ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azithromycin Sandoz 200 mg/5 ml - Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pro 5 ml der zubereiteten Suspension sind 209,6 mg Azithromycin-Dihydrat enthalten, entsprechend 200 mg Azithromycin.
1 ml der zubereiteten Suspension enthält 41,92 mg Azithromycin-Dihydrat, entsprechend 40 mg Azithromycin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Pro 5 ml der zubereiteten Suspension sind 3,71 g Sucrose, 0,030 g Aspartam (E951), bis zu 410 Nanogramm Benzylalkohol und bis zu 85 Nanogramm Sulfite enthalten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Weißes bis cremefarbenes kristallines Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Azithromycin Sandoz wird angewendet zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1):

Pädiatrische Patienten ab 6 Monaten und mit einem Körpergewicht unter 45 kg
- akute Streptokokken-Tonsillopharyngitis
- akute bakterielle Sinusitis)
- akute bakterielle Otitis media
- ambulant erworbene Pneumonie (CAP)
- aktue bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen (ABSSSI)

Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, die keine festen Darreichungsformen schlucken können:
Zusätzlich zu den oben aufgeführten Anwendungsgebieten wird dieses Arzneimittel auch angewendet für die Behandlung von:
- Urethritis und Zervizitis, verursacht durch *Chlamydia trachomatis*
- Erwachsene Patienten mit akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis

Die offiziellen Richtlinien zur angemessenen Anwendung von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Pädiatrische Patienten ab 6 Monaten und mit einem Körpergewicht unter 45 kg
Azithromycin soll als tägliche Einzeldosis angewendet werden (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten ab 6 Monaten und mit einem Körpergewicht unter 45 kg

Anwendungsgebiet	**Dosierungsschema für Azithromycin**
Akute bakterielle Sinusitis Ambulant erworbene Pneumonie Akute bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen	10 mg/kg/Tag für 3 Tage oder 10 mg/kg an Tag 1, gefolgt von 5 mg/kg/Tag an den Tagen 2–5
Akute bakterielle Otitis media	Einzeldosis von 30 mg/kg oder 10 mg/kg/Tag für 3 Tage oder 10 mg/kg an Tag 1, gefolgt von 5 mg/kg/Tag an den Tagen 2–5
Akute Streptokokken-Tonsillopharyngitis	20 mg/kg/Tag für 3 Tage oder 12 mg/kg/Tag für 5 Tage
Die in den aktualisierten Behandlungsleitlinien für jedes Anwendungsgebiet empfohlenen Behandlungsschemata, Dosierungen und die jeweilige Dauer der Behandlung sind zu beachten.	

Die Tagesdosis von Azithromycin soll die Tagesdosis von 500 mg für Erwachsene nicht überschreiten. Hiervon ausgenommen ist der 1-tägige Behandlungszyklus (Einzeldosis) bei akuter bakterieller Otitis media, bei der die maximale Gesamtdosis von 1 500 mg nicht überschritten werden soll. Die empfohlene maximale Gesamtdosis für jede Behandlung von pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von weniger als 45 kg beträgt 1 500 mg, mit Ausnahme des 5-tägigen Dosierschemas bei akuter Streptokokken-Tonsillitis und Pharyngitis, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Maximal empfohlene Tagesdosen von Azithromycin pro Dosierungsschema

Körperge-wicht (kg)	**maximale Tagesdosis von Azitromycin**				
	5 mg/kg	**10 mg/kg**	**12 mg/kg**	**20 mg/kg**	**30 mg/kg**
	(5-tägiges Dosierungsschema, Tage 2 bis 5)	(3-tägiges Dosierungsschema oder 5-tägiges Dosierungsschema, Tag 1)	(5-tägiges Dosierungsschema Streptokokken-Tonsillopharyngitis)	(3-tägiges Dosierungsschema Streptokokken-Tonsillopharyngitis)	(Einzeldosis bei akuter Otitis media)
7	35 mg	70 mg	84 mg	140 mg	210 mg
8	40 mg	80 mg	96 mg	160 mg	240 mg
9	45 mg	90 mg	108 mg	180 mg	270 mg
10	50 mg	100 mg	120 mg	200 mg	300 mg
11	55 mg	110 mg	132 mg	220 mg	330 mg
12	60 mg	120 mg	144 mg	240 mg	360 mg
13	65 mg	130 mg	156 mg	260 mg	390 mg
14	70 mg	140 mg	168 mg	280 mg	420 mg
15	75 mg	150 mg	180 mg	300 mg	450 mg
16 - 25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26 - 35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36 - <45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1 200 mg

#Tagesdosis von 500 mg für Erwachsene ist nicht zu überschreiten.

Das Volumen, das eingenommen werden muss, um die oben genannten Dosen zu erhalten, ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Maximale Tagesdosierungsempfehlungen und entsprechende Volumina der Suspension zum Einnehmen (40 mg/ml) für päditrische Patienten ab 6 Monaten mit einem Gewicht von weniger als 45 kg

Körperge wicht (kg)	**maximale Tagesdosis von Azitromycin**				
	5 mg/kg	**10 mg/kg**	**12 mg/kg**	**20 mg/kg**	**30 mg/kg**
7	1,00 ml (40 mg)+*	1,75 ml (70 mg)*	2,25 ml (90 mg)++	3,50 ml (140 mg)	5,25 ml (210 mg)
8	1,00 ml (40 mg)*	2,00 ml (80 mg)*	2,50 ml (100 mg)++	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)
9	1,25 ml (50 mg)+*	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg)++	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg)*	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg)+*	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg)++	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg)*	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg)++	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg)+*	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg)++	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg)*	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg)++	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg)+*	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16-25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)
26-35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg)#	22,50 ml (900 mg)
36-< 45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg)#	30,00 ml (1 200 mg)

+ 5 mg/kg Dosis: Die empfohlenen Dosen betragen 0,875 ml (35 mg), 1,125 ml (45 mg), 1,375 ml (55 mg), 1,625 ml (65 mg) und 1,875 ml (75 mg). Diese Werte wurden gerundet, um eine angemessene Dosis für die Verabreichung zu erhalten.

++ 12 mg/kg: Die empfohlenen Dosen betragen 2,10 ml (84 mg), 2,40 ml (96 mg), 2,70 ml (108 mg), 3,30 ml (132 mg), 3,60 ml (144 mg), 3,9 ml (156 mg) und 4,2 ml (168 mg). Diese Werte wurden gerundet, um eine angemessene Dosis für die Verabreichung zu erhalten.

* Azithromycin 20 mg/ml (100 mg/5 ml) Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist zur Behandlung dieser Patienten am besten geeignet.

Tagesdosis von 500 mg für Erwachsene ist nicht zu überschreiten.

Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, die keine festen Darreichungsformen schlucken können

Azithromycin soll als tägliche Einzeldosis eingenommen werden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Dosierungsempfehlungen für Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, die keine festen Darreichungsformen schlucken können

Anwendungsgebiet	**Dosierungsschema für Azithromycin**

Akute Streptokokken-Tonsillopharyngitis Akute bakterielle Sinusitis Akute bakterielle Otitis media Akute Exazerbationen 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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 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, soll 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, soll 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 soll 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 soll 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
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Azithromycin bei Kindern unter 6 Monaten sind für keine der in Abschnitt 4.1 aufgeführten Anwendungsgebiete erwiesen.

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Azithromycin Sandoz zur Behandlung von akuten Exazerbationen der chronischen Bronchitis bei pädiatrischen Patienten.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen nach Rekonstitution.

Das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen soll als tägliche Einzeldosis mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.
Die Einnahme unmittelbar vor einer Mahlzeit kann die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern.

Patienten sollen angewiesen werden, die Flasche der rekonstituierten Suspension zum Einnehmen vor jeder neuen Anwendung zu schütteln.

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

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
Wenn 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 Ergotismusdürfen Azithromycin und Ergotalkaloid-Derivate nicht gleichzeitig verabreicht werden.

Pädiatrische Population
Infantile hypertrophe Pylorusstenose (IHPS)
Nach Anwendung von Azithromycin in den ersten 42 Tagen nach der Geburt wurden Fälle von infantiler hypertropher Pylorusstenose (IHPS) berichtet. Eltern und Betreuungspersonen sollten gebeten werden, ihren Arzt zu kontaktieren, wenn es zu schwallartigem Erbrechen oder Gereiztheit des Kindes beim Füttern kommt.

Azithromycin Sandoz enthält Saccharose, Natrium, Aspartam, Benzylalkohol und Sulfite

Vorsicht bei Diabetikern: 5 ml der gebrauchsfertigen Suspension enthalten 3,71 g Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Azithromycin 200 mg/5 ml enthält 0,030 g Aspartam pro 5 ml Suspension. Aspartam ist eine Quelle von Phenylalanin. Zur Beurteilung der Anwendung von Aspartam bei Säuglingen unter 12 Wochen liegen weder präklinische noch klinische Daten vor.

Azithromycin 200 mg/5 ml enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Azithromycin 200 mg/5 ml enthält bis zu 410 Nanogramm Benzylalkohol pro 5 ml Suspension.
Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.
Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (sogenanntes „Gasping-Syndrom“), bei Kleinkindern in Verbindung gebracht, daher sollte es bei einem Neugeborenen (bis zu 4 Wochen alt) nicht angewendet werden.
Wegen des erhöhten Akkumulationsrisikos sollte es bei kleinen Kindern (unter 3 Jahren) nicht länger als eine Woche angewendet werden.
Große Mengen sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität („metabolische Azidose“) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, bei Schwangeren oder beim Stillen.

Azithromycin 200 mg/5ml enthält bis zu 85 Nanogramm Sulfite pro 5 ml Suspension.
Diese können in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchialkrämpfe (Bronchospasmen) hervorrufen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1

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 5: Klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Azithromycin und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel (therapeutischer Bereich)	**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-gp-Substrat 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. Warfarin 15 mg als orale Einzeldosis.	Azithromycin: ND Warfarin: ND In einer klinischen Studie zu Arzneimittelwechsel wir kungen wurde keine Veränderung der Prothrombinzeit beobachtet. Es liegen jedoch Berichte nach der Markteinführung über eine verstärkte Antikoagulation nach gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin und oralen Antikoagulanzien vom Cumarin-Typ vor.	Nicht bekannt.	Während und nach der Behandlung mit Azithromycin sollten häufigere Kontrollen der Prothrombinzeit in Betracht gezogen werden.
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.

<u>Kinder und Jugendliche</u>

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 soll 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

Azithromycin Sandoz 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 6: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Systemorgan-klasse	**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 Lymphsystems		Lymphozytenzahl erniedrigt, Eosinophilenzahl erhöht, Basophilenzahl erhöht, Monozytenzahl erhöht, Neutrophilenzahl erhöht	Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie, Thrombozytenzahl erhöht, Hämatokrit erniedrigt		Thrombozytopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem, Überempfindlichkeit (siehe Abschnitt 4.4)		Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetit vermindert		
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität, Schlaflosigkeit	Agitiertheit	Angst, Delirium, Halluzination, Aggression

Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindelgefühl, Dysgeusie, Parästhesie, Somnolenz		Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4), Krampfanfall, Anosmie, Ageusie, psychomotorische Hyperaktivität, Parosmie, Synkope
Augenerkrankungen			Sehverschlechterung		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ohrenerkrankung, Vertigo		Taubheit, Hypakusis, Tinnitus
Herzerkrankungen			Palpitationen		Torsade-de-Pointes-Tachykardie (siehe Abschnitt 4.4), Arrhythmie einschließlich ventrikulärer Tachykardie (siehe Abschnitt 4.4), Elektrokardiogramm QT verlängert (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen			Hitzewallung		Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe, Atemerkrankung, Epistaxis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Erbrechen, Abdominalschmerz, Übelkeit	Gastritis, Obstipation, Dyspepsie, Dysphagie, Bauch aufgetrieben, Mundtrockenheit, Mundulzeration, Hypersalivation, Aufstoßen, Flatulenz		Pankreatitis, Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4), Zungenverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen			Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut	Leberfunktion anomal, Gelbsucht cholestatisch	Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis fulminant verlaufend,

			erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht		Lebernekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Dermatitis, trockene Haut, Hyperhidrosis	Akut generalisierend es pustulöses Exanthem (AGEP), Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Lichtempfindlichkeit	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Osteoarthritis, Myalgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen		Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie, Nierenschmerz, Blutharnstoff erhöht, Kreatinin im Blut erhöht		akute Nierenfunktionseinschränkung, Tubulointerstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Zwischenblutung, Hodenerkrankung		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Ödem, Asthenie, Unwohlsein, Ermüdung, Gesichtsödem, Brustkorbschmerz, 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

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 (SB) kommt (sog. MLSB-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 MLSB-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 7: Prävalenz der erworbenen Resistenz

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Streptococcus pyogenes
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Haemophilus influenzae
Legionella pneumophila°
Moraxella catarrhalis
Andere Mikroorganismen
Chlamydophila pneumoniae°
Chlamydia trachomatis°
Chlamydophila psittaci
Mycoplasma pneumoniae°
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Staphylococcus aureus[+]
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae[++]
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Neisseria gonorrhoeae
Von Natur aus resistente Organismen
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Escherichia coli
Pseudomonas aeruginosa
Klebsiella 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 (Cmax) 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 (Tmax) 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 8 zeigt die mittleren (SD) pharmakokinetischen Parameter bei erwachsenen gesunden Probanden nach Standarddosierungsschemata mit Tabletten und Kapseln.

Tabelle 8: 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.

<u>Kinder und Jugendliche</u>
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

Saccharose
Xanthangummi (E415)
Hydroxypropylcellulose
wasserfreies Natriumphosphat
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Aspartam (E 951)
Bananen-Aroma (enthält Sulfite)
Vanille-Creme-Aroma (enthält Benzylalkohol)
Kirsch-Aroma (enthält Sulfite)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche mit Trockenpulver: 3 Jahre
Zubereitete Suspension: 10 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Flasche: Nicht über 30°C lagern.
Zubereitete Suspension: Nicht über 25°C lagern.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit einem PP/PE-Verschluss mit Haltering.

PE/PP-Dosierspritze (10 ml), eingeteilt in 0,25 ml-Schritten ist ebenfalls enthalten.
Inhalt der Flasche nach Rekonstitution: 15 ml (600 mg), 20 ml (800 mg), 22,5 ml (900 mg), 30 ml (1200 mg) oder 37,5 ml (1500 mg).
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung der Suspension:
Das Trockenpulver durch Aufschütteln lockern. Die nachstehend genannte Menge Wasser zum Pulver hinzufügen.

Für 15 ml (600 mg) zubereitete Suspension: 8,0 ml Wasser hinzufügen.
Für 20 ml (800 mg) zubereitete Suspension: 10,5 ml Wasser hinzufügen.
Für 22,5 ml (900 mg) zubereitete Suspension: 11,0 ml Wasser hinzufügen.
Für 30 ml (1200 mg) zubereitete Suspension: 15,0 ml Wasser hinzufügen.
Für 37,5 ml (1500 mg) zubereitete Suspension: 18,5 ml Wasser hinzufügen.

Gut schütteln, bis eine weiße bis cremefarbene, gleichmäßige Suspension erhalten wird. Für die Verabreichung ist der Spritzenadapter in den Flaschenhals zu drücken und der Verschluss soll geöffnet werden.

Nach der Zubereitung kann das Arzneimittel mit Hilfe einer PE/PP-Applikationsspritze (Dosierspritze zum Einnehmen) verabreicht werden.
Der bittere Nachgeschmack kann durch das Nachtrinken von Fruchtsaft direkt nach der Einnahme der Suspension vermieden werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-27052

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14.06.2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.02.2012

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten