

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 H₂O)

AZI-TEVA® 500 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 500 mg Azithromycin (als Azithromycin 2 H₂O)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

AZI-TEVA® 250 mg Filmtabletten

Weißer, 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

Azithromycin wird zur Behandlung folgender bakterieller Infektionen angewendet, die durch Azithromycin-empfindliche Mikroorganismen hervorgerufen werden:

- Infektionen der unteren Atemwege: Bronchitis und leichte bis mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie.
- Infektionen der oberen Atemwege: Sinusitis und Pharyngitis/Tonsillitis
- akute Otitis media
- leichte bis mittelschwere Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes, wie z.B. Folliculitis, Cellulitis, Erysipel
- unkomplizierte, durch *Chlamydia trachomatis* verursachte Urethritis und Zervizitis.

Offizielle Richtlinien für den sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

Azithromycin ist nicht das Mittel der ersten Wahl für die empirische Behandlung von Infektionen in Gebieten mit einer Prävalenz resistenter Isolate von 10 % und mehr (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dauer der Behandlung bei den jeweiligen Infektionserkrankungen ist unten beschrieben.

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht über 45 kg, Erwachsene:

Die Gesamtdosis beträgt 1.500 mg Azithromycin, die über drei Tage hinweg aufgeteilt wird (500 mg einmal täglich). Als Alternative kann die Dosis über 5 Tage aufgeteilt werden (500 mg als Einzeldosis am ersten Tag, danach 250 mg einmal täglich).

Bei unkomplizierter Urethritis und Zervizitis, die durch *Chlamydia trachomatis* verursacht werden, wird die orale Einzeldosis von 1.000 mg auf einmal eingenommen.

Bei Sinusitis ist die Behandlung auf Erwachsene und Jugendliche über 16 Jahre ausgerichtet.

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 45 kg

Die Filmtabletten sind für diese Patientengruppe nicht geeignet. Es sollten andere Darreichungsformen von Azithromycin wie z. B. Suspensionen angewendet werden.

Ältere Patienten

Ältere Patienten erhalten die empfohlene Erwachsenenendosis. Da ältere Patienten eine Prädisposition für Arrhythmien aufweisen können, ist besondere Vorsicht geboten, da ein Risiko für die Entstehung von kardialen Arrhythmien und Torsades de Pointes besteht (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (GFR 10-80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (Child-Pugh Klasse A oder B) (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

AZI-TEVA sollte als einmalige Tagesdosis angewendet werden. Die Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten 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

Allergische Reaktionen

Wie bei Erythromycin und anderen Makroliden wurden schwerwiegende allergische Reaktionen, einschließlich Angioödem und Anaphylaxie (selten tödlich), Medikamentenausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) sowie dermatologische Reaktionen wie akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet.

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

Bei Auftreten einer allergischen Reaktion sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Mediziner sollten sich bewusst sein, dass es bei Absetzen der symptomatischen Behandlung zu einem Wiederauftreten der allergischen Symptomatik kommen kann.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung (GFR 10-80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (GFR < 10 ml/min) wurde eine 33%ige Erhöhung der systemischen Exposition von Azithromycin beobachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Leberinsuffizienz

Da Azithromycin hauptsächlich über die Leber verstoffwechselt wird, sollte die Anwendung von Azithromycin bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung mit Vorsicht durchgeführt werden. Fälle von fulminanter Hepatitis, die möglicherweise zu lebensbedrohlichem Leberversagen führen kann, wurden unter Azithromycin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige dieser Patienten hatten vermutlich eine vorbestehende Lebererkrankung oder hatten andere hepatotoxische Arzneimittel eingenommen.

Es wurde über Fälle von abnormaler Leberfunktion, Hepatitis, cholestatischem Ikterus, hepatischer Nekrose und Leberversagen berichtet, die teilweise einen tödlichen Ausgang hatten. Sobald Anzeichen und Symptome einer Hepatitis auftreten, muss die Behandlung mit Azithromycin sofort abgebrochen werden.

In Fällen, in denen Anzeichen und Symptome einer Leberfunktionsstörung, wie ein plötzliches Schwächegefühl in Verbindung mit Gelbsucht, dunkel gefärbtem Urin, vermehrter Blutungsneigung oder hepatischer Enzephalopathie, auftreten, sollten umgehend Leberfunktionstests/-untersuchungen durchgeführt werden. Die Gabe von Azithromycin sollte beendet werden, wenn eine Störung der Leberfunktion auftritt.

Ergotamin (Mutterkornalkaloide) und Azithromycin

Bei Patienten, die Mutterkornalkaloide erhielten, wurde durch die gleichzeitige Anwendung mit manchen Makrolidantibiotika Ergotismus ausgelöst. Es liegen keine Daten bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer Interaktion zwischen Ergotamin und Azithromycin vor. Dennoch sollte von einer gleichzeitigen Verabreichung von Mutterkornalkaloiden und Azithromycin aufgrund der theoretischen Möglichkeit des Entstehens von Ergotismus abgesehen werden (siehe Abschnitt 4.5).

QT-Verlängerung

Unter Behandlung mit anderen Makroliden einschließlich Azithromycin kam es zu einer Verlängerung der Repolarisierung des Herzens und des QT-Intervalls, was ein Risiko für die Entstehung von Herzrhythmusstörungen und Torsades de Pointes darstellt (siehe Abschnitt 4.8). Da folgende Fälle mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsades 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 angeborener oder dokumentierter QT-Verlängerung;
- die gleichzeitig andere Wirkstoffe erhalten, welche bekanntermaßen zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (Chinidin und Procainamid) und Klasse III (Dofetilid, Amiodaron and Sotalol), Hydroxychloroquin, Cisaprid und Terfenadin; Antipsychotika wie Pimozid; Antidepressiva wie Citalopram und Fluorochinolone wie Moxifloxacin und Levofloxacin;
- mit Störungen des Elektrolythaushaltes, vor allem bei Hypokaliämie und Hypomagnesiämie;
- mit klinisch relevanter Bradykardie, Herzrhythmusstörungen oder schwerer Herzinsuffizienz.

Das Folgende sollte vor der Verschreibung von Azithromycin berücksichtigt werden:

AZI-TEVA ist nicht geeignet für die Behandlung schwerer Infektionen, bei denen rasch eine hohe Konzentration des Antibiotikums im Blut benötigt wird.

In Gebieten mit hoher Inzidenz einer Resistenz gegen Erythromycin A ist es besonders wichtig, die Entwicklung von Empfindlichkeitsspektren gegenüber Azithromycin und anderen Antibiotika zu berücksichtigen.

Pneumonie

Wie bei anderen Makroliden wurden für Azithromycin in einigen europäischen Ländern hohe Resistenzraten von *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) berichtet (siehe Abschnitt 5.1). Dies sollte bei der Behandlung von Infektionen, die durch *Streptococcus pneumoniae* hervorgerufen sind, berücksichtigt werden.

Weichteilinfektionen

Der Haupterreger von Weichteilinfektionen *Staphylococcus aureus*, ist häufig resistent gegenüber Azithromycin. Daher ist eine Empfindlichkeitsprüfung als Voraussetzung der Behandlung von Weichteilinfektionen mit Azithromycin in Betracht zu ziehen.

Pharyngitis/Tonsillitis

Azithromycin ist nicht das Mittel der ersten 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.

Sinusitis

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

Akute Otitis media

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

Infizierte Brandwunden

Azithromycin ist nicht angezeigt zur Behandlung von infizierten Brandwunden.

Sexuell übertragene Krankheiten

Bei sexuell übertragenen Krankheiten sollte eine gleichzeitige Infektion mit *T. pallidum* ausgeschlossen werden.

Superinfektionen

Wie bei allen Antibiotika wird empfohlen, auf Zeichen einer Superinfektion mit nicht empfindlichen Erregern, einschließlich Pilze, zu achten.

Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen

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

Myasthenia gravis

Über eine Verschlimmerung der Symptome der Myasthenia gravis und das Neuauftreten von Myasthenia-Symptomen wurde bei Patienten berichtet, die mit Azithromycin behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö

Über *Clostridioides difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde bei der Anwendung nahezu aller Antibiotika, einschließlich Azithromycin, berichtet, wobei der Schweregrad von leichter Diarrhö bis hin zu fataler Kolitis reichen kann. Die Behandlung mit Antibiotika verändert die normale Darmflora und führt zur Überwucherung durch *C. difficile*.

C. difficile stellt die Toxine A und B her, die zur Entstehung der CDAD beitragen. Hypertoxin-produzierende *C. difficile*-Stämme bedingen eine erhöhte Morbidität und Mortalität, denn diese Infektionen können gegen antimikrobielle Therapien resistent sein, was eine Kolektomie erfordern kann. Eine CDAD ist bei allen Patienten mit Diarrhö nach antibiotischer Anwendung in Betracht zu ziehen. Es ist eine sorgfältige Anamnese zu erheben, da Fälle von CDAD mehr als zwei Monate nach Anwendung von Antibiotika beschrieben worden sind.

Pseudomembranöse Kolitis

Bei Anwendung von Makrolid-Antibiotika wurde über Fälle von pseudomembranöser Kolitis berichtet. Daher ist bei Patienten, bei denen nach Beginn der Behandlung mit Azithromycin Durchfall auftritt, an diese Diagnose zu denken. Bei einer durch Azithromycin induzierten pseudomembranösen Kolitis sind Antiperistaltika kontraindiziert.

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.

Mycobacterium avium-Komplex (MAK)-Infektion bei Kindern

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei der Prävention oder Behandlung einer MAK (*Mycobacterium avium*-Komplex)-Infektion bei Kindern wurde nicht nachgewiesen.

Sonstiger Bestandteil

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

Antazida

In einer pharmakokinetischen Studie zur Auswirkung einer gleichzeitigen Gabe von Antazida und Azithromycin wurde insgesamt keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit beobachtet, obwohl die maximalen Serumspiegel um etwa 25 % erniedrigt waren. Bei Patienten, die sowohl Azithromycin als auch Antazida erhalten, sollten beide Arzneimittel nicht zeitgleich eingenommen werden. Azithromycin sollte mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Antazidum 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.

Digoxin und Colchicin (P-gp-Substrate)

Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Gabe von Makrolid-Antibiotika einschließlich Azithromycin, mit Substraten des P-Glycoproteins wie Digoxin und Colchicin 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

Einzeldosen von 1.000 mg und Mehrfachdosen von 1.200 mg oder 600 mg Azithromycin haben die Pharmakokinetik von Zidovudin bzw. seinen Glucuronid-Metaboliten im Plasma bzw. die Ausscheidung über den Urin lediglich in geringem Maße beeinflusst. Die Anwendung von Azithromycin führte in mononuklearen Zellen im peripheren Kreislauf jedoch zu erhöhten Konzentrationen von phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch aktiven Metaboliten. Die klinische Signifikanz dieser Beobachtung ist unklar, kann aber für den Patienten von Nutzen sein.

Didanosin (Dideoxyinosin)

Die gleichzeitige Anwendung einer Tagesdosis von 1.200 mg Azithromycin mit 400 mg/Tag Didanosin bei 6 HIV-positiven Probanden schien im Vergleich zu Placebo keinen Einfluss auf die Steady-state-Pharmakokinetik von Didanosin zu haben.

Cytochrom-P450

Azithromycin geht keine signifikante Wechselwirkung mit dem hepatischen Cytochrom-P450-System ein. Daher werden pharmakokinetische Interaktionen, wie sie von Erythromycin und anderen Makroliden bekannt sind, für Azithromycin nicht erwartet. Eine Induktion bzw. eine Inaktivierung des hepatischen Cytochrom-P450-Systems über einen Cytochrom-Metaboliten-Komplex findet mit Azithromycin nicht statt.

Ergotamin

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

Pharmakokinetische Studien wurden mit Azithromycin und den folgenden Wirkstoffen durchgeführt, von denen bekannt ist, dass sie einer signifikanten Verstoffwechslung durch Cytochrom P450 unterliegen.

Atorvastatin

Eine gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin (täglich 10 mg) und Azithromycin (täglich 500 mg) führte zu keiner Änderung der Plasmakonzentration von Atorvastatin (basierend auf einen HMG-CoA-Reduktase-Hemmungstest). Nach der Markteinführung wurden jedoch Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten berichtet, die Azithromycin zusammen mit Statinen erhielten.

Carbamazepin

In einer pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudie mit gesunden Probanden war hinsichtlich der Plasmaspiegel von Carbamazepin oder seinen aktiven Metabolit keine signifikante Wirkung bei Patienten, die gleichzeitig Azithromycin erhielten, beobachtet worden.

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.

Orale Antikoagulantien vom Cumarin-Typ

In einer pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudie mit gesunden Probanden wurde die antikoagulierende Wirkung einer Einmaldosis von 15 mg Warfarin durch die Verabreichung von Azithromycin nicht verändert. Seit der Markteinführung sind Fälle beschrieben worden, bei denen die Antikoagulation als Folge einer gleichzeitigen Verabreichung von Azithromycin und oralen Antikoagulantien vom Cumarin-Typ verstärkt wurde. Obwohl kein kausaler Zusammenhang zu bestehen scheint, sollte die Häufigkeit der Bestimmung der Prothrombinzeit neu überdacht werden, wenn Azithromycin bei Patienten angewendet wird, die orale Antikoagulantien vom Cumarin-Typ erhalten.

Ciclosporin

In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden, die 3 Tage lang 500 mg Azithromycin täglich oral und anschließend eine orale Einzeldosis von 10 mg/kg Ciclosporin erhielten, waren die anschließenden C_{max} und AUC_{0-5} von Ciclosporin signifikant erhöht. Daher ist Vorsicht geboten, bevor die gleichzeitige Verabreichung dieser Arzneimittel in Betracht gezogen wird. Wenn eine Kombinationstherapie notwendig ist, sind die Ciclosporin-Spiegel sorgfältig zu überwachen und die Dosis entsprechend anzupassen.

Efavirenz

Die gleichzeitige Verabreichung einer täglichen Einzeldosis von 600 mg Azithromycin und 400 mg Efavirenz über 7 Tage führte zu keinen klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Fluconazol

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis von 1.200 mg Azithromycin führte zu keiner Veränderung der Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 800 mg Fluconazol. Gesamtexposition und Halbwertszeit von Azithromycin blieben durch die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol unverändert, wobei allerdings eine klinisch nicht signifikante Senkung von C_{max} (18 %) bei Azithromycin beobachtet wurde.

Indinavir

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis von 1.200 mg Azithromycin hatte keine statistisch signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Indinavir, welches 5 Tage lang dreimal täglich in Dosen von 800 mg verabreicht wurde.

Methylprednisolon

In einer pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudie mit gesunden Probanden zeigte Azithromycin keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Methylprednisolon.

Midazolam

Bei gesunden Probanden verursachte die gleichzeitige Verabreichung von täglich 500 mg Azithromycin über 3 Tage keine klinisch signifikanten Änderungen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer Einzeldosis von 15 mg Midazolam.

Nelfinavir

Die gleichzeitige Verabreichung von 1.200 mg Azithromycin und Nelfinavir im *Steady state* (dreimal täglich 750 mg) führte zu erhöhten Azithromycinkonzentrationen. Es wurden keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen beobachtet und es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Rifabutin

Die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin und Rifabutin beeinflusste die Serumspiegel beider Wirkstoffe nicht.

Neutropenie wurde bei Probanden beobachtet, welche gleichzeitig mit Azithromycin und Rifabutin behandelt wurden. Obwohl Neutropenie mit der Anwendung von Rifabutin in Verbindung gebracht wird, ist ein ursächlicher Zusammenhang mit der Kombination mit Azithromycin nicht feststellbar (siehe Abschnitt 4.8).

Sildenafil

Bei gesunden männlichen Probanden gab es keine Anzeichen einer Wirkung von Azithromycin (3 Tage lang 500 mg täglich) auf die AUC und C_{max} von Sildenafil oder seines zirkulierenden Hauptmetaboliten.

Terfenadin

Aus pharmakokinetischen Studien wurden keine Wechselwirkungen zwischen Azithromycin und Terfenadin berichtet.

In seltenen Fällen konnte jedoch die Möglichkeit einer Wechselwirkung nicht ganz ausgeschlossen werden; es lag jedoch kein spezifischer Hinweis dafür vor, dass solch eine Wechselwirkung aufgetreten wäre.

Azithromycin sollte mit Vorsicht in Kombination mit Terfenadin angewendet werden.

Theophyllin

Es gibt keine Hinweise einer klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkung bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Azithromycin und Theophyllin bei gesunden Probanden.

Triazolam

Bei 14 gesunden Probanden war bei einer gleichzeitigen Verabreichung von 500 mg Azithromycin an Tag 1 und 250 mg an Tag 2 zusammen mit 0,125 mg Triazolam an Tag 2 im Vergleich zu Triazolam und Placebo keine signifikante Wirkung auf die einzelnen pharmakokinetischen Variablen von Triazolam erkennbar.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Die gleichzeitige Verabreichung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol DS (160 mg/800 mg) über 7 Tage mit 1.200 mg Azithromycin an Tag 7 hatte hinsichtlich Trimethoprim und Sulfamethoxazol keine signifikante Wirkung auf die Plasmaspitzenkonzentrationen, Gesamtverteilung oder Urinausscheidung. Die Serumspiegel von Azithromycin waren vergleichbar mit denen anderer Studien.

Cisaprid

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

Astemizol, Alfentanil

Es liegen keine Daten zu Wechselwirkungen mit Astemizol und Alfentanil vor. Eine gleichzeitige Anwendung dieser Wirkstoffe mit Azithromycin sollte mit Vorsicht erfolgen, da in Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung mit dem Makrolidantibiotikum Erythromycin eine Verstärkung von dessen Wirkung beschrieben wurde.

Substanzen, die das QT-Zeitintervall verlängern

Azithromycin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die Arzneimittel erhalten, welche bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern und damit zu Herzrhythmusstörungen führen können, z. B. Hydroxychloroquin (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Azithromycin bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität erwies sich Azithromycin als plazentagängig, jedoch wurden keine teratogenen Effekte beobachtet. Die Sicherheit von Azithromycin wurde im Hinblick auf die Anwendung der aktiven Substanz während der Schwangerschaft nicht bestätigt. Daher sollte Azithromycin während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.

Stillzeit

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

Schwerwiegende nachteilige Wirkungen von Azithromycin auf die gestillten Säuglinge wurden nicht beobachtet. 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 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

AZI-TEVA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Trotzdem sollte das mögliche Auftreten von unerwünschten Wirkungen, wie z. B. Schwindel und Krampfanfälle, beachtet werden, wenn solche Tätigkeiten ausgeübt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Ca. 13 % der in klinischen Studien eingeschlossenen Patienten, berichteten über Nebenwirkungen, hauptsächlich über Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Die untenstehende Tabelle listet nach Systemorganklassen und Häufigkeit Nebenwirkungen auf, die aus klinischen Studien und Postmarketing-Beobachtungen stammen. Innerhalb der einzelnen Häufigkeiten werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 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			Candidose Vaginitis Pneumonie Pilzinfektion bakterielle Infektion Pharyngitis Gastroenteritis Atemwegserkrankung Rhinitis orale Candidose			Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie Neutropenie Eosinophilie			Thrombozytopenie hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem Überempfindlichkeit			Anaphylaktische Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie			
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität Insomnie	Agitation Depersonalisation		Aggression Angst Delirium Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindel Somnolenz Dysgeusie Parästhesie			Synkope Krampfanfälle Hypästhesie psychomotorische Hyperaktivität Anosmie Ageusie Parosmie Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Sehstörung			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Erkrankungen des Ohres Vertigo			Beeinträchtigung des Hörvermögens einschließlich Taubheit und/oder Tinnitus
Herzerkrankungen			Palpitationen			Torsades de pointes (siehe Abschnitt 4.4) Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.4), einschließlich ventrikulärer Tachykardien QT-Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen			Hitzewallung			Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe Epistaxis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Erbrechen Bauchschmerzen Übelkeit	Verstopfung Flatulenz Dyspepsie Gastritis Dysphagie Meteorismus Mundtrockenheit Eruktion Geschwüre im Mund vermehrte Speichelsekretion weiche Stühle	Verfärbung der Zähne		Pankreatitis Verfärbung der Zunge
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis	Leberfunktion anomal cholestatischer Ikterus		Leberversagen (in seltenen Fällen mit tödlichem Verlauf) (siehe Abschnitt 4.4) fulminante Hepatitis Lebernekrose

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ausschlag Juckreiz Urtikaria Dermatitis trockene Haut Hyperhidrose	Lichtempfindlichkeitsreaktion, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Stevens-Johnson-Syndrom toxische epidermale Nekrolyse Erythema multiforme makulopapulöser Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen			Osteoarthritis Myalgie Rücken-schmerzen Nacken-schmerzen			Arthralgie
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege			Dysurie Nierenschmerzen			Akutes Nierenversagen interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Vaginitis Metrorrhagie testikuläre Dysfunktion			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Ödeme Asthenie Unwohlsein Erschöpfung Ödem im Gesicht Brustkorb-schmerzen Fieber Schmerzen periphere Ödeme			
Untersuchungen		Lymphozytenzahl verringert Eosinophilenzahl erhöht Bicarbonat im Blut vermindert Basophile erhöht Monozyten erhöht Neutrophile erhöht	Aspartat-aminotransferase erhöht Alaninamino-transferase erhöht Bilirubin im Blut erhöht Blutharnstoff erhöht Kreatinin im Blut erhöht Kalium im Blut anomal alkalische Phosphatase erhöht Chlorid erhöht Glukose erhöht Thrombozyten erhöht Hämatokrit verringert Bicarbonat erhöht Natrium anomal			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Post-interventionelle Komplikationen			

Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Prophylaxe oder der Behandlung des *Mycobacterium-avium-Komplexes* im Zusammenhang stehen, und auf Erfahrungen in klinischen Studien und auf der Überwachung nach Markteinführung basieren. Diese Nebenwirkungen unterscheiden sich entweder in der Art oder der Häufigkeit von denen, die bei schnell oder verzögert freisetzenden Formulierungen berichtet wurden:

	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis ≤ 1/100)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel Kopfschmerzen Parästhesien Dysgeusie	Hypästhesie
Augenerkrankungen		Sehstörung	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Taubheit	Hörstörung Tinnitus
Herzkrankungen			Palpitationen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Abdominalschmerz Übelkeit Blähungen Bauchbeschwerden weiche Stühle		
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautauschlag Pruritus	Stevens-Johnson-Syndrom Lichtempfindlichkeitsreaktion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Erschöpfung	Asthenie Unwohlsein

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Die Symptome, die bei einer höheren als der empfohlenen Dosierung auftreten, sind vergleichbar mit den bekannten Nebenwirkungen unter normaler Dosierung.

Symptome

Die typischen Symptome einer Überdosierung von Makrolidantibiotika beinhalten reversiblen Hörverlust, schwere Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe.

Behandlung

In Fällen einer Überdosierung ist die Anwendung von medizinischer Kohle, eine generelle Behandlung der Symptome und Maßnahmen zur Sicherung der Vitalfunktionen angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Makrolide.

ATC-Code: J01FA10

Azithromycin ist ein Makrolidantibiotikum der Azalidgruppe.

Das Molekül wird durch Addition eines Stickstoffatoms in den Laktoring von Erythromycin A dargestellt. Die chemische Bezeichnung von Azithromycin ist 9-Desoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homo-Erythromycin A. Das Molekulargewicht beträgt 749,0.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Azithromycin basiert auf der Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese durch Bindung an die 50S ribosomale Untereinheit, was eine Translokation der Peptidketten verhindert.

(Kreuz-)Resistenz

Generell wird die Resistenz verschiedener Bakterienspezies drei verschiedenen Mechanismen zugeschrieben: Veränderung der ribosomalen Bindungsstelle, Antibiotika-Modifikation oder veränderter Antibiotika Transport aus der Zelle (Efflux). Dieser Efflux-Mechanismus bei Streptokokken ist *mef*-Gen-codiert und resultiert in einer Resistenz, die auf Makrolide beschränkt ist (M-Phänotyp). Die Veränderung der ribosomalen Bindungsstelle wird durch die *erm*-Gen-codierte Methylase verursacht.

Es besteht eine vollständige Kreuzresistenz zwischen Erythromycin, Azithromycin, anderen Makroliden und Lincosamiden für *Streptococcus pneumoniae*, beta-hämolisierende Streptokokken der Gruppe A, *Enterococcus* spp. und *Staphylococcus aureus* einschließlich Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA).

Penicillin-empfindliche *S. pneumoniae* sind eher empfindlich gegenüber Azithromycin als Penicillin-resistente Stämme von *S. pneumoniae*. Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) sind eher unempfindlich gegenüber Azithromycin als Methicillin-empfindliche *S. aureus* (MSSA).

Das Auslösen einer deutlichen Resistenz sowohl, *in vitro* als auch *in vivo*, beträgt nach 9 Expositionen gegenüber der aktiven Substanz ≤ 1 Verdünnungsschritt der MICs (minimale Hemmkonzentration) für *S. pyogenes*, *H. influenzae* und *Enterobacterien*, sowie drei Verdünnungsschritte für *S. aureus*. Die Entwicklung einer Resistenz aufgrund von Mutationen ist *in vitro* selten.

Grenzwerte (Breakpoints)

Grenzwerte der Azithromycin-Empfindlichkeit typischer bakterieller Erreger:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Breakpoints (2021, v. 11.0):

Erreger	sensibel [mg/l]	resistent [mg/l]
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C und G) ¹	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	Note ²	Note ²
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Note ³	Note ³

¹ Erythromycin kann als Testsubstanz zum Nachweis der Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin verwendet werden.

² Die klinische Evidenz für die Wirksamkeit von Makroliden bei *H. influenzae*-Atemwegsinfektionen ist aufgrund der hohen Spontanheilungsraten widersprüchlich. Sollte ein Makrolid gegen diese Spezies getestet werden müssen, sollten die epidemiologischen Cut-Off-Werte (ECOFFs) verwendet werden, um Stämme mit erworbener Resistenz nachzuweisen. Der ECOFF für Azithromycin beträgt 4 mg/l.

³ Azithromycin wird stets in Kombination mit einem anderen wirksamen Antibiotikum verwendet. Für Testzwecke zum Nachweis erworbener Resistenzmechanismen beträgt der ECOFF 1 mg/l.

Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen – lokale Infektionen zur Resistenzsituation wünschenswert. Sollte auf Grund der lokalen Prävalenz der Resistenz der Nutzen des Mittels zumindest bei einigen Infektionen in Frage gestellt sein, sollte eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

Spezies, die auf Grund erworbener Resistenzen problematisch sein können: die Prävalenz der Resistenz liegt in mindestens einem Land der Europäischen Union bei 10 % oder höher.

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

Tabelle: Antibakterielles Spektrum von Azithromycin

Spezies
Üblicherweise empfindliche Spezies
Gram-positive Aerobier
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Erythromycin-empfindlich Penicillin-empfindlich
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erythromycin-empfindlich
Gram-negative Aerobier
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Escherichia coli</i> -ETEC
<i>Escherichia coli</i> -EAEC
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i> Erythromycin-empfindlich Erythromycin-teilsensibel
<i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobier
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Porphyromonas</i> spp.
<i>Propionibacterium</i> spp.
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Listeria</i> spp.
<i>Mycobacterium avium</i> Komplex
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Gram-positive Aerobier
<i>Staphylococcus aureus</i> Methicillin-empfindlich
Coagulase-negative Staphylokokken Methicillin-empfindlich*
<i>Streptococcus pneumoniae</i>

Penicillin-teilsensibel Penicillin-resistent Erythromycin-teilsensibel
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erythromycin-teilsensibel
Streptokokken der Viridans-Gruppe Penicillin-teilsensibel
Gram-negative Aerobier
<i>Moraxella catarrhalis</i> Erythromycin-resistent
Anaerobier
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
Von Natur aus resistente Spezies
Gram positive Aerobier
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Enterococcus</i> spp.
Staphylokokken MRSA, MRSE
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Erythromycin-resistent Penicillin- und Erythromycin-resistent
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erythromycin-resistent
Streptokokken der Viridans-Gruppe Penicillin-resistent Erythromycin-resistent
Gram negative Aerobier
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobier
<i>Bacteroides-fragilis</i> -Gruppe

* Resistenz größer 50 %

Kinder und Jugendliche

Aufgrund der Bewertung von Studien, die bei Kindern durchgeführt wurden, wird die Anwendung von Azithromycin zur Behandlung von Malaria - sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Arzneimitteln, die auf Chloroquin oder Artemisinin basieren - nicht empfohlen, weil die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Antimalariamitteln, die zur Behandlung von unkomplizierter Malaria empfohlen werden, nicht nachgewiesen werden konnte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung beträgt die Bioverfügbarkeit von Azithromycin ca. 37 %. Die maximale Plasmakonzentration wird nach 2-3 Stunden erreicht.

Verteilung

Oral angewendet verteilt sich Azithromycin breitflächig im gesamten Organismus. Pharmakokinetische Untersuchungen zeigten höhere Azithromycin-Konzentrationen in den Geweben (bis zum 50-Fachen der beobachteten maximalen Plasmakonzentration) als im Plasma ergeben. Dies lässt darauf schließen, dass die Substanz im Gewebe stark gebunden wird (*Steady-state*-Verteilungsvolumen: ca. 31 l/kg). Die mittlere beobachtete maximale Konzentration (C_{\max}) nach einer Einzeldosis von 500 mg beträgt 2-3 Stunden nach der Anwendung etwa 0,4 µg/ml. Bei empfohlener Dosierung

kommt es zu keiner Akkumulation im Serum/Plasma. Zu einer Akkumulation kommt es in den Geweben, in denen die Konzentration sehr viel höher ist als im Serum/Plasma. Drei Tage nach der Anwendung von 500 mg, entweder als Einzeldosis oder auf mehrere Dosen verteilt, wurden Konzentrationen von 1,3-4,8 µg/g, 0,6-2,3 µg/g, 2,0-2,8 µg/g und 0-0,3 µg/ml sowohl in der Lunge, der Prostata, den Tonsillen und dem Serum gefunden.

Die durchschnittlichen Spitzenkonzentrationen, die in den peripheren Leukozyten gemessen wurden, liegen höher als die MHK_{90} der häufigsten Krankheitserreger.

In experimentellen *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien reichert sich Azithromycin in Phagozyten an. Die Freisetzung wird durch aktive Phagozytose stimuliert. In Tiermodellen schien dieser Prozess zur Akkumulation von Azithromycin im Gewebe beizutragen.

Der Bindung von Azithromycin an Plasmaproteine schwankt und variiert je nach Serumkonzentration zwischen 52 % bei 0,005 µg/ml und 18 % bei 0,5 µg/ml.

Biotransformation und Elimination

Die terminale Plasma-Eliminationshalbwertszeit entspricht der Eliminationshalbwertszeit aus dem Gewebe von 2 bis 4 Tagen. Bei älteren Patienten (> 65 Jahren), wurden nach 5-tägiger Therapie durchweg höhere (um 29 %) AUC-Werte beobachtet als bei jüngeren Personen (< 45 Jahren). Diese Unterschiede erscheinen jedoch klinisch nicht relevant zu sein; daher wird eine Dosisanpassung nicht für erforderlich gehalten. Ungefähr 12 % der intravenös verabreichten Dosis wird in unveränderter Form über einen Zeitraum von 3 Tagen im Urin ausgeschieden; die größte Menge dabei innerhalb der ersten 24 Stunden.

Zwei Tage nach fünftägiger Behandlungsdauer wurden in der menschlichen Galle Konzentrationen von bis zu 237 µg/ml Azithromycin zusammen mit 10 Metaboliten (gebildet durch N- und O-Demethylierung, durch Hydroxylierung der Desosamin- und Aglykonringe und durch Abspaltung des Cladinosekonjugats) gefunden. Ein Vergleich zwischen HPLC und mikrobiologischen Bestimmungsmethoden legt nahe, dass die Metaboliten für die mikrobiologische Wirkung von Azithromycin keine Rolle spielen.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) > 80 ml/min), stiegen bei Patienten mit geringgradiger bis mäßiger Niereninsuffizienz (GFR von 10-80 ml/min) nach einer einmaligen oralen Anwendung von 1 g Azithromycin, die Spitzenkonzentrationen C_{max} und AUC_{0-120} um 5,1 % bzw. 4,2 %. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 10 ml/min), stieg im Vergleich zur normalen Nierenfunktion die Spitzenkonzentration C_{max} und AUC_{0-120} um 61 % bzw. 35 %.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringgradigen bis mäßigen Leberfunktionsstörungen gibt es keine Anhaltspunkte für eine veränderte Serum-Pharmakokinetik von Azithromycin im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion. Bei diesen Patienten scheint sich die Ausscheidung von Azithromycin im Harn zu erhöhen, u. U. um die verminderte Ausscheidung über die Leber zu kompensieren.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik bei älteren Männern war ähnlich zu der von jungen Erwachsenen; bei älteren Frauen trat keine signifikante Akkumulation auf, obwohl höhere Spitzenkonzentrationen gemessen wurden (Anstieg von 30-50 %).

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik wurde bei Kindern mit einem Alter von 4 Monaten bis 15 Jahren untersucht, indem sie Kapseln, Granulat oder Suspension einnahmen. Bei einer Dosis von 10 mg/kg KG an Tag 1, gefolgt von 5 mg/kg an Tag 2-5, ist die gemessene maximale Plasmakonzentration C_{max} mit 224 µg/l bei Kindern im Alter von 0,6-5 Jahren leicht geringer als bei Erwachsenen. Bei Kindern im Alter von 6-15 Jahren betrug die maximale Plasmakonzentration C_{max} 383 µg/l, gemessen nach dreitägiger Dosierung. Mit 36 Stunden lag die Halbwertszeit $t_{1/2}$ bei älteren Kindern innerhalb der auch für Erwachsene zu erwartenden Spanne.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien in denen das 40-Fache der klinischen therapeutischen Dosis verabreicht wurde, wurde belegt, dass Azithromycin reversible Phospholipidosen verursachen kann; daraus ergaben sich jedoch keine damit in Verbindung stehenden toxikologischen Konsequenzen. Die Relevanz dieser Ergebnisse für die Anwendung von Azithromycin in therapeutischen Dosierungen beim Menschen ist unklar.

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

Karzinogenes Potential

Langzeituntersuchungen an Tieren zur Bewertung des karzinogenen Potentials wurden nicht durchgeführt.

Mutagenes Potential

In-vivo und *In-vitro*-Testmodelle zeigten keinen Hinweis auf mögliche Gen- oder Chromosomenmutationen.

Reproduktionstoxizität

Nach oraler Verabreichung von Azithromycin an Ratten wurden keine teratogenen Effekte in Embryotoxizitätsstudien beobachtet.

Bei Ratten verursachten Dosen von 100 und 200 mg Azithromycin/kg Körpergewicht/Tag leichte Verzögerungen der fetalen Ossifikation und der mütterlichen Körpergewichtszunahme. In der Peri- und Postnatalstudie wurden bei Ratten leichte Retardierungen bei Dosierungen von 50 mg Azithromycin/kg KG/Tag und mehr 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-Bliester

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

Juni 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: April 2023) 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
<i>Mycobacterium avium</i> ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i> [≈]
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydia pneumoniae</i> ^o
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^Ω
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<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.

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

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

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