweise bereits eine vorbestehende Lebererkrankung oder nahmen andere hepatotoxische Arzneimittel ein. Patienten sollten angewiesen werden, die Anwendung von Azithromycin abzubrechen und ihren Arzt zu kontaktieren, wenn Anzeichen und Symptome einer Leberfunktionsstörung auftreten, z. B. eine sich rasch entwickelnde Asthenie in Verbindung mit Gelbsucht, dunklem Urin, Blutungsneigung oder hepatischer Enzephalopathie. In solchen Fällen sollten umgehend Leberfunktionstests/Untersuchungen der Leber durchgeführt werden.

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) und pseudomembranöse Kolitis

In Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin wurde über CDAD und pseudomembranöse Kolitis berichtet, wobei der Schweregrad von leichtem Durchfall bis hin zu einer Kolitis mit letalem Ausgang reichen kann (siehe Abschnitt 4.8). CDAD und pseudomembranöse Kolitis müssen bei Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen während oder nach der Anwendung von Azithromycin eine Diarrhö auftritt. Es sollten ein Abbruch der Behandlung mit Azithromycin und die Einleitung unterstützender Maßnahmen zusammen mit einer spezifischen Behandlung gegen *C. difficile* in Betracht gezogen werden. Peristaltik-hemmende Arzneimittel sollten nicht gegeben werden.

Sexuell übertragbare Infektionen
Es ist sehr wahrscheinlich, dass *Neisseria gonorrhoeae* gegen Makrolid-Antibiotika, einschließlich des Azalids Azithromycin, resistent ist (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird Azithromycin nicht für die Behandlung einer unkomplizierten Gonorrhoe und entzündlicher Beckenerkrankungen empfohlen, es sei denn, die Empfindlichkeit des Erregers gegenüber Azithromycin wurde durch Laborergebnisse bestätigt. Wird die Erkrankung nicht oder nur suboptimal behandelt, können im späteren Verlauf Komplikationen auftreten, wie z. B. Unfruchtbarkeit und ektope Schwangerschaften.

Wenn darüber hinaus eine Einzeldosis Azithromycin für die Behandlung einer Urethritis oder Zervizitis verursacht durch *N. gonorrhoeae* oder *C. trachomatis* in Betracht gezogen wird (siehe Abschnitt 4.2), sollte eine begleitende urogenitale Infektion durch *Mycoplasma genitalium* ausgeschlossen werden, da bei diesem Erreger ein hohes Risiko für das Auftreten einer Resistenz besteht.

Darüber hinaus sollte eine durch *Treponema pallidum* verursachte Begleitinfektion ausgeschlossen werden, da andernfalls die Symptome einer sich entwickelnden Syphilis möglicherweise maskiert werden und dadurch die Diagnosestellung verzögert werden könnte.

Bei allen Patienten mit sexuell übertragbaren urogenitalen Infektionen sollten eine geeignete antibakterielle Therapie eingeleitet und mikrobiologische Nachuntersuchungen durchgeführt werden.

Myasthenia gravis
In Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin wurde über Exazerbationen der Symptome einer Myasthenia gravis oder das erstmalige Auftreten eines Myasthenie-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Nicht-empfindliche Erreger
Die Anwendung von Azithromycin kann zu einem übermäßigen Wachstum nicht-empfindlicher Erreger führen. Das Auftreten einer Superinfektion kann eine Unterbrechung der Behandlung oder die Einleitung anderer adäquater Maßnahmen erforderlich machen.

Ergotalkaloid-Derivate
Bei Patienten, die Ergotalkaloid-Derivate erhielten, wurde ein Ergotismus durch die gleichzeitige Anwendung bestimmter Makrolid-Antibiotika ausgelöst. Es liegen keine Daten zu einer möglichen Wechselwirkung zwischen Ergotalkaloiden und Azithromycin vor. Aufgrund der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus dürfen Azithromycin und Ergotalkaloid-Derivate nicht gleichzeitig verabreicht werden.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Obwohl Azithromycin ein schwacher CYP450-Inhibitor ist und keine signifikanten Wechselwirkungen mit CYP450-Substraten hat, kann eine CYP3A4-Hemmung nicht vollständig ausgeschlossen werden. Daher ist bei einer gleichzeitigen Verabreichung mit CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite Vorsicht geboten.

Azithromycin ist ein Inhibitor des Transporters P-Glykoprotein (P-gp). Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin mit P-gp-Substraten, wie z. B. Digoxin und Colchicin, kann die Exposition gegenüber solchen Arzneimitteln erhöhen. Bei Arzneimitteln mit einer geringen therapeutischen Breite werden Vorsicht, eine klinische Überwachung und/oder Arzneimittelspiegelbestimmung sowie, bei Bedarf, eine Anpassung der Dosis empfohlen. In diesem Zusammenhang sollte die relativ lange Halbwertszeit von Azithromycin berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Substanzen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern
Azithromycin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4), wie z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin und Procainamid) und der Klasse III (z. B. Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Antipsychotika (z. B. Pimozid), Antidepressiva (z. B. Citalopram), Fluorchinolone (z. B. Moxifloxacin und Levofloxacin), Cisaprid, Chloroquin und Hydroxychloroquin.

Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen für Azithromycin mit potenziell gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der Tabelle und im Text unten zusammengefasst. Die beschriebenen Arzneimittelwechselwirkungen basieren auf klinischen Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Azithromycin oder sind, wo angegeben, mögliche Arzneimittelwechselwirkungen mit Azithromycin.

Tabelle 2: Klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Azithromycin und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel (therapeutischer Bereich)	**Wechselwirkung Auswirkung auf Exposition**	**Mechanismus**	**Empfehlung für die gleichzeitige Anwendung**
Atorvastatin (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer) Azithromycin 500 mg einmal täglich oral über 3 Tage. Atorvastatin 10 mg einmal täglich oral.	Azithromycin: ND Atorvastatin: ↔ AUC ↔ C_{max}	Atorvastatin ist ein CYP3A4- und P-gp-Substrat.	Es ist Vorsicht geboten, da nach der Markteinführung Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten berichtet wurden, die Azithromycin gleichzeitig mit Statinen erhielten.
Ciclosporin (Immunsuppressivum) Azithromycin 500 mg einmal täglich oral über 3 Tage. Ciclosporin 10 mg/kg als orale Einzeldosis.	Azithromycin: ND Ciclosporin: ↔ AUC ↑ C_{max} 24 %	Ciclosporin ist ein CYP3A4- und P-gp-Substrat mit einer geringen therapeutischen Breite und/oder konkurriert um die biliäre Ausscheidung.	Während und nach der Behandlung mit Azithromycin sollte eine klinische Überwachung sowie gegebenenfalls eine Arzneimittelspiegelbestimmung erfolgen. Bei Bedarf sollte die Ciclosporin-Dosis angepasst werden.
Colchicin (Gicht)	Azithromycin: ND Colchicin: ↑ 57 % AUC_{0-t} ↑ 22 % C_{max}	Colchicin ist ein P-gp-Substrat mit einer geringen therapeutischen Breite.	Während und nach der Behandlung mit Azithromycin ist eine klinische Überwachung erforderlich.
Dabigatran (orales Antikoagulans)	ND *Erwartet:* ↑ Dabigatran	Dabigatran ist ein P-gpSubstrat mit einer geringen therapeutischen Breite.	Es ist Vorsicht geboten, da Daten nach der Markteinführung bei Patienten, die Azithromycin gleichzeitig mit Dabigatran erhielten, auf ein erhöhtes Risiko für Blutungen hindeuten.
Digoxin (Herzglykoside)	ND *Erwartet:* ↑ Digoxin	Digoxin ist ein P-gp-Substrat mit einer geringen therapeutischen Breite.	Während und nach der Behandlung mit Azithromycin ist eine klinische Überwachung sowie möglicherweise eine Überwachung des Digoxin-Spiegels erforderlich.
Warfarin (orales Antikoagulans) Azithromycin 500 mg einmal täglich oral für 1 Tag und anschließend 250 mg einmal täglich oral für 4 Tage.	Azithromycin: ND Warfarin: ND In einer klinischen Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen wurde keine Veränderung der Prothrombinzeit beobachtet. Es liegen jedoch Berichte nach der	Nicht bekannt.	Während und nach der Behandlung mit Azithromycin sollten häufigere Kontrollen der Prothrombinzeit in Betracht gezogen werden.

Warfarin 15 mg als orale Einzeldosis.	Markteinführung über eine verstärkte Antikoagulation nach gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin und oralen Antikoagulanzien vom Cumarin-Typ vor.		
Hinweis: Statistisch signifikante Veränderungen um mehr als 10 % sind mit „↑“ oder „↓“ angegeben, keine Veränderung mit „↔“, nicht bestimmt mit „ND“ (not determined).			

In klinischen Studien zur Bewertung potenzieller Arzneimittelwechselwirkungen von Azithromycin mit oralen Antazida (Aluminium- und Magnesiumhydroxid), Carbamazepin, Cetirizin, Cimetidin, Efavirenz, Fluconazol, Methylprednisolon, Midazolam, Rifabutin, Sildenafil, Theophyllin, Triazolam, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Zidovudin wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Exposition gegenüber Azithromycin oder den gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln festgestellt.

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es wurden tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit für das Muttertier bis zu mäßig toxischen Dosiskonzentrationen durchgeführt. In diesen Studien wurden keine teratogenen Effekte beobachtet. Es liegen jedoch keine geeigneten und gut kontrollierten Studien bei Schwangeren vor.

Es liegen weitreichende Erfahrungen aus Beobachtungsstudien zur Exposition gegenüber Azithromycin während der Schwangerschaft vor (über 7 000 Azithromycin-Expositionen in der Schwangerschaft). Die meisten dieser Studien deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen beim Fötus hin, wie z. B. schwere angeborene oder kardiovaskuläre Fehlbildungen.

Epidemiologische Evidenz bezüglich des Risikos für Fehlgeburten nach Azithromycin-Exposition in der Frühschwangerschaft sind nicht eindeutig. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf eine Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3).
Azithromycin sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es klinisch erforderlich ist.

Stillzeit
Azithromycin wird in erheblichem Maße in die Muttermilch ausgeschieden. Es wurden keine schwerwiegenden nachteiligen Wirkungen von Azithromycin auf gestillte Säuglinge beobachtet. Nebenwirkungen wie Durchfall, Pilzinfektion der Schleimhäute sowie Überempfindlichkeit können bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen auch bei subtherapeutischen Dosen auftreten. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Azithromycin-Therapie verzichtet werden soll bzw. die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Therapienutzen für die Frau berücksichtigt werden.

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

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

AZI-TEVA hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurden unter der Einnahme von Azithromycin Schwindelgefühl, Benommenheit und Krämpfe berichtet, und einige Patienten berichteten über Seh- und/oder Hörstörungen. Dies sollte bei der Beurteilung eines Patienten bezüglich seiner Verkehrstüchtigkeit und seiner Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die unter der Behandlung am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen umfassen Diarrhö, Kopfschmerzen, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Übelkeit und abnorme Laborwerte. Weitere wichtige Nebenwirkungen umfassen anaphylaktische Reaktionen, Torsade-de-Pointes-Tachykardien, Arrhythmien einschließlich ventrikulärer Tachykardie, pseudomembranöse Kolitis und Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4). In Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin wurden schwere Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), der Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und des akut generalisierenden pustulösen Exanthems (AGEP), berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen
Nebenwirkungen, welche in klinischen Studien und im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung identifiziert wurden, sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: 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). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach Schweregrad absteigend geordnet.

Tabelle 3: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			*Candida*-Infektion Pneumonie Pilzinfektion Bakterielle Infektion Vaginalinfektion Pharyngitis Gastroenteritis Rhinitis Orale Candidose		
Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems		Lymphozytenzahl erniedrigt Eosinophilenzahl erhöht Basophilenzahl erhöht Monozytenzahl erhöht Neutrophilenzahl erhöht	Leukopenie Neutropenie Eosinophilie Thrombozytenzahl erhöht Hämatokrit erniedrigt		Thrombozytopenie Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immun-systems			Angioödem Überempfind-lichkeit (siehe Abschnitt 4.4)		Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungs--störungen			Appetit vermindert		
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität Schlaflosigkeit	Agitiert-heit	Angst Delirium Halluzination Aggression
Erkrankungen des Nerven-systems		Kopfschmer-zen	Schwindel-gefühl Dysgeusie Parästhesie Somnolenz		Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4) Krampfanfall Anosmie Ageusie Hypästhesie Psychomoto-rische Hyperaktivität Parosmie Synkope
Augenerkran-kungen			Sehver-schlechterung		

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ohrenerkran-kung Vertigo		Taubheit Hypakusis Tinnitus
Herzerkran-kungen			Palpitationen		Torsade-de-Pointes-Tachykardie (siehe Abschnitt 4.4) Arrhythmie einschließlich ventrikulärer Tachykardie (siehe Abschnitt 4.4) Elektrokardio-gramm QT verlängert (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkran-kungen			Hitzewallung		Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe Atemerkran-kung Epistaxis		
Erkrankungen des Gastro-intestinal-trakts	Diarrhö	Erbrechen Abdominal-schmerz Übelkeit	Gastritis Obstipation Dyspepsie Dysphagie Bauch aufgetrieben Mundtrocken-heit Mundulzera-tion Hypersaliva-tion Aufstoßen Flatulenz		Pankreatitis Pseudomem-branöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4) Zungenverfär-bung
Leber- und Gallen-erkran-kungen			Aspartatamino-transferase erhöht Alanin-amino-transferase erhöht Bilirubin im Blut erhöht Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Leberfunk-tion anomal Gelbsucht cholestatisch	Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4) Hepatitis fulminant verlaufend Lebernekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes			Ausschlag Pruritus Urtikaria Dermatitis Trockene Haut Hyperhidrosis	Akut generali-sierendes pustulöses Exanthem (AGEP) Arzneimit-telwir-kung mit Eosino-philie und systemi-schen Sympto-men (DRESS) Lichtem-pfindlich-keitsreak-tion	Toxische epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson-Syndrom Erythema multiforme
Skelettmusku-latur-, Bindegewebs- und Knochenerkran-kungen			Osteoarthritis Myalgie Rückenschmerzen Nackenschmerzen		Arthralgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie Nierenschmerz Blutharnstoff erhöht Kreatinin im Blut erhöht		Akute Nieren-funktions--einschränkung Tubulointer-stitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse			Zwischenblu-tung Hodenerkran-kung		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs--ort			Ödem Asthenie Unwohlsein Ermüdung Gesichtsödem Brustkorb-schmerz Fieber Schmerz Peripheres Ödem		
Untersuchungen		Bikarbonat im Blut erniedrigt	Kalium im Blut anomal Chlorid im Blut erhöht Glukose im Blut erhöht Bikarbonat im Blut erhöht Natrium im Blut anomal		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Komplikation nach einem Eingriff		

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

Symptome

Die bei Dosierungen oberhalb der jeweils empfohlenen Dosis beobachteten Nebenwirkungen waren denen nach normalen Dosen ähnlich (siehe Abschnitt 4.8). Die typischen Symptome einer Überdosierung mit Azithromycin sind gastrointestinale Symptome, d. h. Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerz und Übelkeit.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sind eine allgemeine symptomatische Behandlung, eine Unterstützung der Vitalfunktionen und, falls erforderlich, die Verabreichung von Aktivkohle oder eine Magenspülung indiziert.

Zur Wirkung einer Dialyse auf die Elimination von Azithromycin liegen keine Daten vor. Aufgrund des Eliminationsmechanismus von Azithromycin ist es jedoch unwahrscheinlich, dass eine Dialyse zu einer signifikanten Ausscheidung des Wirkstoffs führt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus
Der Wirkmechanismus von Azithromycin beruht auf der Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des Ribosoms und Hemmung der Translokation der Peptide.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen vom Quotienten aus AUC (Area Under the Curve, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der minimalen Hemmkonzentration (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), Lincosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (S_B) kommt (sog. MLS_B-Phänotyp). Zu einer Resistenz führende Methylasen werden durch *erm(erythromycin ribosome methylation)*-Gene kodiert. Die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen wird auch durch Mutationen in der 23S-rRNS-Zielstruktur oder durch Mutationen in den ribosomalen Proteinen der großen Untereinheit verringert.
- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

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

Aufgrund der geringen Permeabilität der äußeren Membran sind die meisten Gram-negativen Spezies von Natur aus resistent gegen Makrolide.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung
Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung anhand der Bestimmung der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für Azithromycin festgelegt und sind hier aufgeführt: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prävalenz der erworbenen Resistenz
Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erstrebenswert. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation der Nutzen des Wirkstoffs zumindest bei einigen Infektionsarten infrage gestellt ist, sollte bei Bedarf eine Beratung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin anzustreben.

Tabelle 4: Prävalenz der erworbenen Resistenz

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Streptococcus pyogenes
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Haemophilus influenzae
Legionella pneumophila°
Moraxella catarrhalis
Anaerobe Mikroorganismen
Peptostreptococcus spp.
Andere Mikroorganismen
Chlamydia trachomatis°
Chlamydophila pneumoniae°
Chlamydophila psittaci
Mycoplasma pneumoniae°
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus^{+}
Streptococcus epidermidis
Streptococcus haemolyticus

Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae++
Viridans-Streptokokken
Anaerobe Mikroorganismen
Fusobacterium spp.
Prevotella spp.
Von Natur aus resistente Organismen
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides spp.

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, der wissenschaftlichen Standardliteratur und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

+ In mindestens einer Region liegen die Resistenzraten für Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* bei über 50 %.

++ Bei Penicillin-empfindlichen *Streptococcus pneumoniae*-Stämmen ist die Wahrscheinlichkeit einer Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin höher als bei Penicillin-resistenten *Streptococcus pneumoniae*-Stämmen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die maximalen Konzentrationen von Azithromycin im Serum (C_{max}) nach der Gabe von 500 mg Suspension zum Einnehmen (40 mg/ml), 1 000 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 500 mg (2 x 250 mg) Tabletten bzw. 1 000 mg (4 x 250 mg) Kapseln bei gesunden Probanden unter nüchternen Bedingungen betrugen 0,29; 0,75; 0,34 bzw. 1,07 mg/l. Nach oraler Anwendung von Azithromycin werden die Plasmaspitzenkonzentrationen (T_{max}) nach 2 bis 3 Stunden erreicht. Nach Gabe von 500 mg Suspension zum Einnehmen bzw. 1 000 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einem Beutel unter nüchternen Bedingungen betrug die mittlere absolute Bioverfügbarkeit bei gesunden Probanden 37 % bzw. 44 %.

Die Wirkung von Nahrung auf die relative orale Bioverfügbarkeit von Azithromycin hängt von der Darreichungsform ab. Nach Gabe von 500 mg Suspension zum Einnehmen (40 mg/ml), 1 000 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und 500 mg Azithromycin-Tabletten (2 x 250 mg) wurde nach einer fettreichen Mahlzeit eine ähnliche Exposition wie unter nüchternen Bedingungen erreicht. Nach Gabe einer Einzeldosis mit 500 mg (2 x 250 mg) Kapseln zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit waren die mittleren C_{max}- bzw. $AUC_{0–24}$-Werte im Vergleich zu nüchternen Bedingungen um 52 % bzw. 43 % niedriger.

Tabelle 5 zeigt die mittleren (SD) pharmakokinetischen Parameter bei erwachsenen gesunden Probanden nach Standarddosierungsschemata mit Tabletten und Kapseln.

Tabelle 5: AUC_{0-24} und C_{max} von Azithromycin für das 3-tägige und 5-tägige Dosierungsschema am Tag der letzten Gabe an gesunde Probanden

Dosierungsschema, Formulierung	**AUC_{0-24} (µg•h/ml)**	**C_{max} (µg/ml)**
3-tägiges Schema (500 mg täglich), Tablette	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
5-tägiges Schema (500 mg an Tag 1, 250 mg an Tag 2 bis Tag 5), Tablette	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
5-tägiges Schema (500 mg an Tag 1, 250 mg an Tag 2 bis Tag 5), Kapsel	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Verteilung

Azithromycin wird schnell und weitreichend aus dem Plasma in das extravaskuläre Kompartiment verteilt, einschließlich Geweben wie Mandeln, Lunge und gynäkologische Gewebe, sowie in das intrazelluläre Kompartiment, insbesondere in polymorphkernige Leukozyten, Makrophagen und Monozyten. Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass in bestimmten Geweben deutlich höhere Azithromycin-Konzentrationen erreicht werden (bis zum 50-Fachen der im Plasma beobachteten maximalen Konzentration). Dies deutet auf eine umfangreiche Bindung an diese Gewebe mit einem Verteilungsvolumen im *Steady State* im Bereich von 23 bis 31 l/kg hin. Die Umverteilungsphase vom intrazellulären in das extrazelluläre Kompartiment und ins Plasma kann nach Behandlungsende zu länger anhaltenden niedrigen Konzentrationen führen.

Die Plasmaproteinbindung von Azithromycin, vorwiegend an saures Alpha-1-Glykoprotein, ist niedrig, und nimmt mit steigender Konzentration des Antibiotikums ab: 50 %, 23 % bzw. 7 % Proteinbindung bei Konzentrationen von 0,05; 0,1 bzw. 1 mg/l.

Biotransformation

Azithromycin wird in der Leber nur in geringem Maße metabolisiert. Der wichtigste Weg der Biotransformation ist die N-Demethylierung des Aminozuckers Desosamin. Andere Stoffwechselwege sind u. a. O-Demethylierung, Hydrolyse der Cladinose (Spaltung des Cladinose-Konjugats) und Hydroxylierung des Desosamin-Zuckers und des Makrolidrings.

Es gibt keine Hinweise für eine klinisch relevante Induktion oder Inhibition von Cytochrom P450 3A4 in der Leber durch die Bildung eines Cytochrom-Metabolit-Komplexes. Auch ein durch diesen Stoffwechselweg selbst induzierter Metabolismus von Azithromycin wurde nicht nachgewiesen.

Elimination

Azithromycin wird hauptsächlich unverändert über (aktive) biliäre Exkretion ausgeschieden sowie in Form von Metaboliten, die keine antibakterielle Wirkung aufweisen. Die Ausscheidung über den Urin stellt mit weniger als 6 % einer oral eingenommenen Dosis und ungefähr 20 % des in den systemischen Kreislauf gelangenden Wirkstoffs einen untergeordneten Ausscheidungsweg dar. Mehr als 50 % der Ausscheidung über den Stuhl und 12 % der Ausscheidung über den Urin erfolgen in unveränderter Form des Wirkstoffs.

Nach Gabe einer Einzeldosis von 500 mg Azithromycin wurde eine Plasma-Clearance von 630 ml/min mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von etwa 68 Stunden geschätzt. Die renale Clearance liegt im Allgemeinen im Bereich zwischen 100 und 189 ml/min und ist somit deutlich niedriger als die Plasma-Clearance, was aufgrund der relativ geringen Beteiligung der Nieren an der Elimination zu erwarten ist.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach oraler Gabe einer Darreichungsform mit sofortiger Freisetzung lag die Dosisproportionalität für die AUC_{0-24} und C_{max} im Bereich von 250 mg bis 1 000 mg.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
Die Pharmakokinetik von Azithromycin wurde bei 43 Erwachsenen (im Alter von 21 bis 85 Jahren) nach oraler Gabe einer Einzeldosis mit 1,0 g Azithromycin (4 x 250 mg Kapseln) an Probanden mit einer GFR > 80 ml/min (n = 12), einer GFR zwischen 10 und 80 ml/min (n = 12) und mit einer GFR < 10 ml/min (n = 19) untersucht.

Bei Probanden mit einer GFR zwischen 10 und 80 ml/min wurde die Pharmakokinetik von Azithromycin nicht beeinflusst (Anstieg der mittleren C_{max}- bzw. AUC_{0-120}-Werte um 5,1 % bzw. 4,2 %, im Vergleich zu Probanden mit einer GFR > 80 ml/min). Bei Probanden mit einer GFR < 10 ml/min stiegen die mittleren C_{max}- bzw. AUC_{0-120}-Werte um 61 % bzw. 35 % im Vergleich zu Probanden mit einer GFR > 80 ml/min an.

Es liegen keine Daten zu dialysepflichtigen Patienten vor. Aufgrund des Eliminationsmechanismus von Azithromycin ist es jedoch unwahrscheinlich, dass eine Dialyse zu einer signifikanten Ausscheidung des Wirkstoffs führt.

Leberfunktionsstörung
Die Pharmakokinetik von Azithromycin wurde bei 22 Erwachsenen nach oraler Gabe einer Einzeldosis mit 500 mg Azithromycin (2 x 250 mg Kapseln) an Probanden mit normaler Leberfunktion (n = 6), mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A, n = 10) und mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B, n = 6) untersucht. Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion war die Pharmakokinetik von Azithromycin bei Probanden mit Child-Pugh-Klasse A bzw. B 3 % bzw. 19 % niedriger bezüglich der AUC_{0-inf} und 34 % bzw. 72 % höher bezüglich der C_{max}.

Ältere Patienten
Bei älteren Probanden (> 65 Jahre), die 500 mg Azithromycin (2 x 250 mg Kapseln) an Tag 1, gefolgt von 250 mg an Tag 2 bis 5 in nüchternem Zustand erhielten, betrug die AUC_{0-24} an den Tagen 1 und 5 jeweils 3,0 bzw. 2,7 µg•h/ml. Im Vergleich zu jüngeren Probanden (< 40 Jahre) wurde an Tag 5 ein Anstieg der AUC_{0-24} um 29 %, der C_{max} um 8 % und der T_{max} um 37,5 % beobachtet. Da diese Differenzen nicht als klinisch signifikant betrachtet werden, ist bei älteren Teilnehmern mit normaler Nieren- und Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Azithromycin Suspension zum Einnehmen wurde bei 14 Kindern im Alter von 6 bis 15 Jahren mit Pharyngitis und bei 7 Kindern im Alter von 1–5 Jahren mit Otitis media untersucht. In den beiden Studien wurde Azithromycin Suspension zum Einnehmen in einer Dosierung von 10 mg/kg an Tag 1, gefolgt von 5 mg/kg an den Tagen 2 bis 5, verabreicht. Nach 5 Behandlungstagen lagen die mittleren AUC_{0-24}-Werte bei 3,1 µg•h/ml bzw. 1,8 µg•h/ml. Der mittlere C_{max}-Wert betrug 0,38 µg/ml und der entsprechende mittlere T_{max}-Wert 2,4 Stunden bei Kindern im Alter von 6 bis 15 Jahren sowie jeweils 0,22 µg/ml und 1,9 Stunden bei Kindern im Alter von 1 bis 5 Jahren. Die mittleren C_{max}- und AUC_{0-24}-Werte sind bei Kindern im Alter von 6 bis 15 Jahren 1,7-mal höher als bei Kindern im Alter von 1 bis 4 Jahren.

Die PK eines 3-tägigen Behandlungszyklus mit Azithromycin Suspension zum Einnehmen in einer Dosis von 10 mg/kg täglich wurde auch bei 16 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 10 Jahren mit bakteriellen Infektionen untersucht. Die mittlere AUC_{0-24} bei 7 Kindern im Alter von 2 bis 4 Jahren betrug 2,90 µg•h/ml, während der Wert bei 8 Kindern im Alter von 5 bis 10 Jahren bei 2,08 µg•h/ml lag. Ein niedriger AUC_{0-24}-Wert von 0,74 µg•h/ml wurde bei einem einzelnen Kind der Gruppe im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren gemessen.

Die Pharmakokinetik einer Einzeldosis Azithromycin nach der Gabe von Dosen mit 30 mg/kg an pädiatrische Patienten wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine Nebenwirkungen erkennen, die für den Menschen eindeutig relevant sind und nicht bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation berücksichtigt wurden.

Phospholipidose (intrazelluläre Phospholipidansammlung) wurde jedoch in verschiedenen Geweben bei Mäusen, Ratten und Hunden nach mehreren Azithromycin-Dosen festgestellt. In ähnlichem Ausmaß wurde Phospholipidose im Gewebe von neugeborenen Ratten und Hunden beobachtet. Es wurde gezeigt, dass die Wirkung nach Absetzen der Azithromycin-Therapie reversibel war. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist im Allgemeinen nicht bekannt.

In tierexperimentellen Studien zur Untersuchung einer möglichen Embryotoxizität bei für das Muttertier bis zu mäßig toxischen Dosen (dem 2- bis 3-Fachen der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Dosis von 500 mg basierend auf der Körperoberfläche) wurden bei Mäusen und Ratten keine teratogenen Effekte beobachtet. Es wurde gezeigt, dass Azithromycin die Plazentaschranke passiert. Bei Ratten führten Azithromycin-Dosen von 100 und 200 mg/kg Körpergewicht/Tag (das 2- bis 3-Fache der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Dosis von 500 mg basierend auf der Körperoberfläche) zu einer leichten Verzögerung der fetalen Ossifikation und der mütterlichen Körpergewichtszunahme. In Peri- und Postnatalstudien wurden bei Ratten nach Azithromycin-Dosen von 200 mg/kg/Tag (das 3-Fache der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Dosis von 500 mg basierend auf der Körperoberfläche) leichte Verzögerungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Filmüberzug
Hypromellose
Farbstoff Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132) (nur 500 mg Filmtabletten)
Titandioxid (E 171)
Polysorbat 80
Talkum

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/Aluminium-Blister

AZI-TEVA® 250 mg Filmtabletten
Packung mit 6 Filmtabletten.

AZI-TEVA® 500 mg Filmtabletten
Packung mit 3 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

AZI-TEVA® 250 mg Filmtabletten
63513.00.00

AZI-TEVA® 500 mg Filmtabletten
63514.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung: 4. Januar 2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Oktober 2009

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: Mai 2025) finden Sie in der folgenden Tabelle:

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und –studien:

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Mycobacterium avium°
Streptococcus pyogenes≈
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Legionella pneumophila°
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Andere Mikroorganismen
Chlamydia trachomatis°
Chlamydia pneumoniae°

Mycoplasma pneumoniae°
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)+
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa

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

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

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