

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Azithromycin Sandoz[®] für Kinder 200 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

5 ml der zubereiteten Suspension enthalten 204,8 mg Azithromycin-Monohydrat, entsprechend 200 mg Azithromycin.

1 ml der zubereiteten Suspension enthält 40,96 mg Azithromycin-Monohydrat, entsprechend 40 mg Azithromycin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Sucrose 3,7 g/5 ml und Aspartam (E 951) 0,03 g/5 ml

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

- akute bakterielle Sinusitis (adäquat diagnostiziert)
- akute bakterielle Otitis media (adäquat diagnostiziert)
- Pharyngitis, Tonsillitis
- akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (adäquat diagnostiziert)
- leichte bis mäßig schwere ambulant erworbene Pneumonie
- Haut- und Weichteilinfektionen
- unkomplizierte, durch *Chlamydia trachomatis* verursachte Urethritis und Zervizitis

Die offiziellen Richtlinien zur sachgerechten Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Bei unkomplizierter, durch *Chlamydia trachomatis* verursachter Urethritis und Zervizitis beträgt die Dosis 1000 mg als orale Einmaldosis.

Für alle anderen Indikationen beträgt die Gesamtdosis 1500 mg, verabreicht über 3 aufeinanderfolgende Tage mit 500 mg pro Tag. Alternativ kann die gleiche Gesamtdosis (1500 mg) auch über einen Zeitraum von 5 Tagen gegeben werden, mit 500 mg am 1. Tag und anschließend 250 mg an den Tagen 2 bis 5.

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

Ältere Patienten

Älteren Patienten kann die gleiche Dosierung wie Erwachsenen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahren)

Die Gesamtdosis bei Kindern mit 1 Jahr und älter beträgt 30 mg/kg, verabreicht entweder über drei Tage mit 1-mal täglich 10 mg/kg oder über einen Zeitraum von fünf Tagen beginnend mit einer Einzeldosis von 10 mg/kg am ersten Tag, gefolgt von Dosen von 5 mg/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.

Gewicht (kg)	3-Tage-Therapie	5-Tage-Therapie		erforderlicher Flascheninhalt
	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	22,5 ml
36-45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	22,5 + 15 ml

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/kg oder 20 mg/kg über 3 Tage mit einer maximalen Tagesdosis von 500 mg 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/kg ausgeprägter war.

Penicillin ist jedoch das Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung einer durch *Streptococcus pyogenes* hervorgerufenen Pharyngitis und der Prophylaxe eines nachfolgenden rheumatischen Fiebers.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter 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

Vor der Anwendung muss das Pulver mit Wasser zu einer weißen bis cremefarbenen, homogenen Suspension zubereitet werden (siehe Abschnitt 6.6). Nach der Zubereitung kann das Arzneimittel mit Hilfe einer PE/PP- Dosierspritze verabreicht werden.

Der bittere Nachgeschmack kann durch das Nachtrinken von Fruchtsaft direkt nach der Einnahme der Suspension vermieden werden. Azithromycin Pulver zur Herstellung einer

Suspension zum Einnehmen sollte in einer Einzeldosis pro Tag gegeben werden. Die Suspension kann zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Azithromycin, Erythromycin, andere Makrolid- oder Ketolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei Erythromycin und anderen Makrolid-Antibiotika werden selten schwere allergische Reaktionen berichtet, einschließlich Angioödeme und Anaphylaxie (selten tödlich verlaufend). Einige dieser Reaktionen führten zu wiederkehrenden Beschwerden und erforderten eine längere Beobachtungs- und Behandlungsdauer.

Da Azithromycin hauptsächlich über die Leber eliminiert wird, sollte Patienten mit schweren Lebererkrankungen Azithromycin nur unter besonderer Vorsicht gegeben werden. Unter der Behandlung mit Azithromycin wurde über Fälle von fulminanter Hepatitis berichtet, die unter Umständen zu einem lebensbedrohlichen Leberversagen führen können (siehe Abschnitt 4.8). Einige der Patienten hatten möglicherweise eine vorbestehende Lebererkrankung oder nahmen weitere hepatotoxische Arzneimittel ein. Beim Auftreten von Symptomen einer eingeschränkten Leberfunktion (z. B. rasch fortschreitende Asthenie zusammen mit einer Gelbsucht, dunkler Urin, Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie) sollten Leberfunktionstests/Leberuntersuchungen durchgeführt werden. Die Behandlung mit Azithromycin sollte sofort abgebrochen werden, falls Leberfunktionsstörungen auftreten.

Es wurde beobachtet, dass es bei gleichzeitiger Anwendung von Ergot-Alkaloiden und Makrolid-Antibiotika zur Entwicklung eines Ergotismus kommen kann. Die Wechselwirkungen zwischen Ergot-Alkaloiden und Azithromycin wurden nicht untersucht. Aufgrund der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus sollten Azithromycin und Ergotamin-Derivate nicht gleichzeitig gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Azithromycin, wurde über das Auftreten von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhöen (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 Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen nach einer Antibiotika-Anwendung eine Diarrhö auftritt. Hierbei ist eine sorgfältige medikamentöse Anamnese durchzuführen, da eine CDAD bis zu 2 Monate nach Durchführung einer Antibiotikatherapie auftreten kann.

Bei niereninsuffizienten Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate <10 ml/min sollte man vorsichtig beim Einsatz von Azithromycin sein, da eine Erhöhung der Azithromycin-Konzentrationen um 33 % beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Bei der Behandlung mit anderen Makroliden wurde eine Verlängerung der Repolarisation des Herzens und des QT-Intervalls beobachtet, die zu Arrhythmien und Torsades de pointes

führen können. Bei Azithromycin ist eine ähnliche Wirkung bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine verlängerte Repolarisation des Herzens nicht völlig auszuschließen (siehe Abschnitt 4.8). Daher sollte Azithromycin nur unter Vorsicht angewendet werden bei Patienten

- mit angeborener oder nachgewiesener erworbener QT-Verlängerung
- die mit anderen Wirkstoffen behandelt werden, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen, wie z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Cisaprid und Terfenadin
- mit Elektrolytstörungen, insbesondere bei Hypokaliämie und Hypomagnesiämie
- mit klinisch relevanter Bradykardie, Herzrhythmusstörungen oder schwerer Herzinsuffizienz

Unter einer Therapie mit Azithromycin wurde über eine Exazerbation der Symptome einer Myasthenia gravis und das erstmalige Auftreten eines Myasthenia-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Sicherheit und Wirksamkeit der Vorbeugung und Behandlung von *Mycobacterium-avium*-Infektionen bei Kindern wurde nicht nachgewiesen.

Vor der Verschreibung von Azithromycin sollte Folgendes berücksichtigt werden:

Azithromycin Sandoz für Kinder 200 mg/5 ml ist nicht geeignet für die Behandlung schwerer Infektionen, bei denen rasch eine hohe Konzentration des Antibiotikums im Blut benötigt wird.

Azithromycin ist nicht Mittel der ersten Wahl für die empirische Behandlung von Infektionen in Regionen in denen die Prävalenz von resistenten Isolaten 10 % oder mehr beträgt (siehe Abschnitt 5.1).

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 wurden für Azithromycin in einigen europäischen Ländern hohe Resistenzraten von *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) beschrieben (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 dem Falle sowie für die Prophylaxe eines akuten rheumatischen Fiebers ist Penicillin das Mittel der ersten Wahl.

Sinusitis

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

Akute Otitis media

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

Infektionen der Haut und der Weichteilgewebe

Der wichtigste Erreger einer Infektion der Weichteilgewebe, *Staphylococcus aureus*, ist häufig resistent gegen Azithromycin. Aus diesem Grund sollte eine Untersuchung auf Empfindlichkeit eine Voraussetzung für die Behandlung mit Azithromycin sein.

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.

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

5 ml Azithromycin Sandoz für Kinder 200 mg/5 ml enthalten 3,7 g Sucrose (Zucker), entsprechend ca. 0,31 Broteinheiten (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 Antazidum 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 400 mg Didanosin bei 6 HIV-Probanden keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Didanosin zu haben.

Digoxin

Es ist bekannt, dass einige Makrolid-Antibiotika den Metabolismus von Digoxin im Darm beeinträchtigen. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Azithromycin und Digoxin behandelt werden, sollte daher an einen möglichen Anstieg der Digoxin-Spiegel gedacht werden; diese Spiegel müssen überwacht 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 wurden durchgeführt zwischen Azithromycin und folgenden Arzneimitteln, die bekanntermaßen über Cytochrom P450 metabolisiert werden:

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.

Atorvastatin

Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin (10 mg/Tag) und Azithromycin (500 mg/Tag) veränderte die Plasmakonzentration von Atorvastatin nicht (basierend auf dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Assay).

Carbamazepin

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

Cisaprid

Cisaprid wird in der Leber durch das Enzym CYP 3A4 metabolisiert. Da Makrolide dieses Enzym hemmen, kann die gleichzeitige Verabreichung von Cisaprid eine Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikuläre Arrhythmien und eine Torsade de pointes hervorrufen.

Cimetidin

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

Orale Antikoagulanzen 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 Antikoagulanzen 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 von 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 Gabe notwendig ist, müssen die Ciclosporin-Spiegel überwacht und die Ciclosporin-Dosis ggf. angepasst werden.

Efavirenz

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis von 600 mg Azithromycin und Efavirenz 400 mg/Tag über 7 Tage resultierte nicht in klinisch relevanten pharmakokinetischen Interaktionen.

Fluconazol

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von 800 mg Fluconazol als Einzeldosis. Gesamtverfügbarkeit und Halbwertszeit von Azithromycin waren unverändert, obwohl ein klinisch nicht signifikanter Abfall von C_{\max} (18 %) beobachtet wurde.

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 Azithromycin 500 mg/Tag über 3 Tage resultierte bei gesunden Probanden in keinen klinisch signifikanten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Veränderungen einer Einzeldosis von 15 mg Midazolam.

Nelfinavir

Die gleichzeitige Gabe von 1200 mg Azithromycin und Nelfinavir im Steady-State (3-mal täglich 750 mg) resultierte in einer Zunahme der Azithromycin-Konzentration. Es wurden keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen beobachtet. 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

Die Gabe von 500 mg Azithromycin über 3 Tage an gesunde männliche Probanden ergab keinen Hinweis über einen Einfluss auf die AUC und C_{\max} von Sildenafil oder seinen Hauptmetaboliten.

Terfenadin

Azithromycin hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von 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

Pharmakokinetische Studien mit gesunden Probanden ergaben bei gleichzeitiger Anwendung keine Hinweise auf Interaktionen zwischen Azithromycin und Theophyllin. Da zwischen anderen Makroliden und Theophyllin Wechselwirkungen berichtet wurden, sollte auf Zeichen erhöhter Theophyllin-Spiegel geachtet werden.

Triazolam

Die gleichzeitige Gabe von Azithromycin (500 mg an Tag 1 und 250 mg an Tag 2) und 0,125 mg Triazolam an Tag 2 an 14 gesunde Probanden hatte keinen signifikanten Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter von Triazolam im Vergleich zu Triazolam und Placebo.

Trimethoprim/Sulfametoxazol

Die gleichzeitige Gabe von Trimethoprim/Sulfametoxazol (160 mg/800 mg) über 7 Tage mit 1200 mg Azithromycin an Tag 7 hatte keinen signifikanten Einfluss auf Spitzenkonzentrationen, Gesamtverfügbarkeit oder renale Ausscheidung von Trimethoprim oder Sulfamethoxazol. Die Azithromycin-Serumkonzentrationen waren mit denen aus anderen Studien 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 Fetus erreicht, jedoch wurden keine teratogenen Effekte beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Sicherheit einer Anwendung von Azithromycin während der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen. Daher sollte Azithromycin während der Schwangerschaft nur nach strenger Indikationsstellung angewendet werden.

Stillzeit

Azithromycin geht in die Muttermilch über. Da nicht untersucht ist, ob Azithromycin schädliche Auswirkungen auf den gestillten Säugling hat, sollte das Stillen während der Behandlung mit Azithromycin unterbrochen werden. Unter anderem kann es beim gestillten Säugling zu Diarrhö, einer Sprosspilzbesiedlung der Darmschleimhaut und einer Sensibilisierung kommen. Es wird empfohlen, während der Behandlung und bis 2 Tage nach Behandlungsende die Milch abzupumpen und zu verwerfen. Danach kann das Stillen wieder aufgenommen werden.

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

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von Azithromycin auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen vor. Bei der Ausübung derartiger Tätigkeiten sollte berücksichtigt werden, dass Schwindel und Krämpfe als Nebenwirkungen auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die Tabelle listet Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Post-Marketing-Überwachungssystemen nach Organklassen und Häufigkeiten sortiert auf. Nebenwirkungen nach Markteinführung 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 (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Nebenwirkungen, bei denen ein möglicher oder wahrscheinlicher Zusammenhang mit Azithromycin besteht, basierend auf klinischen Studien und Postmarketing-Überwachung:

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Candidose, orale Candidose, Vaginalinfektion
	Nicht bekannt	<i>Pseudomembranöse Kolitis</i> (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	erniedrigte Lymphozytenzahl, erhöhte Eosinophilenzahl
	Gelegentlich	Leukopenie, Neutropenie
	Selten	Thrombozytopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktionen
	Nicht bekannt	<i>Anaphylaxie</i> (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Nervosität
	Selten	Agitation, Depersonalisation
	Nicht bekannt	<i>Aggression, Angst</i>
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesie, Geschmacksstörungen
	Gelegentlich	Hypästhesie, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit
	Nicht bekannt	<i>Synkope, Krämpfe, psychomotorische Hyperaktivität, Anosmie, Ageusie, Parosmie, Myasthenia gravis</i> (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörungen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Häufig	Taubheit
	Gelegentlich	Hörstörungen, Tinnitus
	Selten	Vertigo
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen
	Nicht bekannt	<i>Torsades de pointes</i> (siehe Abschnitt 4.4), <i>Arrhythmie</i> (siehe Abschnitt 4.4) <i>einschließlich ventrikulärer Tachykardie, QT-Intervall-Verlängerung im EKG</i> (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	<i>Hypotonie</i>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Blähungen
	Häufig	Erbrechen, Verdauungsstörungen
	Gelegentlich	Gastritis, Verstopfung
	Nicht bekannt	<i>Pankreatitis, Zungenverfärbung</i>
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatitis, erhöhte Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase, erhöhte Bilirubinwerte im Blut

	Selten	abnormale Leberfunktion
	Nicht bekannt	<i>Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4) *, fulminante Hepatitis, Lebernekrose, cholestatischer Ikterus</i>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag, Pruritus
	Gelegentlich	Stevens-Johnson-Syndrom, Photosensitivitätsreaktionen, Urtikaria
	Nicht bekannt	<i>Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme</i>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	erhöhte Harnstoffwerte im Blut
	Selten	akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit
	Gelegentlich	Brustschmerz, Ödem, Krankheitsgefühl, Asthenie
Untersuchungen	Häufig	niedrige Bikarbonatwerte im Blut
	Gelegentlich	erhöhte Kreatininwerte im Blut, abweichende Blut-Kaliumwerte

*welches selten zum Tode führte

4.9 Überdosierung

Die bei der Anwendung von Dosen oberhalb der empfohlenen Dosierung aufgetretenen Symptome sind vergleichbar mit den bekannten Nebenwirkungen bei normaler Dosierung. Bei Überdosierung sind allgemein symptomatische und unterstützende Maßnahmen angezeigt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Azithromycin ist ein halbsynthetisches Azalid-Derivat mit einem 15-gliedrigen Laktonring. 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.

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

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: **Dezember 2012**):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Mycobacterium avium</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i> §
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °

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> ^Ω
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.

[§] Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

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

^Ω 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 MHK_{90} -Werte der häufigsten Erreger. Die Proteinbindung von Azithromycin im Serum ist variabel und variiert, in Abhängigkeit 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

Nach einer oralen Einzeldosis von 1 g Azithromycin stiegen die mittlere C_{max} und die AUC_{0-120} bei Probanden mit geringer bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate 10-80 ml/min) um 5,1 % bzw. 4,2 %. Im Vergleich mit normaler Nierenfunktion stiegen bei Probanden mit stark eingeschränkter Nierenfunktion die C_{max} und die AUC_{0-120} um 61 % bzw. 35 %.

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 6-15-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

Sucrose

Xanthangummi (E 451)
Hyprolose
Natriumphosphat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Aspartam (E 951)
Creme-Karamell-Aroma
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche mit Trockenpulver: 36 Monate
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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit einem kindersicheren PP/PE-Verschluss mit Haltering.
PE/PP-Dosierspritze (10 ml), eingeteilt in 0,25-ml-Schritten.

Inhalt der Flasche nach Rekonstitution: 15 ml (600 mg), 30 ml (1200 mg) oder 37,5 ml (1500 mg).

Die Packung enthält zusätzlich eine 10-ml-Kunststoff-Dosierspritze mit 0,25 ml Skalierung.

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) gebrauchsfertige Suspension: 7,5 ml Wasser hinzufügen.

Für 30-ml (1200 mg) gebrauchsfertige Suspension: 15 ml Wasser hinzufügen.

Für 37,5-ml (1500 mg) gebrauchsfertige Suspension: 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.

7. Inhaber der Zulassung

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11

83607 Holzkirchen

8. Zulassungsnummer

67355.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

10.03.2008/24.10.2012

10. Stand der Information

Februar 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig