



Azithromycin HEXAL® Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Azithromycin HEXAL® 250 mg Filmtabletten
Azithromycin HEXAL® 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Azithromycin HEXAL 250 mg Filmtabletten:
1 Filmtablette enthält 250 mg Azithromycin (als Azithromycin 2 H₂O)

Azithromycin HEXAL 500 mg Filmtabletten:
1 Filmtablette enthält 500 mg Azithromycin (als Azithromycin 2 H₂O)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Azithromycin HEXAL 250 mg Filmtabletten:
Lactose: 7,2 mg pro Filmtablette

Azithromycin HEXAL 500 mg Filmtabletten:
Lactose: 14,4 mg pro Filmtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Azithromycin HEXAL 250 mg Filmtabletten:
Weiß, oblong, mit Bruchkerbe beidseits und der Prägung: „A 250“.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Azithromycin HEXAL 500 mg Filmtabletten:
Weiß, oblong mit Bruchkerbe auf einer Seite und der Prägung: „A 500“.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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*, *Chlamydophila psittaci* (Ornithose) oder *Chlamydophila pneumoniae* (TWAR)
- Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (adäquat diagnostiziert)
- Akute bakterielle Sinusitis (adäquat diagnostiziert)
- Tonsillitis, Pharyngitis und akute Otitis media bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Betalaktam-Antibiotika oder wenn eine solche Behandlung aus anderen Gründen nicht geeignet ist

- Haut- und Weichteilinfektionen wie Furunkulose, Pyodermie, Impetigo, Erysipel bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Betalaktam-Antibiotika oder wenn eine solche Behandlung aus anderen Gründen nicht geeignet ist
- Unkomplizierte Genitalinfektionen durch *Chlamydia trachomatis* oder *Neisseria gonorrhoeae* (nicht multiresistente Stämme)

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Azithromycin HEXAL zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Azithromycin unterscheidet sich durch seine hohe Gewebeeaffinität von anderen Antibiotika. Die Gewebekonzentrationen übersteigen die Serumspiegel bis zum 50-Fachen und die Halbwertszeiten im Gewebe rangieren zwischen 2 und 4 Tagen. Aus diesen Gründen besteht ein Unterschied im Dosierungsschema von Azithromycin gegenüber anderen antimikrobiellen Substanzen.

Dosierung

Erwachsene

Bei unkomplizierten Genitalinfektionen durch *Chlamydia trachomatis* oder empfindliche *Neisseria gonorrhoeae* beträgt die Dosis 1000 mg Azithromycin (gegeben als orale Einzeldosis).

Bei allen anderen Indikationen beträgt die Gesamtdosis 1500 mg Azithromycin, gegeben als 500-mg-Tagesdosis an 3 aufeinander folgenden Tagen. Alternativ kann die gleiche Gesamtdosis (1500 mg) auch über einen Zeitraum von fünf Tagen verabreicht werden, wobei 500 mg am ersten Tag und vom zweiten bis fünften Tag jeweils 250 mg eingenommen werden.

Bei der Behandlung von Pneumonien ist die Wirksamkeit von Azithromycin bei Anwendung des 5-Tage-Therapieschemas ausreichend belegt. In den meisten Fällen erscheint auch die Anwendung des 3-Tage-Therapieschemas ausreichend.

Ältere Menschen

Bei älteren Menschen können die Angaben zur Dosierung bei Erwachsenen angewendet werden.

Da ältere Menschen Patienten mit einem erhöhten Risiko für Arrhythmien sein können, ist besondere Vorsicht geboten, da das Risiko der Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und Torsade de pointes besteht (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Azithromycin HEXAL sollte nur Kindern mit einem Körpergewicht von über 45 kg gegeben werden, wobei die normale Erwach-

senendosis angewendet werden sollte. Für Kinder unter 45 kg stehen andere Darreichungsformen von Azithromycin, z. B. Suspensionen, zur Verfügung.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] von 10–80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Azithromycin HEXAL Filmtabletten werden unzerkaut mit Flüssigkeit als tägliche Einzeldosis geschluckt.

Die Filmtabletten können zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lebertoxizität

Da Azithromycin hauptsächlich über die Leber eliminiert wird, sollte Azithromycin bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Unter der Behandlung mit Azithromycin wurde über Fälle von abnormaler Leberfunktion, Hepatitis, cholestatischem Ikterus, hepatischer Nekrose und Leberversagen berichtet, die teilweise tödlichen Ausgang hatten (siehe Abschnitt 4.8).

Einige Patienten litten bereits an einer Lebererkrankung oder nahmen andere hepatotoxische Arzneimittel.

Beim Auftreten von Symptomen einer eingeschränkten Leberfunktion (z. B. rasch fortschreitende Asthenie zusammen mit einer Gelbsucht, dunklem Urin, Blutungsneigung oder hepatischer Enzephalopathie) sollten Leberfunktionstests/Leberuntersuchungen durchgeführt werden. Die Anwendung von Azithromycin sollte beendet werden, wenn eine Störung der Leberfunktion auftritt.

Kindliche hypertrophische Pylorusstenose (IHPS)

Nach Anwendung von Azithromycin bei Neugeborenen (Behandlung in den ersten 42 Tagen nach der Geburt), wurden Fälle



Azithromycin HEXAL® Filmtabletten

von kindlicher hypertrophischer Pylorusstenose (IHPS) berichtet. Die Eltern und das Pflegepersonal sollten aufgefordert werden, ihren Arzt zu kontaktieren, wenn es zu Erbrechen oder Irritationen beim Füttern kommt.

QT-Verlängerung

Unter einer Behandlung mit Makroliden, einschließlich Azithromycin, wurden Verlängerungen der kardialen Repolarisierung und des QT-Intervalls beobachtet, mit der Gefahr, dass sich Arrhythmien und Torsade de pointes entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Abwägung von Risiken und Nutzen von Azithromycin für Risikogruppen muss das Risiko einer QT-Verlängerung berücksichtigt werden, da diese zu einem Herzstillstand (manchmal tödlich) führen kann. Zu den Risikogruppen zählen:

- Patienten mit kongenitaler oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung
- Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie, kardialen Arrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz
- Patienten mit Elektrolytstörungen, und zwar insbesondere bei Vorliegen einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie
- Patienten, die gleichzeitig andere Wirkstoffe anwenden, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (Chinidin und Procainamid) und Klasse III (Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Cisaprid und Terfenadin (siehe Abschnitt 4.5); antipsychotische Wirkstoffe wie Pimozid; Antidepressiva wie Citalopram; Fluorchinolone wie z. B. Moxifloxacin und Levofloxacin
- Frauen und ältere Patienten mit vorhandenen Proarrhythmien

Überempfindlichkeit

Wie für Erythromycin und andere Makrolide wurden selten schwerwiegende allergische Reaktionen u. a. angioneurotisches Ödem und Anaphylaxie (selten mit Todesfolge), dermatologische Reaktionen einschließlich akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN, selten mit Todesfolge) und Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) berichtet. Einige dieser Reaktionen gingen mit rezidivierenden 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.

Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhoe (CDAD)

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Azithromycin, wurde

über das Auftreten von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhoeen (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 Diarrhoe auftritt. Hierbei ist eine sorgfältige medikamentöse Anamnese durchzuführen, da eine CDAD bis zu 2 Monaten nach Durchführung einer Antibiotikatherapie auftreten kann.

Pseudomembranöse Kolitis

Nach Anwendung von Makrolid-Antibiotika wurde über Fälle von pseudomembranöser Kolitis berichtet. Daher ist bei Patienten, bei denen nach Beginn oder bis ungefähr 3 Wochen nach der Behandlung mit Azithromycin Durchfall auftritt, an diese Diagnose zu denken. Bei einer durch Azithromycin induzierten pseudomembranösen Kolitis sind Antiperistaltika kontraindiziert.

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).

Schädigungen des Gehörs

Es wurde beschrieben, dass Makrolid-Antibiotika Schädigungen des Gehörs verursachen. Bei einigen mit Azithromycin behandelten Patienten wurde über Beeinträchtigungen des Hörvermögens, Taubheit und ein Klingeln in den Ohren berichtet. Viele dieser Fälle betreffen experimentelle Studien, in denen Azithromycin in hohen Dosen über längere Zeiträume angewendet wurde. Den verfügbaren Nachsorgeberichten zufolge war die Mehrzahl dieser Probleme jedoch reversibel.

Superinfektionen

Es ist auf mögliche Symptome einer Superinfektion mit nicht-empfindlichen Erregern wie Pilzen zu achten. Eine Superinfektion kann eine Unterbrechung der Behandlung mit Azithromycin und die Einleitung adäquater Maßnahmen erforderlich machen.

Kreuzresistenz

Wegen einer bestehenden Kreuzresistenz mit Erythromycin-resistenten Gram-positiven Stämmen und den meisten Stämmen Methicillin-resistenter Staphylokokken sollte Azithromycin in diesen Fällen nicht angewendet werden. Es sollte die regionale Resistenzsituation gegenüber Azithromycin und anderen Antibiotika beachtet werden.

Nierenfunktionsstörung

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).

Langzeitanwendung

Es liegen keine Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitanwendung von Azithromycin bei den oben genannten Anwendungsgebieten vor. Bei schnell rezidivierenden Infektionen sollte eine Behandlung mit einem anderen Antibiotikum in Betracht gezogen werden.

Schwere Infektionen

Azithromycin ist nicht zur Behandlung von schweren Infektionen geeignet, bei denen schnell hohe Blutkonzentrationen des Antibiotikums erreicht werden müssen.

Pharyngitis/Tonsillitis

Azithromycin ist nicht das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Pharyngitis und Tonsillitis, die durch *Streptococcus pyogenes* verursacht sind. Bei diesen Erkrankungen sowie zur Prophylaxe des akuten rheumatischen Fiebers ist Penicillin das Mittel der Wahl.

Sinusitis

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

Akute Otitis media

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

Infizierte Brandwunden

Azithromycin ist nicht angezeigt für die Behandlung von infizierten Brandwunden.

Sexuell übertragene Krankheiten

Bei sexuell übertragenen Krankheiten ist eine Begleitinfektion mit *Treponema pallidum* auszuschließen.

Neurologische und psychiatrische Erkrankungen

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



Azithromycin HEXAL® Filmtabletten

Ergot-Alkaloide (Mutterkornalkaloide) und Azithromycin

Es wurde beobachtet, dass die gleichzeitige Anwendung von Ergot-Alkaloiden und Makrolid-Antibiotika die Entwicklung eines Ergotismus beschleunigt. Die Wechselwirkungen zwischen Ergot-Alkaloiden und Azithromycin wurden nicht untersucht. Allerdings ist es möglich, dass es zu einem Ergotismus kommt, sodass Azithromycin und Ergot-Alkaloid-Derivate nicht gleichzeitig verabreicht werden sollten (siehe Abschnitt 4.5).

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Azithromycin HEXAL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Antazida bzw. Magensäuresekretionshemmer

Mineralische Antazida sollten nicht zusammen mit Azithromycin gegeben werden, da in einer Studie die Serumspitzenkonzentrationen von Azithromycin um bis zu 24 % erniedrigt waren. Patienten sollten daher Azithromycin und Antazida nicht gleichzeitig einnehmen. Sie sollten nur in einem zeitlichen Abstand von 2 bis 3 Stunden eingenommen werden. Das Ausmaß der Resorption (Parameter: AUC) war jedoch nicht erniedrigt.

Cimetidin hatte keinen Einfluss auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Azithromycin-Resorption. Es kann daher gleichzeitig mit Azithromycin 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.

Ergot-Alkaloide (Mutterkornalkaloide)

Obwohl bisher keine entsprechenden Beobachtungen gemacht wurden, kann bei gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin mit Dihydroergotamin oder nichthydrierten Mutterkornalkaloiden eine gefäßverengende Wirkung mit Durchblutungsstörungen besonders an Fingern und Zehen nicht ausgeschlossen werden. Sicherheitshalber sollte deshalb auf eine gleichzeitige Gabe verzichtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Virustatika

Zu Wechselwirkungen mit antiviral wirksamen Arzneimitteln liegen keine ausreichenden Daten vor, um Dosisanpassungen empfehlen zu können. Folgende Substanzen wurden untersucht:

- **Zidovudin**

1000 mg als Einzeldosis und 1200 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. Durch die Verabreichung von Azithromycin erhöhten sich aber die Konzentrationen von phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch wirksamen Metaboliten, in peripheren mononuklearen Blutkörperchen. Die klinische Bedeutung dieses Ergebnisses ist unklar, könnte aber für den Patienten von Nutzen sein.

- **Didanosin (Dideoxyinosin)**

1200 mg/Tag Azithromycin schien bei 6 HIV-positiven Probanden im Vergleich zu Placebo die Steady-State-Pharmakokinetik von gleichzeitig verabreichtem Didanosin (400mg/Tag) nicht zu beeinflussen.

Rifabutin

Die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin und Rifabutin veränderte die mittleren Serumkonzentrationen beider Substanzen nicht signifikant. Eine Neutropenie wurde bei Personen beobachtet, die gleichzeitig Azithromycin und Rifabutin erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.8).

Digoxin und Colchicin (P-Glykoprotein-Substrat)

Es gibt Berichte, dass die gleichzeitige Gabe von Makrolid-Antibiotika, einschließlich Azithromycin, mit Substraten des P-Glycoproteins wie Digoxin und Colchicin zu erhöhten Plasmaspiegeln des P-Glycoprotein-Substrats führt. Wenn Azithromycin gleichzeitig mit P-Glycoprotein-Substraten wie Digoxin verabreicht wird, muss die Möglichkeit von erhöhten Digoxin-Spiegeln berücksichtigt werden. Eine klinische Überwachung und eventuell eine Überwachung der Digoxinspiegel im Serum während der Behandlung mit Azithromycin und nach Abbruch der Behandlung ist erforderlich.

Cytochrom-P450-System

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. Folgende Arzneimittel, die über Cytochrom P450 verstoffwechselt werden, haben in klinischen Studien keine signifikanten Wechselwirkungen mit Azithromycin gezeigt: Atorvastatin, Carbamazepin, Efavirenz, Fluconazol, Indinavir,

Methylprednisolon, Midazolam, Sildenafil, Triazolam, Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Es ist jedoch Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Substanzen mit Azithromycin.

Cisaprid

Cisaprid wird in der Leber durch das Enzym CYP 3A4 metabolisiert. Da Makrolide dieses Enzym hemmen, kann die gleichzeitige Anwendung von Cisaprid eine Verstärkung der QT-Verlängerung, Kammerarrhythmien sowie Torsade de pointes induzieren. Eine gleichzeitige Anwendung sollte daher nicht erfolgen.

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.

Theophyllin

Weder pharmakokinetische noch klinische Untersuchungen mit Azithromycin ergaben einen Hinweis auf Interaktionen mit Theophyllin. Da zwischen Theophyllin und einigen Makroliden Wechselwirkungen beschrieben wurden, sollte man auch bei gleichzeitiger Gabe von Azithromycin und Theophyllin-Derivaten auf typische Erscheinungen erhöhter Theophyllin-Spiegel achten.

Antikoagulanzen

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden ergab sich kein Hinweis auf eine Beeinflussung der gerinnungshemmenden Wirkung einer einmaligen 15-mg-Dosis von Warfarin durch Azithromycin. Es liegen jedoch Berichte über erhöhte Antikoagulation nach gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin und oralen Antikoagulanzen vom Coumarin-Typ vor. Obwohl ein Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen wurde, sollte über die Häufigkeit der Prothrombinzeit-Kontrollen nachgedacht 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.



Azithromycin HEXAL® Filmtabletten

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. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Azithromycin und Terfenadin ist Vorsicht geboten.

Andere Antibiotika

Auf eine mögliche Parallelresistenz zwischen Azithromycin und Makrolid-Antibiotika (wie z. B. Erythromycin) sowie Lincomycin und Clindamycin ist zu achten. Eine gleichzeitige Gabe von mehreren Präparaten aus dieser Substanzgruppe ist deshalb nicht empfehlenswert.

Substanzen, die das QT-Intervall verlängern

Azithromycin sollte nicht gemeinsam mit anderen Wirkstoffen angewendet werden, die das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4).

Nelfinavir

Bei gleichzeitiger Gabe von Azithromycin (1200 mg) und Nelfinavir (3-mal täglich 750 mg) im Steady-State kam es zu erhöhten Konzentrationen von Azithromycin. Es wurden jedoch keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen beobachtet, eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

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

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).

Schwangeren darf Azithromycin 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, soll Azithromycin HEXAL 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.

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

Nach bisherigen Erfahrungen hat Azithromycin im Allgemeinen keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. 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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Etwa 13 % der in klinischen Studien eingeschlossenen Patienten berichteten über unerwünschte Ereignisse, wobei Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes am häufigsten waren.

Siehe **Tabellen 1 und 2** auf den **Seiten 5 und 6**.

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 in Dosen oberhalb der empfohlenen Dosen beobachteten Nebenwirkungen entsprachen denen nach normalen Dosen.

Symptome

Die typischen Symptome einer Überdosierung mit Makrolid-Antibiotika sind ein reversibler Hörverlust, starke Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe.

Behandlung

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

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 bakterio-statische 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.



Azithromycin HEXAL® Filmtabletten

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die aufgrund der Erfahrungen in klinischen Studien und im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit Azithromycin stehen.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidose, Vaginitis, Pneumonie, Pilzinfektionen, bakterielle Infektionen, Pharyngitis, Gastroenteritis, Atemwegserkrankungen, Rhinitis, orale Candidose			pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Neutropenie, Leukopenie, Eosinophilie			Thrombozytopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktion			schwere (z. T. lebensbedrohliche) anaphylaktische Reaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie			
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität, Schlaflosigkeit	Agitation		Aggression, Angst, Delirium, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindel, Somnolenz, Geschmacksstörungen, Parästhesie			Synkopen, Krampfanfälle, Hypoästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Geruchs-/Geschmacksverlust, Parosmie, Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Sehstörungen			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ohrerkrankungen, Vertigo			Beeinträchtigungen des Hörvermögens einschließlich Taubheit und/oder Tinnitus (siehe Abschnitt 4.4)
Herzkrankungen			Palpitationen			Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4), Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.4), einschließlich ventrikulärer Tachykardien, verlängertes QT-Intervall im EKG (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen			Hitzewallungen			Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe, Epistaxis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit	Gastritis, Obstipation, Flatulenz, Dyspepsie, Dysphagie, aufgetriebener Bauch, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Ulzerationen der Mundschleimhaut, Hypersalivation, weiche Stühle			Verfärbung der Zunge, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberfunktionsstörungen, Gelbsucht, Cholestase		Hepatitis, Lebernekrose, Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4) das in seltenen Fällen zum Tode führte



Azithromycin HEXAL® Filmtabletten

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria, Dermatitis, trockene Haut, Hyperhidrosis	Photosensitivität, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)	Medikamentenausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) [§]	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Osteoarthritis, Myalgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen			Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie, Nierenschmerzen			interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Metrorrhagie, Hodenerkrankung			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Ödeme, Unwohlsein, Asthenie, Müdigkeit, Gesichtssödem, Brustschmerzen, Fieber, Schmerzen, periphere Ödeme			
Untersuchungen		erniedrigte Lymphozytenzahl, erhöhte Anzahl eosinophiler Granulozyten, verminderter Bicarbonatspiegel im Blut; erhöhte Anzahl basophiler Granulozyten, Monozyten und neutrophiler Granulozyten	erhöhte Blutwerte von Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Bilirubin, Harnstoff und Kreatinin, abnormer Kaliumwert im Blut, erhöhte Blutwerte von alkalischer Phosphatase, Chlorid, Glucose, erhöhte Thrombozytenzahl, verminderter Hämatokrit, erhöhter Bicarbonatspiegel, abnormer Natrium-Wert			
Verletzungen, Vergiftungen			posttherapeutische Komplikationen			

[§] Nebenwirkungshäufigkeit abgeschätzt mittels „Dreierregel“

Tabelle 2: Nebenwirkungen, die sich möglicherweise oder sehr wahrscheinlich aus der Prophylaxe oder Behandlung einer *Mycobacterium-avium*-Infektion ergeben. Die Daten stammen aus klinischen Studien bzw. Erhebungen nach Markteinführung. Diese Nebenwirkungen unterscheiden sich entweder in ihrer Art oder in ihrer Häufigkeit von den Nebenwirkungen, die für ein sofort freisetzendes Medikament bzw. ein Retardmedikament berichtet werden.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Parästhesie, Geschmacksstörungen	Hypoästhesie
Augenerkrankungen		Sehverschlechterung	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Taubheit	Hörstörungen, Tinnitus
Herzerkrankungen			Palpitationen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Abdominalschmerz, Übelkeit, Flatulenzen, abdominale Beschwerden, weicher Stuhl		
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Pruritus	Stevens-Johnson-Syndrom, Photosensitivität
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung	Asthenie, Unwohlsein



Azithromycin HEXAL® Filmtabletten

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
Staphylococcus spp. ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) ¹⁾	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptococcus pneumoniae ¹⁾	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Moraxella catarrhalis ¹⁾	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Neisseria gonorrhoeae 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: Februar 2018):

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

Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</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 haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> °
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

- ° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- § Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.
- * In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.
- ° Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften Resorption

Nach oraler Gabe werden die Plasmaspitzenpiegel nach 2 bis 3 Stunden erreicht, die terminale Halbwertszeit entspricht weitgehend der Eliminationshalbwertszeit aus den Geweben von 2 bis 4 Tagen. Bei älteren Patienten (> 65 Jahre) wurden nach 5-tägiger Therapie geringfügig höhere AUC-Werte gefunden als bei Personen unter 40 Jahren. Die klinische Bedeutung scheint so gering, dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist.

In tierexperimentellen Studien wurden hohe Azithromycin-Konzentrationen in Phagozyten beobachtet, wobei in experimentellen Untersuchungen während aktiver Phagozytose höhere Konzentrationen freigesetzt wurden als bei nicht stimulierten Phagozyten. Dies führte im Tiermodell zu hoher Azithromycin-Konzentration am Ort der Infektion.

Nicht-Linearität

Studiendaten lassen eine nicht lineare Pharmakokinetik von Azithromycin im therapeutischen Bereich vermuten.

Verteilung

Azithromycin erreicht im Gewebe bis zu 50-fach höhere Spiegel als im Plasma, ein deutlicher Hinweis auf eine hohe Gewebeaffinität. In Zielgeweben wie Lungen, Tonsillen und Prostata werden nach einer einzigen 500-mg-Dosis Konzentrationen über der MHK₉₀ der zu erwartenden Erreger erzielt.

Die Serumproteinbindung von Azithromycin ist konzentrationsabhängig mit Werten von 12 % bei 0,5 µg/ml und 52 % bei 0,05 µg Azithromycin/ml Serum. Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State (V_{VSS}) wurde mit 31,1 l/kg errechnet.

Elimination

Ungefähr 12 % einer i.v. verabreichten Dosis werden innerhalb von 3 Tagen unverändert ausgeschieden, der größte Teil während der ersten 24 Stunden. Sehr hohe Konzentrationen an unverändertem Azithromycin wurden in der Galle gefunden. Ebenso wurden 10 Metaboliten nachgewiesen, die durch N- und O-De-methylierung, Hydroxilierung der Desosamin- und Aglykon-Ringe und Spaltung des Cladinose-Konjugats erhalten werden. Entsprechende Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Metaboliten für die antimikrobielle Aktivität von Azithromycin bedeutungslos sind.

Bei niereninsuffizienten Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von 10–80 ml/min war die Pharmakokinetik nach einmaliger oraler Gabe von 1 g Azithromycin unverändert. Bei einer glomerulären Filtrationsrate < 10 ml/min ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede gegenüber nierengesunden Patienten in AUC₀₋₁₂₀ (8,8 Mikrogramm x h/ml vs. 11,7 Mikrogramm x 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).

Es gibt keine Anhaltspunkte für eine veränderte Serum-Pharmakokinetik von Azithromycin bei Patienten mit leichter (Class A) bis mäßiger (Class B) Leberfunktionsstörung verglichen mit Patienten mit normaler Leberfunktion. Bei diesen Patienten scheint die Azithromycin-Clearance im Harn leicht erhöht, dies eventuell, um die verminderte Ausscheidung über die Leber zu kompensieren.

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



Azithromycin HEXAL® Filmtabletten

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.

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

Kanzerogenitätsstudien mit Azithromycin wurden nicht durchgeführt, da nur eine kurzzeitige Anwendung vorgesehen ist und keine Hinweise auf mutagene oder kanzerogene Eigenschaften vorliegen.

In Tierexperimenten bezüglich einer Embryotoxizität wurden bei Mäusen und Ratten keine teratogenen Effekte beobachtet. Bei Ratten verursachten Dosen von 100 und 200 mg/kg KG/Tag leichte Verzögerungen der mütterlichen Körpergewichtszunahme und der fetalen Ossifikation. In der Peri- und Postnatalstudie ergaben sich bei Ratten leichte Retardierungen ab 50 mg/kg KG/Tag (Verzögerungen der physischen Entwicklung und des Reflexverhaltens).

In Neonatalstudien zeigten Ratten und Hunde keine höhere Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin als erwachsene Tiere der jeweiligen Spezies.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Natriumdodecylsulfat

Filmüberzug

Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Macrogol 4000
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Blisterpackungen aus Aluminium/Polyvinylchlorid

Azithromycin HEXAL 250 mg Filmtabletten
Packungen mit 6 Filmtabletten

Azithromycin HEXAL 500 mg Filmtabletten
Packungen mit 3 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Azithromycin HEXAL 250 mg
60500.00.00

Azithromycin HEXAL 500 mg
60500.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
28. Juli 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:
29. Mai 2012

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig