

Azithromycin Sandoz 500 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält Azithromycin-Monohydrat entsprechend 500 mg Azithromycin.

Sonstige Bestandteile:

Sojalecithin (siehe Abschnitt 4.4).

Für die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Weiß bis weißliche, längliche Filmtablette, überzogen, tiefe Bruchlinie auf einer Seite und Bruchlinie auf der anderen.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Azithromycin Sandoz kann für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet werden, wenn diese durch Azithromycin-empfindliche Mikroorganismen verursacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- ute bakterielle Sinusitis (entsprechend diagnostiziert),
- ute bakterielle Otitis media (entsprechend diagnostiziert),
- Pharyngitis, Tonsillitis,
- akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (entsprechend diagnostiziert),
- leichte bis mittelschwere, ambulant erworbene Pneumonie,
- Infektionen der Haut und Weichteilgewebe,
- unkomplizierte, durch Chlamydia-trachomatis verursachte Urethritis und Zervizitis.

Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung antibakteriell wirksamer Substanzen sind zu beachten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Azithromycin Sandoz ist als tägliche Einzeldosis einzunehmen. Die Tabletten können zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

Erwachsene

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

Bei allen anderen Anwendungsgebieten beträgt die Dosis 1500 mg, wobei an 3 Tagen hintereinander 500 mg pro Tag eingenommen werden. Alternativ kann dieselbe Gesamtdosis (1500 mg) auch über 5 Tage verteilt eingenommen werden, wobei am ersten Tag 500 mg und am zweiten bis fünften Tag jeweils 250 mg eingenommen werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kann derselbe Dosisbereich wie bei jüngeren Patienten verwendet werden.

Kinder

Azithromycin Sandoz Tabletten sind nur an Kinder mit einem Körpergewicht über 45 kg zu verabreichen, bei denen die normale Dosis wie bei Erwachsenen angewendet werden sollte. Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 45 kg können andere Darreichungsformen von Azithromycin, z.B. Suspensionen, angewendet werden.

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

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Die Anwendung von Azithromycin ist bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Azithromycin, Erythromycin, andere Makrolid- oder Ketolidantibiotika oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4 und 6.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei Erythromycin und anderen Makroliden wurde über seltene schwerwiegende allergische Reaktionen einschließlich Angioödem und Anaphylaxie (selten mit tödlichem Verlauf) berichtet. Einige dieser Reaktionen auf Azithromycin führten zu wiederholt auftretenden Symptomen und erforderten eine längere Beobachtungs- und Behandlungsdauer.

Azithromycin Sandoz enthält Sojalecithin, das eine Quelle für Sojaprotein sein kann. Das Arzneimittel sollte deshalb von Patienten mit einer Allergie gegen Soja oder Erdnüsse wegen der Gefahr von Überempfindlichkeitsreaktionen nicht eingenommen werden.

Da Azithromycin hauptsächlich über die Leber ausgeschieden wird, sollte Azithromycin nur mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit signifikanter Lebererkrankung angewendet werden. Es wurde von Fällen von schwerer Hepatitis bis hin zu lebensbedrohlichem Leberversagen im Zusammenhang mit Azithromycin berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Einige Patienten hatten möglicherweise bereits vorher vorhandene Lebererkrankungen oder nahmen andere hepatotoxische Arzneimittel ein. In Fällen in denen Anzeichen und Symptome einer Leberfunktionsstörung auftreten, wie eine schnell verlaufende Asthenie mit Gelbsucht, Dunkelfärbung des Urins, verstärkte Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie sollten sofort Leberfunktionsstests und Untersuchungen der Leber durchgeführt werden. Beim Auftreten von Leberfunktionsstörungen sollte die Einnahme von Azithromycin beendet werden.

Einige Patienten erhielten, zeigten bei gleichzeitiger Anwendung von einigen Makrolid-Antibiotika, eine beschleunigte Entwicklung von Ergotismus. Es liegen keine Daten zu möglichen Wechselwirkungen von Ergotamin-Derivaten und Azithromycin vor. Aufgrund der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus sollten Azithromycin und Ergot-Derivate nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Unter der Behandlung mit anderen Makroliden wurde eine Verlängerung der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls beobachtet, die ein Risiko für die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und einer Torsade de pointes darstellen. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine verlängerte kardiale Repolarisation kann ein ähnlicher Effekt mit Azithromycin nicht völlig ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb sollte Azithromycin in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei Patienten mit angeborener oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung,
- zusammen mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Cisaprid und Terfenadin,
- bei Patienten mit einer Elektrolytstörung, insbesondere mit Hypokaliämie und Hypomagnesiämie,
- bei Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie, Herzrhythmusstörungen oder schwerer Herzinsuffizienz.

Es wurde von Clostridium difficile assoziierter Diarrhoe (CDAD) im Zusammenhang mit nahezu allen antibakteriellen Wirkstoffen, inklusive Azithromycin, berichtet. Die Schwere reicht von leichter Diarrhoe bis hin zu fataler Kolitis. Die Behandlung mit antibakteriellen Wirkstoffen verändert die normale Darmflora und führt zu einem übermäßigen Wachstum von C. difficile.

Clostridium difficile produziert die Toxine A und B, welche zur Entwicklung von CDAD beitragen. Hypertoxin produzierende Stämme von C. difficile verursachen erhöhte Morbidität und Mortalität, da diese Infektionen sehr beständig gegenüber antimikrobiellen Therapien sein können und eine Kolektomie notwendig sein kann. CDAD muss bei allen Patienten mit Diarrhoe nach Antibiotika-Behandlung in Erwägung gezogen werden. Eine sorgfältige Beachtung der Krankengeschichte ist notwendig, da von einem Auftreten von CDAD auch nach über 2 Monaten nach Gabe des antimikrobiellen Wirkstoffes berichtet wurde. Im Fall von CDAD sind Antiperistaltika kontraindiziert.

Es wurde von einer Verschlechterung der Symptome einer Myasthenia gravis sowie der Entstehung eines Myasthenie-Syndroms bei Patienten, die eine Azithromycin-Therapie erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Sicherheit und Wirksamkeit für die Prävention oder Behandlung einer myasthenischen Krise bei Kindern wurde nicht untersucht.

Vor der Verordnungsung von Azithromycin ist Folgendes zu beachten:

Azithromycin Filmtabletten sind nicht zur Behandlung schwerer Infektionen geeignet, bei denen schnell eine hohe Blutkonzentration des Antibiotikums erreicht werden muss.

Azithromycin ist in Regionen mit einer Prävalenz resistenter Isolate von 10% oder höher nicht das Mittel der ersten Wahl zur empirischen Behandlung von Infektionen (siehe Abschnitt 5.1).

In Regionen mit hoher Inzidenz einer Erythromycin-A-Resistenz muss unbedingt die Entwicklung des Empfindlichkeitsspektrums gegen Azithromycin und andere Antibiotika beachtet werden.

Wie für andere Makrolide wurden für Azithromycin in einigen europäischen Ländern hohe Resistenzraten von Streptococcus pneumoniae (>30%) angegeben (siehe Abschnitt 5.1). Dies ist bei der Behandlung von durch Streptococcus pneumoniae verursachten Infektionen zu beachten.

Pharyngitis/Tonsillitis

Azithromycin ist nicht das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung einer durch Streptococcus pyogenes verursachten Pharyngitis und Tonsillitis. In diesem Fall und zur Prophylaxe von akutem rheumatischem Fieber 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 zur Behandlung einer akuten Otitis media.

Infektionen der Haut und der Weichteilgewebe

Der häufigste Auslöser 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 zur Behandlung infizierter Brandwunden angezeigt.

Sexuell übertragbare Krankheiten

Bei sexuell übertragbaren Krankheiten ist eine Begleitinfektion durch T. pallidum auszuschließen.

Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen

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

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

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR <10 ml/min) wurde eine Erhöhung der systemischen Exposition mit Azithromycin um 33% beobachtet (siehe Abschnitt 5.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Azithromycin

Antazida

In einer pharmakokinetischen Studie zur Auswirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Antazida und Azithromycin wurde kein Effekt auf die totale Bioverfügbarkeit festgestellt, obwohl die maximalen Serumspiegel von Azithromycin um ungefähr 25% niedriger waren. Azithromycin sollte mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einem Antazidum eingenommen werden.

Fluconazol

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin führte zu keiner Veränderung der Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 800 mg Fluconazol. Die Gesamtexposition und die Halbwertszeit von Azithromycin wurden durch die gleichzeitige Gabe von Fluconazol nicht verändert, es wurde jedoch eine klinisch nicht signifikante Abnahme der C_{max} (18%) von Azithromycin beobachtet.

Nelfinavir

Nach gleichzeitiger Gabe von Azithromycin (1200 mg) und Nelfinavir im Steady-State (750 mg dreimal täglich) kam es zu erhöhten Konzentrationen von Azithromycin. Es wurden jedoch keine klinisch signifikanten unerwünschten Wirkungen beobachtet, sodass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist.

Rifabutin

Die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin und Rifabutin hatte keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen der beiden Wirkstoffe.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Azithromycin und Rifabutin wurde bei Probanden eine Neutropenie beobachtet. Während das Auftreten einer Neutropenie bei Anwendung von Rifabutin bekannt ist, ist ein Kausalzusammenhang bei der Kombination mit Azithromycin nicht belegt (siehe Abschnitt 4.8).

Terfenadin

Pharmakokinetische Studien zeigten keinen Hinweis auf eine Wechselwirkung zwischen Azithromycin und Terfenadin. In seltenen Fällen konnte jedoch die Möglichkeit einer Wechselwirkung nicht ganz ausgeschlossen werden; es lag jedoch kein spezifischer Hinweis dafür vor, dass solch eine Wechselwirkung aufgetreten wäre.

Cimetidin

In einer pharmakokinetischen Studie zur Untersuchung der Auswirkung einer Einzeldosis von Cimetidin, das 2 Stunden vor Azithromycin verabreicht wurde, auf die Pharmakokinetik von Azithromycin, wurde keine Veränderung der Pharmakokinetik beobachtet.

Auswirkungen von Azithromycin auf andere Arzneimittel

Ergotaminderivate

Aufgrund der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus sollten Azithromycin und Ergot-Derivate nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin

Es ist bekannt, dass einige Makrolidantibiotika die Metabolisierung von Digoxin (im Darm) abschwächen. Bei gleichzeitig mit Azithromycin und Digoxin behandelten Patienten sollte an die Möglichkeit erhöhter Digoxin-Spiegel gedacht und die Digoxin-Spiegel überwacht werden.

Orale Antikoagulantien vom Cumarintyp

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie beeinflusste Azithromycin die antikoagulante Wirkung einer Einzeldosis von 15 mg Warfarin bei gesunden Probanden nicht. Nach Markteinführung wurde von einer verstärkten Antikoagulation bei gleichzeitiger Einnahme von Azithromycin und oralen Antikoagulantien vom Cumarintyp berichtet. Obwohl kein kausaler Zusammenhang festgestellt werden konnte, sollte in diesem Fall auf regelmäßige Kontrollen der Prothrombinzeit geachtet werden, wenn Azithromycin von Patienten eingenommen wird, die gleichzeitig orale Antikoagulantien vom Cumarintyp erhalten.

Ciclosporin

In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden, die eine tägliche orale Dosis von 500 mg Azithromycin für 3 Tage und anschließend eine einmalige orale Gabe von 10 mg/kg Ciclosporin erhielten, zeigte sich eine signifikante Erhöhung von C_{max} und AUC_{0-5} für Ciclosporin. Somit sollte die gleichzeitige Gabe dieser Arzneimittel nur mit Vorsicht durchgeführt werden. Ist eine gleichzeitige Gabe dieser Arzneimittel erforderlich, sollten die Ciclosporin-Spiegel überwacht und die Dosierung entsprechend angepasst werden.

Theophyllin

Pharmakokinetische Studien bei gesunden Probanden ließen keine Wechselwirkungen zwischen Azithromycin und Theophyllin bei gleichzeitiger Anwendung beider Substanzen erkennen. Da Wechselwirkungen zwischen anderen Makroliden und Theophyllin angegeben wurden, ist auf Anzeichen für erhöhte Theophyllin-Spiegel zu achten.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Die Verabreichung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (160 mg/800 mg) für 7 Tage zusammen mit Azithromycin 1200 mg am Tag 7 hatte keinen signifikanten Effekt auf die Maximalkonzentrationen, die Gesamtexposition oder die Urinausscheidung von Trimethoprim oder Sulfamethoxazol. Die Azithromycin-Serumkonzentrationen waren mit denen in anderen Studien vergleichbar.

Zidovudin

Die Einzelgabe von 1000 mg Azithromycin und die wiederholte Gabe von 600 mg oder 1200 mg Azithromycin hatten keinen Effekt auf die Plasmapharmakokinetik oder die renale Ausscheidung von Zidovudin oder dessen Glucuronidmetaboliten. Jedoch erhöhte die Verabreichung von Azithromycin in peripheren mononukleären Blutzellen die Konzentrationen von phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch aktiven Metaboliten. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist unklar, könnte aber für die Patienten günstig sein.

Azithromycin zeigt keine signifikante Wechselwirkung mit dem hepatischen Cytochrom P450. Es wird nicht angenommen, dass es den selben pharmakokinetischen Wechselwirkungen unterliegt wie Erythromycin und andere Makroide. Hepatische Cytochrom P450 Induktion oder Inaktivierung über der Cytochrom-Metaboliten-Komplex tritt bei Azithromycin nicht auf.

Astemizol, Alfentanil

Es liegen keine Daten zu Wechselwirkungen mit Astemizol oder Alfentanil vor. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Azithromycin ist Vorsicht geboten, da bei gleichzeitiger Anwendung des Makrolidantibiotikums Erythromycin eine Wirkungsverstärkung beschrieben wurde.

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).

Carbamazepin

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie bei gesunden Probanden wurde kein signifikanter Effekt auf die Plasmaspiegel von Carbamazepin oder seinem aktiven Metaboliten festgestellt.

Cisaprid

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

Cetirizin

Bei gesunden Probanden zeigte die gleichzeitige Gabe einer 5-Tages-Kur Azithromycin und 20 mg Cetirizin im Steady State keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen und keine signifikante Veränderung des QT-Intervalls.

Didanosin (Dideoxyinosin)

Die gleichzeitige Gabe von täglich 1200 mg Azithromycin und 400 mg Didanosin bei 6 HIV-positiven Probanden hatten anscheinend keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Didanosin im Vergleich zu Placebo.

Efavirenz

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 600 mg Azithromycin und 400 mg Efavirenz täglich über 7 Tage zeigte keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Indinavir

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Indinavir bei Gabe von dreimal täglich 800 mg für 5 Tage.

Methylprednisolon

In einer pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudie an gesunden Probanden hatte Azithromycin keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Methylprednisolon.

Midazolam

Bei gesunden Probanden verursachte die gleichzeitige Gabe von 500 mg Azithromycin pro Tag über 3 Tage keine klinisch signifikante Veränderung in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer Einzeldosis von 15 mg Midazolam.

Sildenafil

Bei normal gesunden männlichen Probanden, zeigte sich kein Hinweis auf eine Wirkung von Azithromycin (500 mg täglich für 3 Tage) auf die AUC und C_{max} von Sildenafil und dessen Hauptmetaboliten.

Triazolam

Bei 14 gesunden Probanden hatte die gleichzeitige Gabe von 500 mg Azithromycin am 1. Tag und 250 mg am 2. Tag mit 0,125 mg Triazolam am 2. Tag keine signifikante Wirkung auf eine der pharmakokinetischen Variablen von Triazolam im Vergleich zu einem Placebo.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und gut kontrollierten Studien für die Verwendung von Azithromycin Sandoz bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität haben eine Plazentagängigkeit gezeigt, aber es wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Sicherheit von Azithromycin wurde im Hinblick auf die Anwendung des Wirkstoffs während der Schwangerschaft nicht bestätigt. Deshalb sollte Azithromycin Sandoz während der Schwangerschaft nur wenn absolut notwendig angewendet werden.

Stillzeit

Azithromycin geht in die Muttermilch über. Da nicht bekannt ist, ob Azithromycin Nebenwirkungen beim gestillten Säugling haben kann, sollte das Stillen während einer Behandlung mit Azithromycin Sandoz unterbrochen werden. Unter anderem können beim gestillten Säugling Diarrhoe, Pilzinfektionen der Schleimhaut sowie eine Sensibilisierung auftreten. Es wird empfohlen, die Milch während der Behandlung und bis zu 2 Tage nach Behandlungsende abzupumpen und zu verwerfen. Danach kann wieder gestillt werden.

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

Es gibt keine Hinweise, dass Azithromycin Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

In der unten angeführten Tabelle sind die Nebenwirkungen aus der klinischen Erfahrung und nach Markteinführung nach den Systemorganklassen und Häufigkeiten aufgelistet. Nebenwirkungen, die durch Erfahrungen nach Markteinführung erkannt wurden, sind kursiv vermerkt.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird wie folgt definiert:

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 sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Die möglichen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Azithromycin basieren auf den Erfahrungen während der klinischen Studien und nach Markteinführung.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Candidiasis, orale Candidiasis, Vaginalinfektionen
	Nicht bekannt	Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Verringerung der Lymphozytenzahl, Erhöhung der Zahl an eosinophilen Granulozyten
	Gelegentlich	Leukopenie, Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Thrombozytopenie, hämolytische Anämie
	Gelegentlich	Angioödem, Hypersensibilität
	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie
	Gelegentlich	Nervosität
	Selten	Agitiertheit, Depersonalisierung
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Aggression, Angstgefühl
	Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien, Dysgeusie
	Gelegentlich	Hypoästhesie, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt	Synkope, Konvulsionen, psychomotorische Hyperaktivität, Störungen des Geruchs- und Geschmacksinns, Parosmie, Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
	Häufig	Sehstörungen
	Gelegentlich	Gehörlosigkeit
Augenerkrankungen	Häufig	Schwerhörigkeit, Tinnitus
	Gelegentlich	Vertigo
	Selten	Palpitationen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4), Arrhythmie (siehe Abschnitt 4.4) inklusive ventrikulärer Tachykardie, Elektrokardiogramm QT verlängert (siehe Abschnitt 4.4)
	Selten	Hypotonie
	Nicht bekannt	Diarrhoe, Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen
Herzkrankungen	Häufig	Erbrechen, Verdauungsstörungen
	Gelegentlich	Gastritis, Verstopfung
	Nicht bekannt	Pankreatitis, Zungenverfärbung
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hepatitis, Erhöhung von AST und ALT, Erhöhung des Bilirubins
	Selten	Abnormale Leberfunktion
	Nicht bekannt	Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)*, fulminante Hepatitis, hepatische Nekrose, cholestatischer Ikterus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Hautausschlag, Pruritus
	Gelegentlich	Steven-Johnson-Syndrom, Lichtempfindlichkeit, Urtikaria
	Nicht bekannt	Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Arthralgie
	Gelegentlich	Erhöhung des Blutharnstoffes
	Selten	Akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Erschöpfung
	Gelegentlich	Brustkorbschmerzen, Ödeme, Unwohlsein, Asthenie
	Nicht bekannt	Verringerte Bikarbonat Werte im Blut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Abnormale Blut-Kalium-Werte
	Gelegentlich	
	Selten	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	
	Gelegentlich	
	Selten	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	
	Gelegentlich	
	Selten	
Untersuchungen	Häufig	
	Gelegentlich	
	Selten	

* selten mit tödlichem Ausgang

4.9 Überdosierung

Die Nebenwirkungen nach höheren als den empfohlenen Dosen waren ähnlich wie bei normaler Dosierung. Bei einer Überdosierung sind eine allgemeine Behandlung der Symptome sowie supportive Maßnahmen angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Allgemeine Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibakterielle Wirkstoffe zur systemischen Anwendung, Makrolide, Azithromycin.

ATC-Code J01FA10.

Wirkungsmechanismus:

Azithromycin gehört zu den Azaliden, einer Unterklasse der Makrolidantibiotika. Durch Bindung an die 50S-Untereinheit der Ribosomen verhindert Azithromycin die Translokation von Peptidketten von einer Seite des Ribosoms auf die andere. Dadurch wird die RNA-abhängige Proteinsynthese empfindlicher Erreger blockiert.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik:

Der wichtigste PK/PD-Parameter für Azithromycin ist der Quotient AUC/MHK, der am besten mit der Wirksamkeit von Azithromycin korreliert.

Resistenzmechanismus:

Eine Resistenz gegen Azithromycin kann inhärent oder erworben sein. Es gibt drei Hauptmechanismen für eine bakterielle Resistenz: Veränderung der Zielstruktur, Veränderung des Antibiotikatransports und Modifizierung des Antibiotikums.

Eine vollständige Kreuzresistenz besteht zwischen Erythromycin, Azithromycin, anderen Makroliden und Lincosamiden für Streptococcus pneumoniae, beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A, Enterococcus faecalis und Staphylococcus aureus, einschließlich Methicillin-resistentem S. aureus (MRSA).

Breakpoints:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Pathogene	Empfindlich (mg/l)	Resistent (mg/l)
Staphylococcus spp.	≤1	>2
Streptococcus spp. (Gruppe A, B, C, G)	≤0,25	>0,5
Streptococcus pneumoniae	≤0,25	>0,5
Haemophilus influenzae	≤0,12	>4
Moraxella catarrhalis	≤0,5	>0,5
Neisseria gonorrhoeae	≤0,25	>0,5

Empfindlichkeit:

Die Prävalenz einer erworbenen Resistenz kann für einzelne Spezies geographisch und zeitlich variieren. Deshalb sind lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Nötigenfalls sollte der Rat von Experten eingeholt werden, wenn die lokale Prävalenz der Resistenz den Nutzen der Substanz zumindest bei einigen Infektionstypen fraglich erscheinen lässt.

Erreger, bei denen eine Resistenz problematisch sein könnte: Die Prävalenz einer Resistenz liegt in mindestens einem Land der Europäischen Union bei 10% oder darüber.

Empfindlichkeitstabelle:

Üblicherweise empfindliche Spezies	Gram-negative	Mikroorganismen
Aerobe		
Haemophilus		influenzae
Moraxella		catarrhalis*
Andere		Mikroorganismen
Chlamydia		pneumoniae
Chlamydia		trachomatis
Legionella pneumophila		
Mycobacterium avium		
Mycoplasma pneumonia*		
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem sein können		
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen		

Staphylococcus aureus–Methicillin-resistente	und	Erythromycin-resistente	Stämme agalactiae
Streptococcus pneumoniae–Penicillin-resistente			Stämme pyogenes*
Streptococcus			Mikroorganismen
Aerobe	Gram-negative		coli spp.
Escherichia			aeruginosa
Klebsiella			Mikroorganismen
Pseudomonas			
Andere			
Ureaplasma urealyticum			
Inhärent resistente Mikroorganismen			
Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen			
Bacteroides fragilis Gruppe			

* Die klinische Wirksamkeit ist durch empfindliche Isolate für die zugelassenen Anwendungsgebiete nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung beträgt die Bioverfügbarkeit von Azithromycin etwa 37%. Die Maximalkonzentrationen im Plasma werden nach 2 – 3 Stunden erreicht (C_{max} betrug nach einer oralen Einzeldosis von 500 mg etwa 0,4 mg/l).

Verteilung

In pharmakokinetischen Studien wurden im Gewebe deutlich höhere Azithromycin-Spiegel als im Plasma festgestellt (bis zum 50-fachen der im Plasma gemessenen Maximalkonzentration). Dies weist auf eine hohe Gewebefixierung des Wirkstoffs hin (Verteilungsvolumen im Steady-state etwa 31 l/kg). Die Konzentrationen in Zielgeweben wie Lunge, Tonsillen und Prostata liegen nach einer Einzeldosis von 500 mg über der MHK_{90} der möglichen Erreger.

In experimentellen In-vitro und In-vivo-Studien reichert sich Azithromycin in den Phagozyten an; die Freisetzung wird durch aktive Phagozytose stimuliert. In Tierstudien trug dieser Prozess offenbar zur Anreicherung von Azithromycin im Gewebe bei.

Die Proteinbindung von Azithromycin im Serum variiert je nach Serumkonzentration von 50% bei einer Konzentration von 0,05 mg/l bis 12% bei einer Konzentration von 0,5 mg/l.

Ausscheidung

Die terminale Plasma-Eliminationshalbwertszeit entspricht der Eliminationshalbwertszeit aus den Geweben von 2 bis 4 Tagen. Etwa 12% einer intravenösen Dosis werden innerhalb von 3 Tagen unverändert im Urin ausgeschieden, der größte Teil in den ersten 24 Stunden. Die Elimination erfolgt hauptsächlich über biliäre Ausscheidung von Azithromycin in überwiegend unveränderter Form.

Die identifizierten Metaboliten (durch N- und O-Demethylierung, Hydroxylierung der Desosamin und Aglycon-Ringe sowie durch Spaltung des Cladinose-Konjugats gebildet) sind mikrobiologisch inaktiv.

Nach 5-tägiger Behandlung wurden bei älteren Probanden (>65 Jahre) etwas höhere (29%) AUC-Werte festgestellt als bei jüngeren Probanden (<45 Jahre). Da diese Unterschiede jedoch nicht als klinisch relevant betrachtet werden, wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Nach einer oralen Einzeldosis von 1 g Azithromycin stiegen die mittlere C_{max} und AUC_{0-120} im Vergleich zu Nierengesunden (GFR >80 ml/min) bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 10-80 ml/min) um 5,1% bzw. 4,2% an. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz waren die mittlere C_{max} und AUC_{0-120} um 61% bzw. 33% höher als bei Nierengesunden.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion gibt es keine Hinweise auf eine deutliche Änderung der Serum-Pharmakokinetik von Azithromycin im Vergleich zu Lebergesunden. Bei diesen Patienten steigt die Urinausscheidung von Azithromycin offenbar an, möglicherweise um die geringere hepatische Clearance zu kompensieren.

Ältere Patienten

Bei älteren Männern war die Pharmakokinetik von Azithromycin ähnlich wie bei jungen Erwachsenen. Bei älteren Frauen wurden dagegen höhere Maximalkonzentrationen festgestellt (um 30 – 50% höher), ohne dass jedoch eine signifikante Kumulation auftrat.

Säuglinge, Kleinkinder, Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik nach Einnahme von Kapseln, Granulat oder Suspension wurde bei Kindern im Alter von 4 Monaten bis 15 Jahren untersucht. Bei einer Dosis von 10 mg/kg am 1. Tag, gefolgt von 5 mg/kg am 2. - 5. Tag, bei Kindern im Alter von 0,6-5 Jahren sowie nach 3-tägiger Gabe bei Kindern im Alter von 6-15 Jahren liegt die erreichte C_{max} mit 224 ug/l bzw. 383 ug/l geringfügig unter den Werten von Erwachsenen. Die bei den älteren Kindern gemessene Halbwertszeit von 36 Stunden lag in dem für Erwachsene erwarteten Bereich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien mit hohen Dosierungen verursachte Azithromycin bei Wirkstoffkonzentrationen, die 40-fach über den in der klinischen Praxis erwarteten liegen, eine reversible Phospholipidose, im Allgemeinen ohne erkennbare toxikologische Folgewirkungen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass dies für die normale Anwendung von Azithromycin beim Menschen von Bedeutung ist.

Kanzerogenes Potential:

Langzeitstudien an Tieren zur Beurteilung des kanzerogenen Potentials wurden nicht durchgeführt.

Mutagenes Potential:

Azithromycin zeigte in Standardlabortests kein mutagenes Potential.: Maus-Lymphom-Test, klastogener humaner Lymphozyten-Test und klastogener Maus-Knochenmark-Test.

Reproduktionstoxizität:

In Tierstudien zur Embryotoxizität bei Mäusen und Ratten wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Bei Ratten führte Azithromycin in Dosierungen von 100 und 200 mg/kg Körpergewicht/Tag zu leichten Verzögerungen der Ossifikation bei den Feten und der Gewichtszunahme bei den Muttertieren. In peri-/postnatalen Studien bei Ratten wurden nach Behandlung mit 50 mg/kg/Tag Azithromycin und mehr leichte Entwicklungsverzögerungen festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose, Vorverkleisterte Maisstärke, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat.

Filmüberzug: Polyvinylalkohol ; Titandioxid (E 171); Talkum; Sojalecithin; Xanthan-Gummi.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Bliester.

2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung: Sandoz, Kundl.

8. Zulassungsnummer: 1-26352

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung: 13. April 2006 / 25. Jänner 2010.

10. Stand der Information: Februar 2011.

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

PKZ: 3 ST (EKO: G) [10.25]