

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Azithromycin AL 250 mg Filmtabletten  
Azithromycin AL 500 mg Filmtabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

**Azithromycin AL 250 mg Filmtabletten**  
1 Filmtablette enthält 250 mg Azithromycin (als Azithromycin 1 H<sub>2</sub>O).  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Entölte Phospholipide aus Sojabohnen.

**Azithromycin AL 500 mg Filmtabletten**  
1 Filmtablette enthält 500 mg Azithromycin (als Azithromycin 1 H<sub>2</sub>O).  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Entölte Phospholipide aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Filmtablette

**Azithromycin AL 250 mg Filmtabletten**  
Weiße bis fast weiße, oblonge, flache Filmtablette.

**Azithromycin AL 500 mg Filmtabletten**  
Weiße bis fast weiße, oblonge Filmtablette mit tiefer Bruchkerbe auf der einen und flacherer Bruchkerbe auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Azithromycin AL ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen, die durch Azithromycin-empfindliche Erreger verursacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Infektionen der oberen Atemwege: Sinusitis, Pharyngitis, Tonsillitis (siehe Abschnitt 4.4)
- Akute Mittelohrentzündung
- Infektionen der unteren Atemwege: Akute bakterielle Exazerbation einer chronischen Bronchitis und leichte bis mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie
- Haut- und Weichteilinfektionen
- Unkomplizierte durch *Chlamydia trachomatis* verursachte Urethritis und Zervizitis (siehe Abschnitt 4.4).

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

**Dosierung**

Erwachsene

Bei unkomplizierter durch *Chlamydia trachomatis* verursachter Urethritis und Zervizitis werden 1000 mg Azithromycin (entspr. 2 Filmtabletten Azithromycin AL 500 mg bzw. 4 Filmtabletten Azithromycin AL 250 mg) als Einmaldosis eingenommen.

Bei allen anderen Anwendungsgebieten beträgt die Dosis 1500 mg und wird als Tages-

dosis von 500 mg (entspr. 1 Filmtablette Azithromycin AL 500 mg bzw. 2 Filmtabletten Azithromycin AL 250 mg) über 3 aufeinander folgende Tage eingenommen. Alternativ kann die gleiche Gesamtdosis (1500 mg) auch über einen Zeitraum von 5 Tagen eingenommen werden, wobei am 1. Tag 500 mg (entspr. 1 Filmtablette Azithromycin AL 500 mg bzw. 2 Filmtabletten Azithromycin AL 250 mg) und am 2. bis 5. Tag 250 mg (entspr. ½ Filmtablette Azithromycin AL 500 mg bzw. 1 Filmtablette Azithromycin AL 250 mg) eingenommen werden.

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).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] 10–80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Azithromycin AL sollte nur bei Kindern mit einem Körpergewicht über 45 kg angewendet werden. Bei diesen Kindern sollte die normale Erwachsenenendosis angewendet werden.

Bei Kindern unter 45 kg können andere Darreichungsformen von Azithromycin, z.B. Suspensionen, angewendet werden.

**Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Azithromycin AL sollte 1-mal täglich als Einzeldosis eingenommen werden.

Die Filmtabletten können zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

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

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Überempfindlichkeit

Wie bei Erythromycin und anderen Makrolid-Antibiotika, wurde über Fälle schwerwiegender allergischer Reaktionen, u.a. angioneurotisches Ödem und Anaphylaxie (selten tödlich verlaufend), dermatologische Reaktionen einschließlich akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN, selten mit Todesfolge) und Medikamentenausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) berichtet. Einige dieser Reaktionen unter Azithromycin führten zu rezidivierenden Symptomen und erforderten

eine längere Beobachtungs- und Behandlungsphase.

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

Lebertoxizität

Patienten mit schweren Lebererkrankungen soll Azithromycin mit Vorsicht gegeben werden, da Azithromycin hauptsächlich über die Leber eliminiert wird. Unter der Behandlung mit Azithromycin wurde über Fälle von fulminanter Hepatitis berichtet, die unter Umständen zu einem lebensbedrohlichen Leberversagen führen kann (siehe Abschnitt 4.8) Bei einigen dieser Patienten kann eine vorbestehende Lebererkrankung vorgelegen haben oder sie können andere hepatotoxische Arzneimittel eingenommen haben.

Im Falle von Symptomen einer eingeschränkten Leberfunktion (z.B. rasch fortschreitende Asthenie zusammen mit einer Gelbsucht, dunklem Urin, Blutungsneigung oder hepatischer Enzephalopathie) sollten umgehend Leberfunktionstests/Leberuntersuchungen durchgeführt werden. Tritt eine Leberfunktionsstörung auf, muss die Behandlung mit Azithromycin abgebrochen werden.

Ergot-Alkaloiden

Bei Patienten unter Ergot-Alkaloiden wurde durch die gleichzeitige Gabe anderer Makrolid-Antibiotika ein Ergotismus verursacht. Es liegen keine Daten vor bezüglich der Möglichkeit einer Wechselwirkung zwischen Ergot-Alkaloiden und Azithromycin. Allerdings ist es theoretisch möglich, dass es zu einem Ergotismus kommt, sodass Azithromycin und Ergot-Alkaloid-Derivate nicht gleichzeitig verabreicht werden sollten.

Superinfektionen

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

*Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhöen

Bei der Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Azithromycin, wurde über das Auftreten von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhöen (CDAD) berichtet. Hinsichtlich der Schwere ihrer Ausprägung können sie von leichtem Durchfall bis hin zu einer Kolitis mit letalem Ausgang reichen. 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* verursachen eine erhöhte Morbidität und Mortalität, da derartige Infektionen therapieresistent gegenüber einer antibiotischen Therapie sein können und eventuell eine Kolektomie notwendig machen. Eine CDAD muss daher bei allen Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen nach einer Antibiotika-Anwendung eine Diarrhöe auftritt. Hierbei ist eine sorgfältige medizinische Anamnese durchzuführen, da eine

CDAD bis zu 2 Monate nach Durchführung einer Antibiotikatherapie auftreten kann.

Pseudomembranöse Kolitis

Bei der Anwendung von Makrolid-Antibiotika wurde über eine pseudomembranöse Kolitis berichtet. Diese Diagnose sollte bei Patienten, bei denen nach Beginn einer Behandlung mit Azithromycin eine Diarrhö auftritt, in Betracht gezogen werden. Bei Auftreten einer durch Azithromycin induzierten pseudomembranösen Kolitis sind Antiperistaltika kontraindiziert.

Es liegen keine Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit der langfristigen Anwendung von Azithromycin bei den oben genannten Anwendungsgebieten vor. Im Fall schnell rezidivierender Infektionen sollte eine Behandlung mit einer anderen antibakteriell wirksamen Substanz in Betracht gezogen werden.

Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 10–80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (GFR <10 ml/min) ist Vorsicht geboten, da eine erhöhte systemische Exposition (33%) von Azithromycin beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Verlängerung des QT-Intervalls

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). Zu den Risikogruppen zählen:

- Patienten mit kongenitaler oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung,
- Patienten, die gleichzeitig andere Wirkstoffe anwenden, 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),
- Patienten mit Elektrolytstörungen, und zwar insbesondere bei Vorliegen einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie,
- Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie, kardialen Arrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz.

Myasthenia gravis

Unter einer Therapie mit Azithromycin wurde über eine Exazerbation von Symptomen einer Myasthenia gravis oder das Auftreten eines Myasthenia-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

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

Pneumonie

Aufgrund einer zunehmenden Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* gegenüber Makrolid-Antibiotika ist Azithromycin nicht Mittel der 1. Wahl bei einer ambulant erworbenen Pneumonie. Bei einer nosokomial erworbenen Pneumonie sollte Azithromycin nur in Kombination mit weiteren geeigneten Antibiotika verwendet werden.

Sinusitis

Azithromycin ist bei der Behandlung von Sinusitis häufig nicht Mittel der 1. Wahl.

Pharyngitis und Tonsillitis

Azithromycin ist bei der Behandlung der durch *Streptococcus pyogenes* verursachten Pharyngitis und Tonsillitis nicht Mittel der 1. Wahl. Bei diesen Erkrankungen sowie bei der Prophylaxe des akuten rheumatischen Fiebers ist Penicillin das Mittel der 1. Wahl.

Haut- und Weichteilinfektionen

Die Hauptursache für Weichteilinfektionen, *Staphylococcus aureus*, zeigt gegenüber Azithromycin häufig Resistenz. Aus diesem Grund wird eine Empfindlichkeitsprüfung als Voraussetzung für die Behandlung von Weichteilinfektionen mit Azithromycin betrachtet.

Sexuell übertragbare Krankheiten

Bei sexuell übertragenen Erkrankungen sollte eine Begleitinfektion mit *T. pallidum* ausgeschlossen werden.

Neurologische und psychiatrische Erkrankungen

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

Infizierte Brandwunden

Azithromycin ist bei der Behandlung infizierter Brandwunden nicht indiziert.

Schwere Infektionen

Azithromycin AL Filmtabletten sind für die Behandlung schwerer Infektionen, bei denen schnell hohe Blutspiegel des Antibiotikums erreicht werden müssen, nicht geeignet.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Antazida

In einer Pharmakokinetik-Studie, in der die Auswirkungen einer gleichzeitigen Anwendung von Antazida mit Azithromycin untersucht wurde, wurde kein Einfluss auf die Gesamt-Bioverfügbarkeit beobachtet, allerdings waren die maximalen Serumkonzentrationen um ca. 24% reduziert. Bei Patienten, die sowohl Azithromycin als auch Antazida erhalten, sollten beide Arzneimittel nicht zeitgleich verabreicht 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 (Dideoxyinosin)

Die gleichzeitige Gabe von 1.200 mg Azithromycin/Tag mit 400 mg Didanosin/Tag schien bei sechs HIV-positiven Probanden im Vergleich zu Placebo die *Steady-State*-Pharmakokinetik von Didanosin nicht zu beeinflussen.

Digoxin

Für manche Makrolid-Antibiotika wurde eine Beeinträchtigung des mikrobiellen Metabolismus von Digoxin im Darm mancher Patienten berichtet. Bei Patienten, die gleichzeitig Azithromycin oder ein verwandtes Azalid-Antibiotikum und Digoxin erhalten, sollte die Möglichkeit erhöhter Digoxin-Spiegel im Hinterkopf behandelt werden.

Zidovudin

1.000 mg als Einzeldosis und 1.200 mg bzw. 600 mg Azithromycin als Mehrfachdosis hatten nur geringe Auswirkungen auf die Pharmakokinetik im Plasma und Ausscheidung von Zidovudin bzw. seines Glucuronid-Metaboliten im Urin. Allerdings führte die Anwendung von Azithromycin zu einem Anstieg der Konzentrationen an phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch aktiven Metaboliten, in mononukleären Zellen des peripheren Blutes. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist unklar, er könnte aber für den Patienten einen Vorteil bedeuten.

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.

Ergot-Alkaloide

Aufgrund der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus wird die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin und Ergot-Alkaloid-Derivaten nicht empfohlen.

Es wurden pharmakokinetische Studien mit Azithromycin und folgenden Arzneimitteln durchgeführt, die bekannterweise in signifikantem Umfang über Cytochrom P450 verstoffwechselt werden:

Atorvastatin

Die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin (10 mg/Tag) und Azithromycin (500 mg/Tag) führte zu keiner Veränderung der Plasmakonzentration von Atorvastatin (basierend auf einem Test der HMG-CoA-Reduktase-Hemmung).

Carbamazepin

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden wurde keine signifikante Auswirkung auf die Plasmakonzentration von Carbamazepin oder seines aktiven Metaboliten bei gleichzeitiger Gabe von Azithromycin beobachtet.

Cimetidin

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie, die die Pharmakokinetik von Azithromycin nach Gabe einer Einzeldosis Cimetidin 2 Stunden vor Azithromycin untersuchte, wurde keine Veränderung der Pharmakokinetik von Azithromycin festgestellt.

**Orale Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ**

In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden veränderte Azithromycin die gerinnungshemmende Wirkung einer einmaligen Dosis von 15 mg Warfarin nicht. Es liegen Berichte nach Markteinführung über erhöhte Antikoagulation nach gleichzeitiger Gabe von Azithromycin mit oralen Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ vor. Obwohl ein Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen wurde, sollte auf die Häufigkeit der Prothrombinzeit-Kontrollen geachtet werden, wenn Azithromycin bei Patienten angewendet wird, die orale Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ erhalten.

**Ciclosporin**

In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden, die 500 mg Azithromycin täglich oral über 3 Tage erhielten und dann eine Einzeldosis von 10 mg Ciclosporin/kg KG oral einnahmen, waren die  $C_{max}$  und  $AUC_{0-5}$  von Ciclosporin signifikant erhöht (um 24% bzw. 21%), jedoch wurden keine signifikanten Änderungen der  $AUC_{0-\infty}$  beobachtet. Daher sollte die Entscheidung, diese Arzneimittel gleichzeitig anzuwenden, mit Vorsicht getroffen werden. Falls eine gleichzeitige Verabreichung dieser Arzneimittel notwendig wird, sollten die Ciclosporin-Spiegel überwacht und die Dosis entsprechend angepasst werden.

**Efavirenz**

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 600 mg Azithromycin und 400 mg Efavirenz/Tag über sieben Tage führte zu keiner klinisch signifikanten pharmakokinetischen Interaktion.

**Fluconazol**

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 1.200 mg Azithromycin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 800 mg Fluconazol. Gesamtexposition und Halbwertszeit von Azithromycin wurden durch die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol nicht beeinflusst. Allerdings wurde ein klinisch signifikanter Abfall der  $C_{max}$  von Azithromycin (18%) beobachtet.

**Indinavir**

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 1.200 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 hatte Azithromycin keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Methylprednisolon.

**Midazolam**

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von 500 mg Azithromycin/Tag über 3 Tage zu keiner klinisch signifikanten Änderung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Midazolam bei Gabe einer Einzeldosis von 15 mg.

**Nelfinavir**

Nach gleichzeitiger Gabe von 1.200 g Azithromycin und Nelfinavir im *Steady State* (3-mal täglich 750 mg) kam es zu erhöhten Konzentrationen von Azithromycin. Es wur-

den keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen beobachtet, eine Dosisanpassung ist nicht nötig.

**Rifabutin**

Die gemeinsame Anwendung von Azithromycin und Rifabutin hatte keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen beider Wirkstoffe. Bei Patienten, die gleichzeitig Azithromycin und Rifabutin erhielten, wurde eine Neutropenie beobachtet. Zwar kam es im Zusammenhang mit der Anwendung von Rifabutin zu Neutropenien, eine kausale Beziehung zur Kombination mit Azithromycin wurde jedoch nicht hergestellt (siehe Abschnitt 4.8).

**Sildenafil**

Bei gesunden männlichen Probanden gab es keine Anzeichen für eine Beeinflussung der AUC und  $C_{max}$  von Sildenafil oder dessen Hauptmetaboliten durch Azithromycin (500 mg/Tag über 3 Tage).

**Terfenadin**

In pharmakokinetischen Untersuchungen ergaben sich keine 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 keinen Hinweis auf eine klinisch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkung bei gemeinsamer Anwendung von Azithromycin und Theophyllin bei gesunden Freiwilligen.

**Triazolam**

Bei 14 gesunden Probanden hatte die gleichzeitige Gabe von 500 mg Azithromycin am 1. Tag und 250 mg Triazolam am Folgetag mit 0,125 mg Triazolam am Tag 2 keine signifikante Auswirkung auf die pharmakokinetischen Parameter von Triazolam im Vergleich zur Gabe von Triazolam und Placebo.

**Trimethoprim/Sulfamethoxazol**

Die gemeinsame Anwendung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (160 mg/800 mg) über 7 Tage mit 1.200 mg Azithromycin an Tag 7 hatte keinen signifikanten Einfluss auf Spitzenkonzentrationen, Gesamtexposition oder die Exkretion im Harn von Trimethoprim oder Sulfamethoxazol. Die Azithromycin-Serumkonzentrationen waren mit den in anderen Studien beobachteten Konzentrationen vergleichbar.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit****Schwangerschaft**

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Azithromycin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität haben gezeigt, dass Azithromycin über die Plazenta den Fötus erreicht, jedoch wurden keine teratogenen Effekte beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Sicherheit der Anwendung in der Schwangerschaft wurde nicht belegt. Daher darf Azithromycin Schwangeren nur gegeben werden, wenn die Vorteile das Risiko überwiegen.

**Stillzeit**

Es wurde berichtet, dass Azithromycin in die Muttermilch übergeht, aber es gibt keine kontrollierten klinischen Studien bei stillenden Frauen, die Aussagen über die Pharmakokinetik der Exkretion in die Muttermilch zulassen. Da nicht bekannt ist, ob Azithromycin einen negativen Effekt auf das gestillte Kind hat, sollte das Stillen während der Einnahme von Azithromycin unterbrochen werden. Unter anderem können beim gestillten Kind Durchfall, Pilzinfektionen der Schleimhäute sowie eine Sensibilisierung auftreten. Es wird empfohlen, die Milch während der Behandlung bis zu 2 Tage danach 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, die darauf hindeuten, dass Azithromycin Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen des Patienten haben könnte.

**4.8 Nebenwirkungen**

In der Tabelle auf Seite 4 sind die in klinischen Prüfungen sowie nach Markteinführung bekannt gewordenen Nebenwirkungen aufgeführt, gelistet nach System-Organklasse und Häufigkeit. Aus Postmarketing-Erfahrungen resultierende Nebenwirkungen sind kursiv geschrieben. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Azithromycin AL enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen, sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen können

Siehe Tabelle auf Seite 5 unten

**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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

Mit Azithromycin in Verbindung gebrachte Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen sowie nach Markteinführung:

<b>System-Organklasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>			Candidose, orale Candidose, vaginale Infektionen, Pneumonie, Pilzinfektion, Bakterielle Infektion, Pharyngitis, Gastroenteritis, Atemwegserkrankung, Rhinitis.			Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie.			Thrombozytopenie, hämolytische Anämie.
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktionen.			Anaphylaktische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Anorexie.				
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>			Nervosität.	Agitation.		Aggression, Angst, Delirium, Halluzinationen.
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien, Störung des Geschmacksempfindens.	Hypästhesie Somnolenz, Schlaflosigkeit.			Synkopen, Krampfanfälle, psychomotorische Hyperaktivität, Geruchs-/Geschmacksverlust, Parosmie, Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Augenerkrankungen</i>		Sehstörungen.				
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>		Taubheit.	Beeinträchtigungen des Hörvermögens, Tinnitus, Vertigo, Ohrenerkrankungen.			
<i>Herzkrankungen</i>			Palpitationen.			Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4), Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikulärer Tachykardien. QT-Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Gefäßerkrankungen</i>			Hitzewallungen			Hypotonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>			Dyspnoe, Epistaxis			
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Diarrhö, abdominale Schmerzen, Übelkeit, Blähungen.	Erbrechen, Dyspepsie.	Gastritis, Obstipation, Dysphagie, aufgeblähter Bauch, trockener Mund, Aufstoßen, Ulzerationen im Mund, vermehrte Speichelproduktion.			Pankreatitis, Verfärbung der Zunge.
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			Hepatitis.	Leberfunktionsstörungen, cholestatischer Ikterus.		Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)**; fulminante Hepatitis, Lebernekrose.
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Hautausschlag, Pruritus.	Stevens-Johnson-Syndrom, Photosensibilität, Urtikaria, Dermatitis, trockene Haut, Hyperhidrose.	akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)	DRESS	Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme.
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>		Arthralgie.	Osteoarthritis, Myalgie, Rücken-/Nackenschmerzen			

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

<b>System-Organklasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Nicht bekannt</b>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie, Nierenschmerzen			Akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Metrorrhagie, testikuläre Erkrankungen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen und Entzündung an der Injektionsstelle*, Müdigkeit.	Brustschmerz, Ödeme, Unwohlsein, Asthenie, Gesichtsoedem, Pyrexie, periphere Ödeme.			
Untersuchungen		Lymphozytenzahl im Blut erniedrigt; Eosinophilenzahl erhöht, Bikarbonat im Blut erniedrigt, Anstieg der Basophilen, Monozyten und Neutrophilen.	Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Bilirubin, Harnsäure und Kreatinin im Blut erhöht, veränderte Kaliumwerte, alkalische Phosphatase erhöht, Chlorid- oder Glukosewerte erhöht, Anstieg der Anzahl der Blutplättchen, Hämatokrit erniedrigt, Bicarbonatwerte erhöht, abnormale Natriumspiegel.			QT-Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4).
Verletzungen und Vergiftungen			Komplikationen nach der Behandlung			

\* Nebenwirkung nur bei Zubereitungen zur parenteralen Gabe.

\*\* Führt *selten* zum Tod des Patienten.

**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.**

	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>
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		Hautausschlag, Pruritus	Stevens-Johnson-Syndrom, Photosensitivitätsreaktionen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	Asthenie, Unwohlsein

**4.9 Überdosierung**

Symptome einer Überdosierung  
Die unter höheren als den empfohlenen Dosen beobachteten unerwünschten Wirkungen waren denen, die unter normalen Dosen auftraten, vergleichbar. Die typischen Symptome einer Überdosierung mit Makrolid-Antibiotika sind ein reversibler Hörverlust, starke Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö.

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

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Makrolide

ATC-Code: J01FA10

Azithromycin ist ein Azalid und von der Makrolid-Klasse der Antibiotika abgeleitet. Wirkmechanismus von Azithromycin ist eine Hemmung der Proteinsynthese in den Bakterien, die über eine Bindung an die 50S-Ribosomen-Untereinheit und eine Verhinderung der Translokation von Peptiden erzielt wird. Azithromycin wirkt in der Regel bakteriostatisch, kann aber in hohen Konzentrationen gegenüber bestimmten Mikroorganismen bakterizid wirken. Azithromycin ist gegen viele Gram-positive und Gram-negative aerobe und anaerobe Bakterien und bakterielle Erreger wie *Mycobacterium avium*-Komplex, *Mycoplasma* spp., *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia* spp. sowie *Campylobacter* spp. wirksam. Darüber hinaus ist Azithromycin gegen Protozoen wie *Toxoplasma gondii* wirksam.

**Verhältnis Pharmakokinetik und Pharmakodynamik**

Die Wirksamkeit von Azithromycin hängt im Wesentlichen vom Verhältnis zwischen AUC (area under the curve) und MHK des Erregers ab.

**Grenzwerte (break-points)**

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1)</sup>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) <sup>1)</sup>	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1)</sup>	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1)</sup>	≤0,125 mg/l	>4 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1)</sup>	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>2)</sup>	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l

<sup>1)</sup> Erythromycin kann als Testsubstanz zum Nachweis der Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin verwendet werden.

<sup>2)</sup> Grenzwerte beziehen sich auf eine Einzeldosis von 2 g in Monotherapie.

**Empfindlichkeit**

Die Prävalenz einer erworbenen Resistenz kann bei ausgewählten Spezies geographische und zeitliche Schwankungen aufweisen. Örtliche Informationen zu Resistenzen sind wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerwiegender Infektionen. Falls erforderlich, sollte bei Vorliegen örtlicher Resistenzen, die die Nützlichkeit der Substanz bei zumindest einigen Arten von Infektionen in Frage stellt, eine Expertenmeinung eingeholt werden:

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Mycobacterium avium</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>1</sup>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>s</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> °
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydia pneumoniae</i> °
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) <sup>+</sup>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

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

<sup>s</sup> Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

<sup>+</sup> In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

<sup>1</sup> In einigen Studien beträgt die Resistenzrate ≥ 10%.

**Weitere Informationen**

Die derzeit verfügbaren diagnostischen *in-vitro*-Methoden für die Bestimmung der Empfindlichkeit von Erregern des *Mycobacterium avium*-Komplexes (MAC) sind nicht allgemein anerkannt und validiert.

Streptokokken und Staphylokokken, die gegenüber Erythromycin resistent sind, sind auch gegenüber Azithromycin resistent. Bei Erregern des *Mycobacterium avium*-Kom-

plexes besteht eine Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin und Azithromycin.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

**Resorption**

Die Bioverfügbarkeit von Azithromycin beträgt nach oraler Anwendung etwa 37%. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 2–3 Stunden erreicht ( $C_{max}$  betrug nach 1-maliger oraler Gabe von 500 mg etwa 0,4 mg/l).

**Verteilung**

Kinetik-Studien zeigten im Gewebe deutlich höhere Azithromycin-Spiegel als im Plasma (bis zum 50-fachen der maximal bestimmten Plasmakonzentration), was darauf hinweist, dass der Wirkstoff in hohem Maße an Gewebe gebunden wird (Verteilungsvolumen im *Steady State* etwa 31 l/kg).

Nach 1-maliger Gabe von 500 mg liegen die Konzentrationen in Zielgeweben wie den Lungen, Tonsillen und der Prostata oberhalb der  $MHK_{90}$  wahrscheinlicher Erreger.

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

Die Proteinbindung von Azithromycin im Serum ist variabel und von der Serumkonzentration abhängig. Sie liegt zwischen 50% bei 0,05 mg/l und 12% bei 0,5 mg/l.

**Elimination**

Die terminale Plasma-Eliminationshalbwertszeit steht in engem Zusammenhang mit der Eliminationshalbwertszeit aus dem Gewebe, die 2–4 Tage beträgt. Etwa 12% einer intravenös verabreichten Dosis werden über den Zeitraum von 3 Tagen unverändert im Urin ausgeschieden, das meiste in den ersten 24 Stunden. Ein wichtiger Eliminationsweg von Azithromycin ist die Ausscheidung über die Galle, vorwiegend in unveränderter Form.

Die nachgewiesenen Metaboliten (durch N- und O-Demethylierung, durch Hydroxylierung der Desosamin- und Aglycon-Ringe sowie durch Spaltung des Cladinose-Konjugats gebildet) weisen keine mikrobiologische Aktivität auf.

Nach 5-tägiger Behandlung wurden bei älteren gesunden Probanden (>65 Jahre) etwas höhere (29%) AUC-Werte beobachtet als bei jüngeren gesunden Probanden (<45 Jahre). Allerdings werden diese Unterschiede nicht als klinisch relevant eingestuft. Aus diesem Grund wird keine Dosisanpassung empfohlen.

**Pharmakokinetik bei besonderen Populationen**

**Niereninsuffizienz**

Nach 1-maliger oraler Gabe von 1 g Azithromycin stiegen die durchschnittliche  $C_{max}$  und  $AUC_{0-120}$  bei Personen mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (GFR 10–80 ml/min) gegenüber Probanden mit normaler Nierenfunktion (GFR >80 ml/min) um 5,1% bzw. 4,2% an. Bei Probanden mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion stiegen die durchschnittliche  $C_{max}$  und AUC

gegenüber den Normalwerten um 61% bzw. 35%.

#### Leberinsuffizienz

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Serum-Pharmakokinetik von Azithromycin bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion deutlich von der Pharmakokinetik bei Patienten mit normaler Leberfunktion abweicht. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion scheint Azithromycin vermehrt im Urin nachweisbar zu sein, was möglicherweise einen Kompensationsmechanismus für die verminderte hepatische Clearance darstellt.

#### Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Azithromycin war bei älteren Männern mit der junger Erwachsener vergleichbar. Bei älteren Frauen kam es zwar zu höheren Spitzenkonzentrationen (Anstieg um 30–50%), aber nicht zu einer relevanten Akkumulation.

#### Säuglinge, Kleinkinder, Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik wurde an Kindern im Alter von 4 Monaten bis 15 Jahren nach Einnahme von Kapseln, Granulat oder einer Suspension untersucht. Unter einer Dosis von 10 mg/kg an Tag 1 gefolgt von 5 mg/kg an den Tagen 2–5 wird eine etwas niedrigere  $C_{max}$  erzielt als bei Erwachsenen. Die  $C_{max}$  beträgt bei Kindern zwischen 0,6 und 5 Jahren nach 3-tägiger Anwendung 224 µg/l und bei Kindern zwischen 6 und 15 Jahren 383 µg/l. Die bei den älteren Kindern beobachtete  $t_{1/2}$  von 36 h lag im für Erwachsene erwarteten Bereich.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Phospholipidose (intrazelluläre Phospholipidansammlung) wurde in verschiedenen Geweben (z.B. Auge, Spinalganglien, Leber, Gallenblase, Niere, Milz und/oder Pankreas) bei Mäusen, Ratten und Hunden nach Verabreichung hoher Dosierungen von Azithromycin festgestellt. In ähnlichem Ausmaß wurde Phospholipidose im Gewebe von neugeborenen Ratten und Hunden beobachtet. Nach Absetzen der Azithromycin-Therapie war die Wirkung reversibel. Die Bedeutung dieser Befunde für die klinische Situation ist nicht bekannt.

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

#### *Kanzerogenes Potenzial*

Es wurden keine Langzeit-Studien an Tieren zur Beurteilung des kanzerogenen Potenzials durchgeführt.

#### *Mutagenes Potenzial*

*In-vivo*- und *in-vitro*-Untersuchungen zum Nachweis von Gen- und Chromosomenmutationen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

#### *Reproduktionstoxizität*

In Tierexperimenten bezüglich einer Embryotoxizität wurden bei Mäusen und Ratten keine teratogenen Effekte beobachtet. Bei Ratten verursachten Dosen von 100 und 200mg/kg KG/Tag leichte Verzögerungen der mütterlichen Körpergewichtszunahme und der fetalen Ossifikation.

In der Peri- und Postnatalstudie ergaben sich bei Rattenleichte Retardierungen ab 50mg/kg KG/Tag.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Natriumdodecylsulfat, Hochdisperses Siliciumdioxid, vorverkleisterte Stärke (Mais).

#### Filmüberzug:

Entölte Phospholipide aus Sojabohnen, Poly(vinylalkohol), Talkum, Xanthangummi, Titandioxid (E 171).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

*Azithromycin AL 250 mg Filmtabletten*  
Originalpackung mit 6 Filmtabletten

*Azithromycin AL 500 mg Filmtabletten*  
Originalpackung mit 3 Filmtabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH  
Gottlieb-Daimler-Straße 19  
D-89150 Laichingen  
Telefon: 07333/9651-0  
Telefax: 07333/9651-6004  
info@aliud.de

## 8. Zulassungsnummern

*Azithromycin AL 250 mg Filmtabletten*  
62931.00.00

*Azithromycin AL 500 mg Filmtabletten*  
62931.01.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:  
07. November 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
03. April 2013

## 10. Stand der Information

Januar 2018

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin