

1. Bezeichnung des Arzneimittels

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

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

5 ml der zubereiteten Suspension enthalten 200 mg Azithromycin als Azithromycin 1H₂O.

1 ml der zubereiteten Suspension enthält 40 mg Azithromycin als Azithromycin 1H₂O.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

5 ml der zubereiteten Suspension enthalten 3704,83 mg Sucrose und 30,00 mg Aspartam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Weißes bis cremefarbenes kristallines Pulver

Nach der Zubereitung entsteht eine weiße bis cremefarbene gleichmäßige Suspension.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Azithromycin AL 200 mg/5 ml ist angezeigt zur Behandlung folgender Infektionen, die durch Azithromycin-empfindliche Erreger hervorgerufen sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- leichte bis mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie, insbesondere Pneumonie verursacht durch *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (Ornithose) oder *Chlamydia pneumoniae* (TWAR),
- akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis (adäquat diagnostiziert),
- akute bakterielle Sinusitis (adäquat diagnostiziert),
- Tonsillitis, Pharyngitis und akute Otitis media bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Betalactamantibiotika, oder wenn eine solche Behandlung aus anderen Gründen nicht geeignet ist,
- Haut- und Weichteilinfektionen wie Furunkulose, Pyodermie, Impetigo, Erysipel bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Betalactamantibiotika oder wenn eine solche Behandlung aus anderen Gründen nicht geeignet ist,
- unkomplizierte, durch *Chlamydia trachomatis* verursachte Urethritis und Zervizitis.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Azithromycin AL 200 mg/5 ml zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Bei unkomplizierter, durch *Chlamydia trachomatis* verursachter Urethritis und Zervizitis beträgt die Dosis 1000 mg Azithromycin (entspr. 25 ml Azithromycin AL 200 mg/5 ml) als orale Einmaldosis.

Für alle anderen Indikationen beträgt die Gesamtdosis 1500 mg Azithromycin, verabreicht über 3 aufeinander folgende Tage mit 500 mg Azithromycin (entspr. 12,5 ml Azithromycin AL 200 mg/5 ml) pro Tag.

Alternativ kann die gleiche Gesamtdosis (1500 mg Azithromycin) auch über einen Zeitraum von 5 Tagen gegeben werden, mit 500 mg Azithromycin (entspr. 12,5 ml Azithromycin AL 200 mg/5 ml) am 1. Tag und anschließend 250 mg Azithromycin (entspr. 6,25 ml Azithromycin AL 200 mg/5 ml) an den Tagen 2 bis 5.

Für die Behandlung dieser Patienten stehen auch andere Darreichungsformen zur Verfügung.

Ältere Patienten

Ältere Patienten erhalten die empfohlene Erwachsenenendosis. Da ältere Patienten jedoch unter Umständen proarrhythmische Konditionen haben, ist besondere Vorsicht erforderlich, weil sie Herzrhythmusstörungen und Torsade de Pointes entwickeln können (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahren)

Die Gesamtdosis bei Kindern mit 1 Jahr und älter beträgt 30 mg Azithromycin/kg, verabreicht entweder über 3 Tage mit 1-mal täglich 10 mg Azithromycin/kg oder über einen Zeitraum von 5 Tagen beginnend mit einer Einzeldosis von 10 mg Azithromycin/kg am 1. Tag, gefolgt von Dosen von 5 mg Azithromycin/kg pro Tag über die folgenden 4 Tage, entsprechend der Tabelle (siehe unten). Über die Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr liegen nur begrenzt Daten vor.

Siehe Tabelle

Die Dosierung zur Behandlung einer durch *Streptococcus pyogenes* hervorgerufenen Pharyngitis stellt eine Ausnahme dar: Bei der Behandlung einer Pharyngitis, verursacht durch *Streptococcus pyogenes*, hat sich Azithromycin bei Kindern mit der Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Azithromycin/kg oder 20mg Azithromycin/kg über 3 Tage mit einer maximalen Tagesdosis von 500 mg Azithromycin als wirksam erwiesen. Bei diesen beiden Dosierungen wurde eine vergleichbare klinische Wirkung beobachtet, auch wenn die Eradikation der Bakterien bei einer Tagesdosis von 20 mg Azithromycin/kg ausgeprägter war.

Penicillin ist jedoch das Mittel der 1. Wahl bei der Behandlung einer durch *Streptococ-*

cus pyogenes hervorgerufenen Pharyngitis und der Prophylaxe eines nachfolgenden rheumatischen Fiebers.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßig starker Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zubereitung der Suspension

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

- Für die 15 ml (600 mg Azithromycin)-Flasche: 8 ml Wasser hinzufügen.
- Für die 30 ml (1200 mg Azithromycin)-Flasche: 15 ml Wasser hinzufügen.
- Für die 37,5 ml (1500 mg Azithromycin)-Flasche: 18,5 ml Wasser hinzufügen.

Gut schütteln, bis eine weiße bis cremefarbene, homogene Suspension erhalten wird.

Für die Gabe ist die Flasche zu öffnen und der Spritzenadapter in den Flaschenhals zu drücken. Das Arzneimittel kann mit Hilfe der Dosierspritze verabreicht werden. Nach jedem Gebrauch muss die Dosierspritze mit Wasser gereinigt werden.

Der bittere Nachgeschmack kann durch das Nachtrinken von Fruchtsaft direkt nach der Einnahme der Suspension vermieden werden. Azithromycin AL 200 mg/5 ml sollte in einer Einzeldosis pro Tag gegeben werden. Die Suspension kann zu 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

In seltenen Fällen wurde darüber berichtet, dass Azithromycin schwerwiegende allergische Reaktionen (selten tödlich verlaufend) wie ein Angioödem oder eine Anaphylaxie sowie dermatologische Reaktionen wie das

Gewicht (kg)	3-Tages-Therapie	5-Tages-Therapie		Benötigte Packungsgröße
	Tage 1–3 10 mg/kg/Tag	Tag 1 10 mg/kg/Tag	Tage 2–5 5 mg/kg/Tag	
10 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml
12 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	15 ml
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17–25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml
26–35 kg	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	30 ml
36–45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	37,5 ml

Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN) und Medikamentenausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) verursacht hat. Einige dieser Reaktionen gingen mit rezidierenden Symptomen einher und machten eine längerfristige Beobachtung und Behandlung erforderlich. Bei Auftreten allergischer Reaktionen sollte die Einnahme des Medikaments unterbrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Der Arzt sollte sich bewusst sein, dass die allergischen Symptome erneut auftreten können, wenn die symptomatische Therapie beendet wird.

Lebertoxizität

Patienten mit schweren Lebererkrankungen sollte Azithromycin mit Vorsicht gegeben werden, da Azithromycin hauptsächlich hepato-biliär eliminiert wird. Unter der Behandlung mit Azithromycin wurde über Fälle von fulminanter Hepatitis, die möglicherweise zu lebensbedrohlichem Leberversagen führt, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten litten bereits unter einer Lebererkrankung oder nahmen andere lebertoxische Arzneimittel.

Beim Auftreten von Symptomen einer eingeschränkten Leberfunktion (z.B. rasch fortschreitende Asthenie zusammen mit einer Gelbsucht, dunklem Urin, Blutungsneigung oder hepatischer Enzephalopathie) sollten sofort Leberfunktionstests/Leberuntersuchungen durchgeführt werden. Die Behandlung mit Azithromycin sollte abgebrochen werden sobald eine Leberfunktionsstörung auftritt.

Ergotalkaloide und Azithromycin

Es wurde beobachtet, dass die gleichzeitige Anwendung von Ergotalkaloiden und Makrolid-Antibiotika die Entwicklung eines Ergotismus beschleunigt. Die Wechselwirkungen zwischen Ergotalkaloiden und Azithromycin wurden nicht untersucht. Allerdings ist es möglich, dass es zu einem Ergotismus kommt, sodass Azithromycin und Ergotalkaloid-Derivate nicht gleichzeitig verabreicht werden sollten.

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

Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhoen

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Azithromycin, wurde über das Auftreten von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhoen (CDAD) berichtet. Von der Ausprägung her reichten diese von leichtem Durchfall bis hin zu einer Kolitis mit letalem Ausgang. Eine Therapie mit Antibiotika verändert die normale Darmflora, was zu einer Überwucherung mit *C. difficile* führen kann.

C. difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung von CDAD beitragen. Hypertoxin produzierende Stämme von *C. difficile* sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, da derartige Infektionen therapieresistent gegenüber einer antibiotischen Therapie sein können und eventuell eine Kolektomie notwendig machen. Eine CDAD muss daher bei allen den Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen

nach einer Antibiotika-Anwendung eine Diarrhoe auftritt. Hierbei ist eine sorgfältige medikamentöse Anamnese durchzuführen, da eine CDAD bis zu 2 Monate nach Durchführung einer Antibiotikatherapie auftreten kann.

Nach Anwendung von Makrolid-Antibiotika wurde über das Krankheitsbild einer pseudomembranösen Kolitis berichtet. Diese Diagnose sollte auch in Betracht gezogen werden, wenn es bei Patienten nach Beginn der Behandlung mit Azithromycin zu Diarrhöen kommt. Bei Auftreten einer durch Azithromycin induzierten pseudomembranösen Kolitis sind Antiperistaltika kontraindiziert.

Es liegen keine Erfahrungen über die Sicherheit und Wirksamkeit bei der Langzeitbehandlung in den oben genannten Indikationen vor. Falls es zu einem schnellen Wiederauftreten der Infektionen kommt, sollte eine Behandlung mit einem anderen Antibiotikum in Betracht gezogen werden, wie dies auch bei anderen Antibiotika der Fall ist.

QT-Verlängerung

Unter einer Behandlung mit Makroliden einschließlich Azithromycin wurden Verlängerungen der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls beobachtet mit der Gefahr, dass sich Arrhythmien oder Torsade de pointes entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). Da folgende Situationen zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien (einschließlich Torsade de pointes) bis hin zum Herzstillstand führen können, sollte Azithromycin bei Patienten mit vorbestehenden proarrhythmogenen Konditionen mit Vorsicht angewendet werden (vor allem bei Frauen und älteren Patienten):

- bei Patienten mit kongenitaler oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung,
- gleichzeitig mit anderen Wirkstoffen, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klassen IA (Chinidin und Procainamid) und III (Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Cisaprid und Terfenadin, antipsychotischen Wirkstoffen wie Pimozid, Antidepressiva wie Citalopram und Fluorchinolonen wie Moxifloxacin und Levofloxacin (siehe Abschnitt 4.5),
- bei Patienten mit Elektrolytstörungen, und zwar insbesondere bei Vorliegen einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie,
- bei Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie, kardialen Arrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz.

Haut- und Weichteilinfektion

Diese Infektionen werden meist durch *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyrogenes* verursacht. Beide Arten (insbesondere *S. aureus*) sind hochgradig resistent gegen Makrolide. In Fällen, in denen Beta-lactamantibiotika nicht verwendet werden können (z.B. Allergien gegen Beta-lactame) gilt Azithromycin als eine alternative Behandlungsoption.

Myasthenia gravis

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

Vor der Verschreibung von Azithromycin sollte Folgendes berücksichtigt werden

Azithromycin AL 200 mg/5 ml 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 Erythromycin A-Resistenz ist es besonders wichtig, die Entwicklung von Empfindlichkeitsspektren gegenüber Azithromycin und anderen Antibiotika zu berücksichtigen.

Wie bei anderen Makroliden wurde 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.

Pharyngitis/Tonsillitis

Azithromycin ist nicht das Mittel der ersten Wahl für die Behandlung einer Pharyngitis oder Tonsillitis, die durch *Streptococcus pyogenes* hervorgerufen wird. In diesem Falle sowie für die Prophylaxe eines akuten rheumatischen Fiebers ist Penicillin das Mittel der 1. Wahl.

Sinusitis

Azithromycin ist häufig nicht das Mittel der 1. Wahl für die Behandlung einer Sinusitis.

Akute Otitis media

Azithromycin ist häufig nicht das Mittel der 1. Wahl für die Behandlung einer akuten Otitis media.

Infizierte Brandwunden

Azithromycin ist nicht angezeigt zur Behandlung infizierter Brandwunden.

Sexuell übertragene Krankheiten

Bei sexuell übertragenen Krankheiten ist eine gleichzeitige Infektion mit *T. pallidum* auszuschließen.

Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen

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

Mycobakterium Avium Komplex

Sicherheit und Wirksamkeit der Prophylaxe und Behandlung von Infektionen mit *Mycobacterium avium* (Mycobacterium-avium-Komplex (MAK)) bei Kindern sind nicht belegt.

Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßig stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 10–80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei niereninsuffizienten Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate < 10 ml/min sollte man vorsichtig beim Einsatz Azithromycin sein, da eine Erhöhung der Azithromycin-Konzentrationen um 33% beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion

Da Azithromycin in der Leber metabolisiert und über die Galle ausgeschieden wird, sollte das Arzneimittel nicht bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen angewendet

det werden. Es wurden keine Studien hinsichtlich der Behandlung dieser Patienten mit Azithromycin durchgeführt. Wenn eine schwere Einschränkung der Leberfunktion auftritt, sollte die Behandlung mit Azithromycin beendet werden.

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Azithromycin AL 200 mg/5 ml nicht einnehmen.

5 ml der gebrauchsfertigen Suspension enthalten 3,7 g Sucrose, entspr. ca. 0,31 Brot-einheiten (BE). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Dieses Arzneimittel enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

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 25% erniedrigt waren. Azithromycin muss mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Antizidum eingenommen werden.

Cetirizin

Bei gesunden Probanden hatte die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin über 5 Tage mit 20 mg Cetirizin im *Steady State* weder pharmakokinetische Wechselwirkungen noch signifikante Veränderungen des QT-Intervalls zur Folge.

Didanosin

Im Vergleich mit Placebo schienen Tagesdosen von 1200 mg Azithromycin und Didanosin (400 mg/d) bei 6 Probanden keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Didanosin zu haben.

Digoxin (P-Glykoprotein-Substrat)

Es gibt Berichte, dass die gleichzeitige Gabe von Makrolid-Antibiotika, einschließlich Azithromycin, mit Substraten des P-Glykoproteins wie Digoxin zu erhöhten Plasmaspiegeln des P-Glykoprotein-Substrats führt. Wenn Azithromycin gleichzeitig mit P-Glykoprotein-Substraten wie Digoxin verabreicht wird, muss die Möglichkeit von erhöhten Spiegeln des Substrats berücksichtigt werden.

Zidovudin

Einzeldosen von 1000 mg Azithromycin und Mehrfachdosen von 600 mg oder 1200 mg Azithromycin hatten keine Auswirkung auf die Plasma-Pharmakokinetik oder renale Ausscheidung von Zidovudin oder seines Glucuronid-Metaboliten. Durch die Verabreichung von Azithromycin erhöhte sich jedoch die Konzentration von phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch aktiven Metaboliten, in peripheren mononuklearen Blutzellen. Die klinische Bedeutung dieses Ergebnisses ist noch unklar; es könnte jedoch für den Patienten von Nutzen sein.

Azithromycin interagiert nicht wesentlich mit dem Cytochrom-P450-System in der Leber.

Daher werden pharmakokinetische Interaktionen, wie sie von Erythromycin und anderen Makroliden bekannt sind, für Azithromycin nicht erwartet. Bei Azithromycin kommt es zu keiner Induktion oder Inaktivierung des Cytochrom-P450-Systems in der Leber über einen Cytochrom-Metabolit-Komplex.

Ergotamin-Derivate

Wegen der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus sollten Azithromycin und Ergotamin-Derivate nicht gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Studien mit Azithromycin und den folgenden Substanzen, die durch Cytochrome P450 metabolisiert werden, wurden durchgeführt:

Atorvastatin

Die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin (10 mg pro Tag) und Azithromycin (500 mg pro Tag) hatte keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Atorvastatin (basierend auf einer Untersuchung der HMG CoA-Reduktase-Inhibitoren). Nach der Markteinführung wurden jedoch Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten berichtet, die Azithromycin in Verbindung mit Statinen erhielten.

Carbamazepin

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden wurde keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Carbamazepin oder seines aktiven Metaboliten beobachtet.

Cimetidin

Eine Einzeldosis Cimetidin, die 2 Stunden vor Azithromycin verabreicht wurde, hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Azithromycin.

Orale Antikoagulantien vom Cumarin-Typ

In pharmakokinetischen Studien mit gesunden Probanden hatte Azithromycin keinen Einfluss auf die gerinnungshemmende Wirkung einer einmaligen 15-mg-Dosis Warfarin. Es liegen Berichte über erhöhte Antikoagulation nach gleichzeitiger Gabe von Azithromycin mit oralen Antikoagulantien vom Cumarin-Typ vor. Obwohl ein Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen wurde, sollte auf die Häufigkeit der Prothrombinzeit-Kontrollen geachtet werden.

Ciclosporin

In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden, die 500 mg Azithromycin täglich oral über 3 Tage erhielten und dann eine Einzeldosis 10 mg/kg KG Ciclosporin oral einnahmen, waren die C_{max} und AUC_{0-5} von Ciclosporin signifikant erhöht. Daher ist vor der gleichzeitigen Verabreichung dieser Medikamente Vorsicht geboten. Falls eine gleichzeitige Verabreichung dieser Medikamente notwendig wird, sollten die Ciclosporin-Spiegel überwacht und die Dosis entsprechend angepasst werden.

Efavirenz

Die gleichzeitige Gabe von Efavirenz (400 mg pro Tag) und Azithromycin (600 mg pro Tag) für 7 Tage zeigte keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Interaktionen.

Fluconazol

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin veränderte die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 800 mg

Fluconazol nicht. Gesamtexposition und Halbwertszeit von Azithromycin waren nicht verändert bei gleichzeitiger Gabe mit Fluconazol, es wurde jedoch eine klinisch signifikante Abnahme der C_{max} (18%) beobachtet.

Indinavir

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keine statistisch signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Indinavir, das mit 800 mg 3-mal täglich über 5 Tage verabreicht wurde.

Methylprednisolon

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden wurde keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Methylprednisolon beobachtet.

Midazolam

Die gleichzeitige Gabe von 500 mg/d Azithromycin für 3 Tage hatte bei gesunden Probanden keine klinisch signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer Einzelgabe von 15 mg Midazolam.

Nelfinavir

Nach gleichzeitiger Gabe von 1200 mg Azithromycin und Nelfinavir im Steady-State (3-mal täglich 750 mg) kam es zu einer Zunahme der Azithromycin-Konzentration. Es wurden keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen beobachtet und es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Rifabutin

Die gleichzeitige Gabe von Azithromycin und Rifabutin hatte keine Auswirkung auf die Serumkonzentrationen beider Arzneimittel. Eine Neutropenie wurde bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig mit Azithromycin und Rifabutin behandelt wurden. Obwohl eine Neutropenie mit der Anwendung von Rifabutin in Verbindung gebracht wurde, konnte ein Kausalzusammenhang mit der Kombination mit Azithromycin nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Sildenafil

Es gibt bei gesunden Probanden keine Hinweise, dass Azithromycin (500 mg/d für 3 Tage) einen Effekt auf die AUC und C_{max} von Sildenafil und dessen Hauptmetabolit hat.

Terfenadin

In pharmakokinetischen Untersuchungen ergaben sich keinerlei Hinweise auf eine Interaktion zwischen Azithromycin und Terfenadin. Über seltene Fälle wurde berichtet, in denen die Möglichkeit einer derartigen Wechselwirkung nicht ganz ausgeschlossen, andererseits aber kein spezifischer Beweis für eine solche Interaktion gefunden werden konnte.

Theophyllin

Es gibt bei gesunden Probanden keine Hinweise auf eine klinisch signifikante pharmakokinetische Interaktion bei gleichzeitiger Gabe von Azithromycin zusammen mit Theophyllin.

Triazolam

Die gleichzeitige Gabe von Azithromycin (500 mg am 1. Tag und 250 mg am 2. Tag) und Triazolam (0,125 mg am 2. Tag) verglichen mit der Gabe von Triazolam und

Azithromycin AL 200 mg/5 ml

ALIUD PHARMA®

Placebo hat bei 14 gesunden Probanden keinen signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetischen Variablen von Triazolam gehabt.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Die gleichzeitige Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (160 mg / 800 mg für 7 Tage) mit Azithromycin (1200 mg an Tag 7) hat keinen signifikanten Effekt auf die Peakkonzentration, die Gesamtexposition oder die Ausscheidung über die Niere von Trimethoprim und Sulfamethoxazol. Die Azithromycin-Konzentration war ähnlich derer in anderen Studien.

Cisaprid

Cisaprid wird in der Leber über das Enzym CYP3A4 metabolisiert. Da Makrolide dieses Enzym hemmen, könnte die gleichzeitige Gabe von Cisaprid eine Verstärkung der QT-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien und Torsade de pointes verursachen.

Didanosin

Im Vergleich mit Placebo schienen Tagesdosen von 1200 mg Azithromycin und Didanosin bei 6 Probanden keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Didanosin zu haben.

Astemizol, Alfentanil

Es liegen keine Daten zu Wechselwirkungen mit Astemizol oder Alfentanil vor. Eine gleichzeitige Gabe dieser Arzneimittel sollte wegen der bekannten Wirkungsverstärkung dieser Arzneimittel bei gleichzeitiger Anwendung mit dem Makrolid-Antibiotikum Erythromycin mit Vorsicht erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Azithromycin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität haben gezeigt, dass Azithromycin über die Plazenta den Fötus erreicht, jedoch wurden keine teratogenen Effekte beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Schwangeren darf Azithromycin AL nur

bei eindeutiger Indikationsstellung gegeben werden, da eine abschließende Beurteilung der Sicherheit dieser Therapie zurzeit noch nicht möglich ist.

Stillzeit

Azithromycin geht in die Muttermilch über. Da nicht untersucht ist, ob Azithromycin schädliche Auswirkungen auf den gestillten Säugling hat, sollte Azithromycin in der Stillzeit nicht angewendet werden. Unter anderem kann es beim gestillten Säugling zu einer Sensibilisierung sowie zu einer Irritation der Darmflora und einer Sprosspilzbesiedlung kommen. Es wird empfohlen, während der Behandlung und zwei Tage nach Abschluss der Behandlung die Milch abzupumpen und zu verwerfen. Danach kann das Stillen wieder aufgenommen werden

Fertilität

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

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

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Azithromycin einen Effekt auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) kann jedoch ggf. das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr sowie zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die Tabelle listet Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Beobachtungen nach Markteinführung ein.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: 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).

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 bei der Anwendung von Dosen oberhalb der empfohlenen Dosierung aufgetretenen Symptome sind vergleichbar mit den bekannten Nebenwirkungen bei normaler Dosierung. Im Falle einer Überdosierung sind generelle symptomatische und unterstützende Maßnahmen angezeigt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Azithromycin ist ein halbsynthetisches Azalid-Derivat mit einem 15-gliedrigen Laktoring. Azalide zählen zur Gruppe der Makrolidantibiotika.

ATC-Code: J01FA10

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Azithromycin beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Hieraus resultiert zumeist eine bakteriostatische Wirkung.

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidiasis, vaginale Infektion, Pneumonie, Pilzinfektion, Bakterielle Infektion, Pharyngitis, Gastroenteritis, Atemwegserkrankung, Rhinitis, orale Candidiasis			pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie			Thrombozytopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem, Überempfindlichkeit			Schwere (z.T. lebensbedrohliche) anaphylaktische Reaktionen (z.B. anaphylaktischer Schock) (siehe Abschnitt 4.4)

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie			
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität, Insomnie	Agitation		Aggression, Angst, Delirium, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindel, Schläfrigkeit, Dysgeusie, Parästhesie			Synkope, Krämpfe, Hypästhesie, psychomotorische Überaktivität, Anosmie, Ageusie, Parosmie, Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Beeinträchtigung der Sehfunktion			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Erkrankungen des Ohrs, Schwindel			Beeinträchtigung des Hörvermögens einschließlich Taubheit und/oder Tinnitus
Herzerkrankungen			Palpitationen			Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4), Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikulärer Tachykardie, QT-Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen			Flush			Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe, Epistaxis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit	Verstopfung, Blähungen, Dyspepsie, Gastritis, Dysphagie, aufgeblähter Bauch, trockener Mund, Aufstoßen, Ulzerationen im Mund, vermehrte Speichelproduktion, weiche Stühle			Pankreatitis, Verfärbung der Zunge
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberfunktionsstörungen, Gelbsucht, Cholestase, cholestatischer Ikterus		Leberversagen (tödlich) (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis, fulminante hepatische Nekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Rash, Pruritus, Urtikaria, Dermatitis, trockene Haut, Hyperhidrose	Photosensitivitätsreaktionen	Medikamenten-ausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) [§]	Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Osteoarthritis, Myalgie, Rücken-/ Nackenschmerzen			Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie, Nierenschmerzen			Nierenversagen, interstitielle Nephritis

Azithromycin AL 200 mg/5 ml

ALIUD PHARMA®

Fortsetzung Tabelle

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Metrorrhagie, testikuläre Erkrankungen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Ödem, Asthenie, Malaise, Müdigkeit, Gesichtsoedem, Brustschmerzen, Pyrexie, Schmerzen, periphere Ödeme			
Untersuchungen		Abfall der Lymphozyten, Anstieg der Basophilen, Eosinophilen, Monozyten und Neutrophilen, verminderte Blutbicarbonatwerte	Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Bilirubin, Harnstoff, alkalische Phosphatase oder Kreatinin erhöht, abnormale Kaliumspiegel, Chlorid- oder Glucosewerte erhöht, Anstieg der Anzahl der Blutplättchen, Hämatokrit erniedrigt, Bicarbonatwerte erhöht, abnormale Natriumspiegel			
Verletzungen und Vergiftungen			Komplikationen nach der Behandlung			

§ Nebenwirkungshäufigkeit abgeschätzt mittels „Dreierregel“

Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung, die möglicherweise oder wahrscheinlich die Prophylaxe oder Behandlung des *Mycobacterium-avium*-Komplexes betreffen. Sie weichen in Art oder Häufigkeit von denen, die bei schnell oder verzögert freisetzenden Arzneiformen beobachtet werden, ab.

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysgeusie	Hypästhesie
Augenerkrankungen		Beeinträchtigung der Sehfunktion	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Taubheit	Beeinträchtigung des Hörvermögens, Tinnitus
Herzkrankungen			Palpitationen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, Bauchbeschwerden, flüssiger Stuhlgang		
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Rash, Pruritus	Stevens-Johnson-Syndrom, Photosensitivitätsreaktionen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	Asthenie, Malaise

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus AUC (Area under the curve, Fläche unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der MHK des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Azithromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Efflux: Eine Resistenz kann durch Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran hervorgerufen

werden, von der ausschließlich 14- und 15-gliedrige Makrolide betroffen sind (sog. M-Phänotyp).

- Veränderung der Zielstruktur: Durch Methylierung der 23S rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen er-

niedrig, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Linkosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (S_B) kommt (sog. MLS_B-Phänotyp).

- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

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

Grenzwerte

Die Testung von Azithromycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ¹⁾	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹⁾	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹⁾	≤ 0,12 mg/l	> 4 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹⁾	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ²⁾	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

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

²⁾ Grenzwerte beziehen sich auf eine Einzeldosis von 2 g in Monotherapie.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Azithromycin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2017):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Mycobacterium avium</i> ^o

<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i> ⁵
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila 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 hämolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^o
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

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

⁵ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit von Azithromycin etwa 37%. Spitzenkonzentrationen im Plasma werden 2–3 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels erreicht.

Verteilung

Nach oraler Gabe wird Azithromycin im ganzen Körper verteilt.

Studien zur Pharmakokinetik zeigten deutlich höhere Azithromycin-Spiegel in den Geweben als im Plasma (bis zum 50-Fachen der im Plasma beobachteten Spitzenkonzentration). Dies deutet auf eine hohe Gewebeaffinität der Substanz hin.

Nach einer Einzeldosis von 500 mg sind die Konzentrationen in infizierten Geweben, wie z.B. Lunge, Mandeln und Prostata, höher als die MHK₉₀-Werte der häufigsten Erreger.

Die Proteinbindung von Azithromycin im Serum ist variabel und variiert, in Abhängig-

keit von der Serumkonzentration, von 52% bei 0,05 mg/l bis 12% bei 0,5 mg/ml. Das Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt 31,1 l/kg.

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit im Plasma entspricht annähernd der Gewebe-Eliminationshalbwertszeit von 2–4 Tagen.

Etwa 12% einer intravenös verabreichten Dosis von Azithromycin werden über einen Zeitraum von 3 Tagen unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden in der Galle hohe Konzentrationen von unverändertem Azithromycin gefunden. Ebenso wurden dort 10 Metaboliten nachgewiesen (die durch N- und O-Demethylierung, Hydroxylierung der Desosamin- und Aglycon-Ringe und Spaltung des Cladinose-Konjugats gebildet werden). Ein Vergleich von Flüssigkeitschromatographie und mikrobiologischer Bewertungsmethoden zeigt, dass die Metaboliten mikrobiologisch inaktiv sind.

In Tiermodellen wurden hohe Konzentrationen von Azithromycin in den Phagozyten gefunden. Es wurde ebenfalls gezeigt, dass während aktiver Phagozytose höhere Konzentrationen von Azithromycin freigesetzt werden als während inaktiver Phagozytose. In Tiermodellen wurde nachgewiesen, dass dieser Prozess zur Akkumulation von Azithromycin in infizierten Geweben beiträgt.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Bei niereninsuffizienten Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von 10 bis 80 ml/min war die Pharmakokinetik nach einmaliger oraler Gabe von 1 g Azithromycin unverändert. Bei einer glomerulären Filtrationsrate von < 10 ml/min ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede gegenüber nierengesunden Patienten in AUC_{0–120} (8,8 Mikrogramm · h/ml vs. 11,7 Mikrogramm · h/ml), C_{max} (1,0 Mikrogramm/ml vs. 1,6 Mikrogramm/ml) und Cl_r (2,3 ml/min/kg vs. 0,2 ml/min/kg).

Leberinsuffizienz

Im Vergleich mit normaler Leberfunktion gibt es bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung keine Hinweise auf eine ausgeprägte Veränderung der Pharmakokinetik von Azithromycin im Serum. Bei diesen Patienten scheint die Azithromycin-Ausscheidung mit dem Harn erhöht, um eventuell die verminderte Ausscheidung über die Leber zu kompensieren.

Ältere Patienten

Bei älteren Männern war die Pharmakokinetik von Azithromycin vergleichbar mit der Pharmakokinetik bei jungen Erwachsenen; bei älteren Frauen trat jedoch keine signifikante Akkumulation auf, obwohl höhere Spitzenkonzentrationen beobachtet wurden (Anstieg um 30–50%).

Säuglinge, Kleinkinder, Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik wurde während der Einnahme von Kapseln, Granulat oder Suspension bei Kindern im Alter von 4 Monaten bis 15 Jahren untersucht. Bei 10 mg/kg am 1. Tag, gefolgt von 5 mg/kg vom 2.–5. Tag ist die erreichte C_{max} mit 224 µg/l bei Kindern

von 0,6–5 Jahren und nach 3 Tagen Behandlung mit 383 µg/l bei 6- bis 15-jährigen geringfügig niedriger als bei Erwachsenen. Bei älteren Kindern lag die $t_{1/2}$ mit 36 h innerhalb des für Erwachsene erwarteten Bereichs.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen mit Dosierungen bis zum 40-fachen der klinischen therapeutischen Dosierung verursachte Azithromycin eine reversible Phospholipidose, jedoch im Allgemeinen ohne erkennbare toxikologische Folgen. Die Bedeutung dieses Ergebnisses für den Menschen, der Azithromycin in der empfohlenen Dosierung erhält, ist nicht bekannt.

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

Mutagenes Potential

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

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Embryotoxizität an Mäusen und Ratten wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Bei Ratten führten Azithromycin-Dosierungen von 100 und 200 mg/kg Körpergewicht/Tag zu leichten Verzögerungen der fetalen Ossifikation und der mütterlichen Körpergewichtszunahme. In Peri- und Postnatalstudien wurden bei Ratten nach der Behandlung mit 50 mg/kg/Tag oder darüber leichte Verzögerungen der physischen Entwicklung und der Reflexentwicklung beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aspartam, Hyprolose, Natriumphosphat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Sucrose, Xanthangummi, Sahne-Karamell-Aroma, Titaniumdioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche mit Trockenpulver: 3 Jahre.

Nach Zubereitung ist die gebrauchsfertige Suspension zum Einnehmen 5 Tage haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Flasche mit Trockenpulver: Nicht über +30 °C lagern.

Gebrauchsfertige Suspension: Nicht über +25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit einem kindergesichertem PP/PE-Verschluss mit Haltering. Die Packungen enthalten eine PE/PP-Dosierspritze mit einer 10-ml-Skala, eingeteilt in 0,25-ml-Schritten.

OP mit 1 Flasche mit 13,4 g Pulver zur Herstellung von 15 ml Suspension zum Einnehmen

OP mit 1 Flasche mit 24,8 g Pulver zur Herstellung von 30 ml Suspension zum Einnehmen

OP mit 1 Flasche mit 31,0 g Pulver zur Herstellung von 37,5 ml Suspension zum Einnehmen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-2004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

70992.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
31. März 2008

Datum der Erteilung der Verlängerung:
09. Januar 2013

10. Stand der Information

April 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin