Azithromycin Hexal 250 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 250 mg Azithromycin (als Azithromycin-Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 7,2 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Azithromycin Hexal 250 mg-Filmtabletten

Weiße, längliche Filmtabletten mit einer Bruchrille auf beiden Seiten und dem Aufdruck „A 250“

Azithromycin Hexal 500 mg-Filmtabletten

Weiße, längliche Filmtabletten mit einer Bruchrille auf einer Seite und dem Aufdruck „A 500“

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Azithromycin ist zur Behandlung der folgenden Infektionen geeignet, wenn diese von Azithromycin empfindlichen Erregern verursacht wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- akute bakterielle Sinusitis (fachgerecht diagnostiziert)
- akute bakterielle Otitis Media (fachgerecht diagnostiziert)
- Pharyngitis/Tonsillitis
- akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (fachgerecht diagnostiziert)
- leichte bis mäßig schwere ambulant erworbene Pneumonie
- Haut- und Weichteilinfektionen
- unkomplizierte durch Chlamydia trachomatis verursachte Urethritis und Cervicitis

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Bei unkomplizierter, durch Chlamydia trachomatis verursachter Urethritis und Cervicitis beträgt die Dosierung 1.000 mg als orale Einmaldosis.

Bei allen anderen Anwendungsgebieten beträgt die Dosis 1.500 mg, wobei an 3 Tagen hintereinander 500 mg pro Tag eingenommen werden.

Ältere Patienten

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

Kinder

Azithromycin 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).

Ältere Patienten

Für ältere Patienten gelten dieselben Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene. Da ältere Patienten möglicherweise unter Herzrhythmusstörungen leiden, ist aufgrund des Risikos der Entstehung einer kardialen Arrhythmie und Torsades de Pointes besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Azithromycin Hexal-Filmtabletten sollen als tägliche Einzeldosis verabreicht werden. Azithromycin Hexal-Filmtabletten können zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Die Anwendung dieses Arzneimittels ist bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Azithromycin, Erythromycin, jegliche Makrolid- oder Ketolidantibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.4).

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.

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 eine schon davor existierende Lebererkrankung oder haben möglicherweise andere hepatotoxische Arzneimittel eingenommen.
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 Leberfunktionstests und Untersuchungen der Leber durchgeführt werden. Im Falle einer eintretenden Leberfunktionsstörung sollte die Behandlung mit Azithromycin beendet werden.
Patienten, die Ergot-Derivate erhielten, zeigten bei gleichzeitiger Anwendung von einigen Makrolid-Antibiotika eine beschleunigte Entwicklung von Ergotismus. Es liegen keine Daten zu möglichen Wechselwirkungen von Ergot-Derivaten und Azithromycin vor. Aufgrund der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus sollten Azithromycin und Ergot-Derivate nicht gleichzeitig angewendet werden.
Wie bei allen Antibiotika wird eine Überwachung hinsichtlich Anzeichen einer Superinfektion mit nicht-empfindlichen Organismen, einschließlich Pilzinfektionen, empfohlen.
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 Colitis. 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.
Bei schwer niereninsuffizienten Patienten (glomeruläre Filtrationsrate <10 ml/min) wurde eine Erhöhung der Azithromycin-Konzentrationen um 33% beobachtet (siehe Abschnitt 5.2).
Unter der Behandlung mit anderen Makroliden, einschließlich Azithromycin, wurde eine Verlängerung der kardialen Repolarisationsdauer und des QT-Intervalls beobachtet, die mit dem Risiko von Herzrhythmusstörungen und Torsades de pointes verbunden sind (siehe Abschnitt 4.8). Da die folgenden Fälle mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsades de Pointes) verbunden sind, die zum Herzstillstand führen können, sollte Azithromycin bei Patienten mit bestehender Prädisposition für Arrhythmien (vor allem Frauen und ältere Patienten) mit Vorsicht angewendet werden. Dies gilt für Patienten

- mit kongenitaler oder dokumentierter QT-Verlängerung
- die gleichzeitig andere Wirkstoffe erhalten, welche bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klassen IA (Chinidin und Procainamid) und Klasse III (Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Cisaprid und Terfenadin, Antipsychotika wie Pimozid, Antidepressiva wie Citalopram und Fluorchinolone wie Moxifloxacin und Levofloxacin
- mit Elektrolytstörungen, insbesondere bei Hypokaliämie und Hypomagnesiämie
- mit klinisch relevanter Bradykardie, Herzrhythmusstörungen oder schwerer Herzinsuffizienz

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).
Sicherheit und Wirksamkeit für die Prävention oder Behandlung einer Mycobakterium avium Komplex-Infektionen bei Kindern wurden nicht gezeigt.
Azithromycin Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharose-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antazida

In einer pharmakokinetischen Studie zur Untersuchung der Effekte einer gleichzeitigen Verabreichung von Antazida und Azithromycin wurde insgesamt kein Einfluss auf die Bioverfügbarkeit beobachtet, obwohl die maximalen Serumspiegel um ungefähr 25% niedriger waren. Bei Patienten, die sowohl Azithromycin als auch Antazida erhalten, sollten beide Arzneimittel nicht zeitgleich eingenommen werden.

Cetirizin

Bei gesunden Versuchspersonen ergab eine 5-tägige Behandlung mit Azithromycin in Kombination mit Cetirizin 20 mg im Steady-State weder pharmakokinetische Interaktionen noch signifikante Änderungen des QT-Intervalls.

Didanosin (Dideoxyinosin)

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

Digoxin (P-gp-Substrate)

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

Zidovudin

Die Einzelgabe von 1000 mg Azithromycin und die wiederholte Gabe von 1200 mg oder 600 mg Azithromycin hatten einen geringen Effekt auf die Plasmapharmakokinetik oder die renale Ausscheidung von Zidovudin oder dessen Glucuronidmetaboliten. Jedoch erhöhte die Verabreichung von Azithromycin die Konzentrationen von phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch aktiven Metaboliten, in peripheren mononukleären Blutzellen. 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 Makrolide. Hepatische Cytochrom P450 Induktion oder Inaktivierung über der Cytochrom-Metaboliten - Komplex tritt bei Azithromycin nicht auf.

Ergot (Mutterkorn)

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

Es wurden pharmakokinetische Studien zwischen Azithromycin und den folgenden Wirkstoffen, die signifikant über ytochrom P450 metabolisiert werden, durchgeführt:

Atorvastatin

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

Carbamazepin

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

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 Azithromycin-Pharmakokinetik beobachtet.

Orale Antikoagulanzien 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 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.

Efavirenz

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

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.

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 Gabe von 500 mg /Tag Azithromycin über 3 Tage keine klinisch

signifikante Veränderung in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer Einzeldosis von 15 mg Midazolam.

Nelfinavir

Die gleichzeitige Gabe von 1200 mg Azithromycin und Nelfinavir im Steady State (750 mg 3-mal täglich) resultierte in erhöhten Azithromycin-Konzentrationen.

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).

Sildenafil

Bei normal gesunden männlichen Probanden, zeigte sich kein Hinweis auf eine Wirkung von Azithromycin auf die AUC und C_{max} von Sildenafil und dessen Hauptmetaboliten.

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.

Theophyllin

Es liegen keine Hinweise auf eine klinisch signifikante Wechselwirkung vor, wenn Azithromycin und Theophyllin gesunden Freiwilligen gleichzeitig verabreicht wurden.

Triazolam

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

Trimethoprim/Sulfamethoxazol

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Azithromycin bei schwangeren Frauen. In Reproduktionsstudien an Tieren zeigte sich, dass Azithromycin die Plazenta passiert, es wurden allerdings keine teratogenen Effekte beobachtet. Die Sicherheit von Azithromycin im Hinblick auf eine Anwendung während der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen. Daher sollte Azithromycin während der Schwangeraschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.

Stillzeit

Es wurde berichtet, dass Azithromycin in die Muttermilch übergeht. Aber es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten klinischen Studien bei stillenden Frauen vor, welche die Pharmakokinetik der Azithromycin-Exkretion in die Muttermilch beschreiben.

Fertilität

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

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

Es liegen keine Hinweise vor, dass Azithromycin einen Einfluss auf die Fähigkeit eines Patienten hat, ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

In der unten angeführten Tabelle sind die Nebenwirkungen aus der klinischen Erfahrung und Beobachtungen nach Markteinführung nach den Systemorganklassen und Häufigkeiten aufgelistet.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird wie folgt definiert:

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)

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.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Candidose, vaginale Infektion, Pneumonie, Pilzinfektion, bakterielle Infektion, Pharyngitis, Gastroenteritis, Atemwegserkrankung, Rhinitis, orale Candidiasis
Nicht bekannt: Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems
Gelegentlich: Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie
Nicht bekannt: Thrombozytopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems
Gelegentlich: Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktion
Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Nervosität, Insomnie
Selten: Agitiertheit
Nicht bekannt: Aggression, Angst, Delirium, Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Schwindel, Schläfrigkeit, Geschmacksstörungen, Parästhesie
Nicht bekannt: Synkope, Krämpfe, Hypästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Anosmie, Ageusie, Parosmie, Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen
Gelegentlich: Sehstörungen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths
Gelegentlich: Hörstörungen, Vertigo
Nicht bekannt: Hörstörungen einschließlich Taubheit und/oder Tinnitus
Herzerkrankungen
Gelegentlich: Palpitationen
Nicht bekannt: Torsades de pointes (siehe Abschnitt 4.4), Arrhythmie (siehe Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikulärer Tachykardie, QT-Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: Hitzewallung
Nicht bekannt: Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Dyspnoe, Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Diarrhö
Häufig: Erbrechen, Abdominalschmerzen, Übelkeit
Gelegentlich: Verstopfung, Blähungen, Verdauungsstörungen, Gastritis, Dysphagie, Meteorismus, Mundtrockenheit, Sodbrennen, Geschwüre im Mund, vermehrte Speichelsekretion
Nicht bekannt: Pankreatitis, Zungenverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: abnormale Leberfunktion, choleastischer Ikterus
Nicht bekannt: Leberversagen (in seltenen Fällen mit tödlichem Verlauf) (siehe Abschnitt 4.4), fulminante Hepatitis, Lebernekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria, Dermatitis, trockene Haut, Hyperhidrose
Selten: Lichtempfindlichkeitsreaktionen
Nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Gelegentlich: Osteoarthritis, Myalgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen
Nicht bekannt: Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Dysurie, Nierenschmerzen
Nicht bekannt: akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Gelegentlich: Metrorrhagie, testikuläre Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Gelegentlich: Ödeme, Asthenie, Unwohlsein, Erschöpfung, Ödem im Gesicht, Brustschmerzen, Fieber, Schmerzen, periphere Ödeme
Untersuchungen
Häufig: Lymphozytenzahl verringert, Eosinophilenzahl erhöht, Bicarbonatwerte im Blut vermindert, Basophile erhöht, Monozyten erhöht, Neutrophile erhöht
Gelegentlich: Aspartat-Aminotransferase erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht,

Blutharnstoff erhöht, Blutbilirubinspiegel erhöht, Blutharnstoff erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Kalium im Blut anormal, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Chlorid erhöht, Glukose erhöht, Thrombozyten erhöht, Hämatokrit verringert, Bicarbonat erhöht, Natrium anormal

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen Gelegentlich:
Komplikationen nach Einnahme

Nebenwirkungen, die aufgrund von klinischen Studien und Post-Marketing Erfahrung vermutlich auf die Mycobacterium-Avium-Komplex Vorbeugung und Behandlung, zurückzuführen sind:
Diese Nebenwirkungen unterscheiden sich von jenen, die bei Rezepturen mit sofortiger oder verzögerter Wirkstofffreisetzung berichtet wurden, entweder in der Art oder in der Häufigkeit.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Anorexie

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Sensibilitätsstörung, Geschmacksstörung
Gelegentlich: Hypoaesthesie

Augenerkrankungen
Häufig: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths
Häufig: Taubheit
Gelegentlich: beeinträchtigtes Hören, Tinnitus

Herzerkrankungen
Gelegentlich: Palpitationen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Diarrhoe, Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, Bauchunwohlsein, weicher Stuhlgang

Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Hautausschlag, Pruritus
Gelegentlich: Stevens-Johnson Syndrom, Lichtempfindlichkeitsreaktionen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Arthralgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Müdigkeit
Gelegentlich: Asthenie, Unwohlsein

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung
Nebenwirkungen nach höheren als den empfohlenen Dosen waren ähnlich wie bei normaler Dosierung. Bei einer Überdosierung sollten eine allgemeine Behandlung der Symptome sowie Maßnahmen zur Unterstützung der Vitalfunktionen durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Allgemeine Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Makrolide; Azithromycin,
ATC-Code: J01FA10.

Wirkungsmechanismus:
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 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
Die Wirksamkeit von Azithromycin wird am besten durch das Verhältnis AUC/MHK beschrieben, wobei AUC die Fläche unter der Kurve beschreibt und MHK die mittlere Hemmkonzentration des Mikroorganismus darstellt.

Resistenzmechanismus:

Eine Resistenz gegen Azithromycin kann natürlich oder erworben sein. Es gibt drei Hauptmechanismen für eine Resistenz gegen Azithromycin:

- ***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 Zellstruktur:*** 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 (SB) kommt (sog. MLSB-Phänotyp).
- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

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

Grenzwerte

Entsprechend EUCAST (European Committee on Antimicrobial Suceptibility Testing) wurden die folgenden Grenzwerte für Azithromycin festgelegt (2009-06-01):

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

Empfindlichkeit:

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz kann je nach geografischer Lage und Zeitpunkt bei manchen Spezies variieren, und lokale Informationen über die Resistenz sind zu begrüßen, besonders bei der Behandlung von schweren Infektionen. Je nach Bedarf sollte der Rat von Experten eingeholt werden, wenn der Nutzen des Wirkstoffs auf Grund der lokalen Prävalenz zumindest bei manchen Arten von Infektionen ungewiss ist.

Pathogene bei denen Resistenz ein Problem sein kann: Die Prävalenz der Resistenz ist gleich oder größer als 10% in zumindest einem Land der Europäischen Union.

Empfindlichkeitstabelle

Üblicherweise empfindliche Spezies
Gram-negative Aerobier
Haemophilus influenzae*
Moraxella catarrhalis*
Neisseria gonorrhoeae
Andere Mikroorganismen
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycobacterium avium
Mycoplasma pneumonia*
Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz problematisch sein könnte
Gram-positive Aerobier
Staphylococcus aureus*
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae*
Streptococcus pyogenes*
Andere Mikroorganismen
Ureaplasma urealyticum
Inhärent resistente Mikroorganismen
Staphylococcus aureus - Methicillin-resistente und Erythromycin-resistente Stämme
Streptococcus pneumoniae - Penicillin-resistente Stämme
Escherichia coli
Pseudomonas aeruginosa
Klebsiella spp.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit nach der oralen Verabreichung liegt bei ca. 37%. Die maximale Konzentration im Plasma wird 2 – 3 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels erreicht.

Verteilung

Oral verabreichtes Azithromycin verteilt sich im ganzen Körper.

In Studien zur Pharmakokinetik wurde gezeigt, dass die Konzentration von Azithromycin im Gewebe deutlich höher (bis zu 50mal höher) als im Plasma ist, was darauf hindeutet, dass eine starke Bindung des Wirkstoffs an Gewebe besteht. Die Konzentrationen in infiziertem Gewebe wie Lunge, Tonsillen und Prostata liegen nach einer Einzeldosis von 500 mg über der MHK_{90} der möglichen Erreger.

Die Serumproteinbindung variiert je nach Exposition im Konzentrationsbereich zwischen 12% in 0,5 Mikrogramm/ml bis zu 52% in 0,05 Mikrogramm Azithromycin/ml Serum. Das errechnete mittlere Verteilungsvolumen bei Steady-State-Konzentrationen (VV_{ss}) beträgt 31,1 l/kg.

Ausscheidung

Die terminale Plasma-Eliminationshalbwertszeit reflektiert deutlich die Eliminationshalbwertszeit aus Geweben, die 2 bis 4 Tage beträgt.

Eine intravenös verabreichte Dosis Azithromycin wird innerhalb von drei Tagen zu ca. 12% unverändert im Harn ausgeschieden. Besonders hohe Konzentrationen von unverändertem Azithromycin wurden beim Menschen in der Galle gefunden. Dort wurden auch 10 Metaboliten entdeckt, die durch N- und O-Demethylierung, Hydroxylierung von Desosamin- und Aglykonringen und Abbau von Cladinosekonjugat gebildet werden. Ein Vergleich der Ergebnisse der Flüssigkeitschromatographie und mikrobiologischen Analysen hat gezeigt, dass die Metaboliten von Azithromycin nicht mikrobiologisch aktiv sind.

In Tierversuchen wurden hohe Konzentrationen von Azithromycin in Phagozyten gefunden. Es wurde auch nachgewiesen, dass während der aktiven Phagozytose höhere Konzentrationen von Azithromycin freigesetzt werden als dies bei inaktiven Phagozyten der Fall ist. Daher waren die in Tierversuchen in Entzündungsherden gemessenen Konzentrationen von Azithromycin hoch.

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. 35% höher als bei Nierengesunden.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion gibt es keine Hinweise auf eine deutliche Änderung der Serumpharmakokinetik 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 an Tag 1, gefolgt von 5 mg/kg an Tag 2 – 5, bei Kindern im Alter von 0,6 – 5 Jahren sowie nach 3-tägiger Gabe bei Kindern im Alter von 6 bis 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 Tierversuchen, bei denen die Dosierung das 40-fache der klinischen therapeutischen Dosis betrug, verursachte Azithromycin reversible Phospholipidose, doch in der Regel wurden keine echten toxikologischen Folgen in Verbindung damit gefunden. Die Bedeutung dieser Befunde für die normale Anwendung von Azithromycin beim Menschen ist unbekannt.

Kanzerogenes Potential:

Langzeitstudien mit Tieren zur Evaluierung des kanzerogenen Potentials wurden nicht durchgeführt, da das Arzneimittel nur für die kurzfristige Behandlung indiziert ist, und es gab keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung.

Mutagenes Potential:

Es gab keine Hinweise auf ein Potential für genetische und Chromosomenmutationen bei in-vivo- und in-vitro- Versuchsmodellen.

Reproduktionstoxizität:

In Tierversuchen zu embryotoxischen Wirkungen des Wirkstoffes wurde bei Mäusen und Ratten kein terato-

gener Effekt beobachtet. Bei Ratten führte Azithromycin in Dosierungen von 100 und 200 mg/kg Körpergewicht/Tag zu leichten Verzögerungen in der fetalen Knochenbildung und bei der Gewichtszunahme der Mutter. In peri- und postnatalen Studien an Ratten wurden leichte Verzögerungen der körperlichen Entwicklung und eine Verspätung der Reflexentwicklung nach Behandlung mit 50 mg Azithromycin/kg/Tag und darüber beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Carboxymethylstärke-Natrium
Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Natriumlaurylsulfat

Filmüberzug

Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Macrogol 4000
Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in Aluminium/Polyvinylchlorid-Blisterpackungen verpackt.

Azithromycin Hexal 250 mg-Filmtabletten

Die Originalpackungen enthalten 2, 3, 4, 6, 9, 12 und 24 Filmtabletten

Azithromycin Hexal 500 mg-Filmtabletten

Die Originalpackungen enthalten 2, 3, 4 und 6 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Hexal Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. Zulassungsnummer

1–25583

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

28. Oktober 2004 / 28. Mai 2008

10. Stand der Information

April 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.