ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zithromax® 500 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette zu 500 mg enthält 524,1 mg Azithromycindihydrat entsprechend 500 mg Azithromycin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 14,4 mg Lactose und Spuren an Natrium pro Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiße, kapselförmige Filmtabletten mit Bruchrille mit dem Aufdruck „PFIZER“ auf der einen Seite und „ZTM 500“ auf der anderen Seite
Die Bruchrille dient nicht zum Teilen der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zithromax® 500 mg – Filmtabletten ist angezeigt zur Behandlung von folgenden durch Azithromycin-empfindliche Mikroorganismen verursachten Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

Infektionen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich

Pharyngitis, Tonsillitis, Sinusitis, Otitis
(Penicillin ist üblicherweise das Arzneimittel der Wahl zur Behandlung einer *Streptococcus pyogenes* Pharyngitis und schließt eine Prophylaxe des rheumatischen Fiebers mit ein. Azithromycin ist im Allgemeinen gegen Streptokokken im Oropharynx wirksam, jedoch sind derzeit keine Untersuchungsresultate vorhanden, welche die Wirksamkeit von Azithromycin bei der Verhütung des rheumatischen Fiebers belegen.)

Infektionen der Atemwege

Bronchitis und Pneumonie, wenn eine orale Therapie aufgrund des klinischen Verlaufs angezeigt ist

Infektionen der Haut bzw. Weichteile

Infektionen des Genitaltraktes

verursacht durch Chlamydien oder Gonokokken (nicht multiresistente Stämme), wobei eine gleichzeitige Lues ausgeschlossen werden sollte

Offizielle Richtlinien für den sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

Zithromax® 500 mg - Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen bzw. Kindern und Jugendlichen über 45 kg.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die empfohlene Tagesdosis ist einmal täglich unzerkaut mit oder ohne Nahrung als Einzeldosis einzunehmen.

Anwendung bei Erwachsenen

Alle Indikationen mit Ausnahme von Infektionen des Genitaltraktes

3 Tage lang 500 mg einmal täglich

Infektionen des Genitaltraktes

Infektionen des Genitaltraktes bei Erwachsenen, verursacht durch Chlamydien: 1 g Azithromycin (= 2 Filmtabletten) als Einmaldosis

Kombinationstherapie mit Ceftriaxon:

Infektionen des Gentitaltraktes bei Erwachsenen, verursacht durch Gonokokken (sofern empfindlich): 1 g oder 2 g Azithromycin kombiniert mit Ceftriaxon in Übereinstimmung mit den lokalen Therapieleitlinien. Bei Patienten mit einer Penicillin- oder Cephalosporinallergie sind die lokalen Therapieleitlinien zu berücksichtigen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Kinder und Jugendliche über 45 kg erhalten die Erwachsenendosis. Für Kinder und Jugendliche unter 45 kg steht Zithromax 200 mg/5 ml - Trockensaft zur Verfügung.

Spezielle Dosierungshinweise

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 10 – 80 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer GFR von <10 ml/min (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion kann mit Vorsicht die gleiche Dosierung wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion angewendet werden.
Da Azithromycin primär über die Leber ausgeschieden wird, ist die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da ältere Patienten möglicherweise an proarrhythmischen Störungen leiden, ist wegen des Risikos für die Entwicklung von kardialen Arrhythmien und Torsade de pointes besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Anwendung

Im Allgemeinen beträgt die Dauer der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wie bei Erwachsenen 3 Tage.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels, sowie gegen Erythromycin, Makrolid- und Ketolid-Antibiotika

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Wie bei Erythromycin und anderen Makrolidantibiotika wurden in seltenen Fällen schwere allergische Reaktionen, einschließlich Angioödem und Anaphylaxie (in seltenen Fällen letal), sowie Hautreaktionen, einschließlich akuter generalisierter exanthemischer Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN; in vereinzelten Fällen letal) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet. In einigen Fällen traten die Symptome dieser Reaktionen bei Azithromycin wiederholt auf und erforderten eine längerfristige Überwachung bzw. Behandlung.

Wenn eine allergische Reaktion auftritt, sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Ärzte sollten sich dessen bewusst sein, dass es zu einem Wiederauftreten der allergischen Symptome kommen kann, wenn die symptomatische Behandlung beendet wird.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit für die Prophylaxe oder die Behandlung von Mycobacterium Avium Complex in Kindern wurde nicht nachgewiesen.

Hepatotoxizität

Da Azithromycin primär über die Leber metabolisiert und ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten. Es wurde über eine Beeinträchtigung der Leberfunktion, Hepatitis, cholestatische Gelbsucht, hepatische Nekrose und Leberversagen, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten hatten möglicherweise eine vorbestehende Lebererkrankung oder eine Behandlung mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln.

Wenn Symptome einer Leberfunktionsstörung, wie rasch fortschreitende Schwäche mit Gelbsucht, Dunkelfärbung des Harns, Blutungsneigung oder hepatische Enzephalopathie auftreten, sollten unverzüglich Leberfunktionstests/-untersuchungen durchgeführt werden. Die Behandlung mit Azithromycin sollte beim Auftreten einer Leberfunktionsstörung abgesetzt werden.

Infantile hypertrophe Pylorusstenose (IHPS):

Nach Verabreichung von Azithromycin an Neugeborene (Behandlung bis 42 Tage nach der Geburt) wurde über Fälle von infantiler hypertropher Pylorusstenose (IHPS) berichtet.
Eltern und Betreuungspersonen müssen angewiesen werden, den Arzt zu informieren, falls Erbrechen oder Irritationen beim Füttern auftreten.

Ergot-Derivate

Wenn Patienten gleichzeitig Ergotamin oder Ergot-Derivate und bestimmte Makrolidantibiotika einnehmen, kann es zu Ergotismus kommen. Untersuchungen über eine mögliche Interaktion zwischen Ergot-Derivaten und Azithromycin fehlen. Wegen der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus soll Azithromycin jedoch nicht zusammen mit Ergot-Derivaten verabreicht werden.

Resistenz

Wie bei jeder antibiotischen Behandlung ist eine Überwachung der Patienten hinsichtlich der Symptome einer Superinfektion mit resistenten Keimen und/oder Pilzen zu empfehlen. Bei Resistenzentwicklung oder Keimselektion ist das Antibiotikum zu wechseln.

Auf eine bestehende Kreuzresistenz mit Erythromycin-resistenten grampositiven Stämmen und den meisten Stämmen Methicillin-resistenter Staphylokokken ist zu achten. Außerdem existieren Kreuzresistenzen zu Lincosamiden (einschließlich Clindamycin) und zu Gruppe-B-Streptogramminen (wie zum Beispiel die Quinupristin-Komponente von Quinupristin/Dalfopristin).

Clostridioides difficile-assoziierte Durchfälle

Clostridioides difficile-assoziierte Durchfälle (CDAD) werden bei nahezu jeder Antibiotikatherapie, einschließlich Azithromycin, berichtet und deren Schweregrad kann von einer leichten Diarrhoe bis zu einer lebensbedrohlichen Colitis reichen. Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora und kann zu einem Überwuchern durch *Clostridioides difficile* führen.

Clostridioides difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung von CDAD beitragen. Hypertoxin-produzierende Stämme von *Clostridioides difficile* führen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität, da solche Infektionen möglicherweise nicht auf eine Antibiotikatherapie ansprechen und eine Kolektomie erfordern können. CDAD muss bei allen Patienten, die nach einer Antibiotikatherapie an Durchfall leiden, in Betracht gezogen werden. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da das Auftreten von CDAD bis zu zwei Monate nach der Verabreichung von Antibiotika berichtet wurde.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist das Präparat sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie (z. B. mit Vancomycin oral) einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer GFR von unter 10 ml/min erhöhte sich die systemische Exposition gegenüber Azithromycin um 33%; daher ist in diesen Fällen bei der Verordnung von Azithromycin Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Verlängerung des QT-Intervalls

Eine Verlängerung der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls, die mit dem Risiko für kardiale Arrhythmien und Torsade de Pointes verbunden ist, wurde unter der Behandlung mit Makroliden, einschließlich Azithromycin, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die unten angeführten Umstände führen möglicherweise zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de pointes, die tödlich verlaufen könnten. Daher muss Azithromycin bei Patienten mit vorbestehenden proarrhythmischen Störungen (insbesondere bei Frauen und älteren Patienten) mit besonderer Vorsicht angewendet werden, wie z. B. bei Patienten

- mit kongenitaler oder nachgewiesener QT-Verlängerung
- unter einer Behandlung mit anderen Wirkstoffen, die eine QT-verlängernde Wirkung haben, wie Antiarrhythmika der Klassen IA (Chinidin und Procainamid) und III (Dofetilid, Amiodaron und Solatol), Cisaprid und Terfenadin, Antipsychotika wie Pimozid, Antidepressiva wie Citalopram und Fluorchinolonen wie Moxifloxacin und Levofloxacin
- mit Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie und Hypomagnesiämie
- mit klinisch relevanter Bradykardie, Herzarrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz
- Ältere Patienten: Ältere Patienten sind möglicherweise empfindlicher gegenüber Arzneimittel-assoziierten Effekten auf das QT-Intervall.

Myasthenie

Eine Verschlechterung der Symptome einer Myasthenia gravis und das erstmalige Auftreten eines Myasthenie-Syndroms wurden bei Patienten unter einer Azithromycin-Therapie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Untersuchungen

Besteht bei Behandlung einer venerischen Erkrankung gleichzeitig Luesverdacht, sind geeignete diagnostische Maßnahmen (inkl. Dunkelfelduntersuchungen) zu ergreifen. Monatliche serologische Untersuchungen sollten über mindestens 4 Monate durchgeführt werden.

Sonstige Bestandteile

Zithromax 500 mg - Filmtabletten enthalten Lactose und sollten Patienten mit dem seltenen, erblichen Krankheitsbild der Galaktose-Intoleranz, einem völligem Lapp Lactase-Mangel oder einer Glucose-/ Galaktosemalabsorption nicht verabreicht werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette. Das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antacida: Eine Untersuchung zur Wirkung eines gleichzeitig verabreichten Antacidums auf die Pharmakokinetik von Azithromycin ergab keine Veränderung der Gesamtbioverfügbarkeit, obwohl die Serumspitzenkonzentrationen von Azithromycin um etwa 24 % reduziert waren. Antacida und Azithromycin sollten nicht zur gleichen Zeit angewendet werden (2 - 3 Stunden Zeitabstand).

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

Didanosin (Didesoxyinosin): Im Vergleich zu Placebo hatte die gleichzeitige Anwendung von 1 200 mg Azithromycin täglich und 400 mg Didanosin täglich bei 6 HIV-positiven Patienten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Didanosin im Steady-State.

Digoxin und Colchicin (P-Glykoprotein-Substrate): Bei gleichzeitiger Behandlung mit Makrolidantibiotika, einschließlich Azithromycin, und P-Glykoprotein-Substraten wie Digoxin und Colchicin wurde über erhöhte Serumspiegel des P-Glykoproteinsubstrats berichtet. Wenn Azithromycin und P-Glykoprotein-Substrate wie Digoxin gleichzeitig verabreicht werden, sollte die Möglichkeit erhöhter Serumkonzentrationen des Substrats berücksichtigt werden. Es ist notwendig, während und nach Absetzen der Behandlung mit Azithromycin klinische Kontrollen durchzuführen und möglicherweise Serum-Digoxin-Spiegel zu erheben.

Ergot-Derivate: Theoretisch besteht die Möglichkeit einer Interaktion zwischen Azithromycin und Ergot-Derivaten (siehe Abschnitt 4.4).

Zidovudin: Die Plasma-Pharmakokinetik und Exkretion über den Urin von Zidovudin bzw. seinem glucuronidierten Metaboliten wurden durch Azithromycin in Einzeldosen von 1 000 mg und Mehrfachdosen von 1 200 mg bzw. 600 mg kaum beeinflusst. Die Gabe von Azithromycin erhöhte aber die Konzentration von phosphoryliertem Zidovudin (dem klinisch aktiven Metaboliten) in peripheren mononuklearen Blutzellen. Die klinische Bedeutung dieser Tatsache ist unklar, sie könnte aber von Nutzen für den Patienten sein.

Interaktionen im Zusammenhang mit Cytochrom P-450: Azithromycin hat keinen signifikanten Einfluss auf das hepatische Cytochrom P-450 System. Daher werden pharmakokinetische Interaktionen, wie sie

bei Erythromycin und anderen Makroliden beobachtet wurden, für Azithromycin nicht erwartet. Azithromycin führt zu keiner Induktion oder Inaktivierung des hepatischen Cytochrom P-450-Systems durch den Cytochrom-Metabolitenkomplex.
Es wurden pharmakokinetische Studien mit Zithromax und den unten angeführten Arzneimitteln, die bekanntlich vorwiegend über Cytochrom P-450 metabolisiert werden, durchgeführt.

Atorvastatin: Die gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin (10 mg täglich) und Azithromycin (500 mg täglich) hatte keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin (basierend auf einer Analyse der HMG-CoA-Reductase-Hemmung). Allerdings wurde bei Patienten, die Azithromycin zusammen mit Statinen erhielten, nach der Markteinführung über Fälle von Rhabdomyolyse berichtet.

Carbamazepin: In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Versuchspersonen wurden die Serumspiegel von Carbamazepin und seinem aktiven Metaboliten bei gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin nicht signifikant beeinflusst.

Cimetidin: In einer pharmakokinetischen Studie, in der die Wirkung von Cimetidin als Einzeldosis, eingenommen zwei Stunden vor Azithromycin, auf die Pharmakokinetik von Azithromycin untersucht wurde, konnten keine Veränderungen der Pharmakokinetik von Azithromycin festgestellt werden.

Orale Cumarin-Antikoagulanzien: In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie ergab sich bei gesunden Versuchspersonen kein Hinweis auf eine Beeinflussung der gerinnungshemmenden Wirkung einer einmaligen 15-mg-Dosis von Warfarin durch Azithromycin. Es liegen aber seit der Markteinführung Berichte über verstärkte Antikoagulation nach der gleichzeitigen Anwendung von Azithromycin und oralen Cumarin-Antikoagulanzien vor. Obwohl ein Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen wurde, sollte die Prothrombinzeit bei Patienten unter einer Behandlung mit Cumarin-Antikoagulanzien verstärkt kontrolliert werden, wenn gleichzeitig Azithromycin verabreicht wird.

Ciclosporin: In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Versuchspersonen, die 500 mg orales Azithromycin täglich über 3 Tage erhielten und denen anschließend eine orale Einzeldosis von 10 mg/kg KG Ciclosporin verabreicht wurde, waren die C_{max} und AUC_{0-5} von Ciclosporin signifikant erhöht. Daher ist bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel Vorsicht geboten. Falls die gleichzeitige Anwendung indiziert ist, sollten die Ciclosporinspiegel kontrolliert und gegebenenfalls die Dosis angepasst werden.

Efavirenz: Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 600 mg Azithromycin und 400 mg Efavirenz täglich über 7 Tage führte zu keinen klinisch signifikanten pharmakokinetischen Interaktionen.

Fluconazol: Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 1 200 mg Azithromycin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 800 mg Fluconazol. Die Gesamtexposition und die Halbwertzeit von Azithromycin blieben unverändert, es wurde jedoch eine klinisch nicht relevante Verringerung der C_{max} (18%) von Azithromycin festgestellt.

Indinavir: Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 1 200 mg Azithromycin hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Indinavir 800 mg dreimal täglich für 5 Tage.

Methylprednisolon: In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Versuchspersonen hatte Azithromycin keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Methylprednisolon.

Midazolam: Bei gesunden Versuchspersonen hatte eine dreitägige Behandlung mit Azithromycin 500 mg täglich keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer gleichzeitig verabreichten Einzeldosis von 15 mg Midazolam.

Nelfinavir: Nach gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin (1 200 mg) und Nelfinavir (750 mg dreimal täglich bis zum Steady-State) 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 Anwendung von Azithromycin und Rifabutin hatte keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen der beiden Substanzen.
Unter gleichzeitiger Behandlung mit Azithromycin und Rifabutin wurde Neutropenie beobachtet. Neutropenie wurde mit der Anwendung von Rifabutin in Zusammenhang gebracht, ein kausaler Zusammenhang mit der Kombinationsbehandlung konnte aber nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Sildenafil: Bei gesunden männlichen Versuchspersonen gab es keine Hinweise auf einen Einfluss von Azithromycin (500 mg täglich für 3 Tage) auf die AUC und die C_{max} von Sildenafil und seinem Hauptmetaboliten.

Terfenadin: In pharmakokinetischen Studien ergaben sich keine Hinweise auf Interaktionen zwischen Azithromycin und Terfenadin. Selten wurde über Fälle berichtet, bei denen die Möglichkeit einer Wechselwirkung nicht ganz ausgeschlossen werden konnte, einen Beweis dafür gab es jedoch nicht.

Theophyllin: Bei gesunden Versuchspersonen, die gleichzeitig Azithromycin und Theophyllin erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf klinisch signifikante pharmakokinetische Interaktionen.

Triazolam: Bei 14 gesunden Versuchspersonen hatte die gleichzeitige Verabreichung von 500 mg Azithromycin am 1. Tag bzw. 250 mg am 2. Tag und Triazolam 0,125 mg am 2. Tag im Vergleich zu Placebo und Triazolam keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Triazolam.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Co-trimoxazol): Die gleichzeitige Anwendung von 1 200 mg Azithromycin am 7. Tag einer 7-tägigen Behandlung mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (160 mg/800 mg) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Maximalkonzentration, die Gesamtexposition und die Harnausscheidung von Trimethoprim und Sulfamethoxazol. Die Serumkonzentrationen von Azithromycin waren dabei ähnlich wie in anderen Untersuchungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Reproduktionsstudien an Tieren zeigten, dass Azithromycin in die Placenta übergeht, es wurden jedoch keine teratogenen Effekte beobachtet.
Es existiert eine große Menge an Daten aus Beobachtungsstudien, die in mehreren Ländern zur Exposition gegenüber Azithromycin während der Schwangerschaft durchgeführt wurden und welche die Anwendung von Azithromycin mit keinem Antibiotika-Einsatz oder der Anwendung eines anderen Antibiotikums im gleichen Zeitraum vergleichen. Während die meisten Studien keinen Zusammenhang mit nachteiligen fetalen Effekten wie schweren angeborenen Fehlbildungen oder kardiovaskulären Fehlbildungen nahelegen, gibt es begrenzte epidemiologische Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten nach Azithromycin-Exposition in der Frühschwangerschaft.
Azithromycin soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies klinisch erforderlich ist und der erwartete Nutzen der Behandlung alle gering erhöhten Risiken, die möglicherweise bestehen, überwiegt.

Stillzeit

Limitierte Daten aus der veröffentlichten Literatur zeigen, dass Azithromycin in der Muttermilch vorhanden ist, wobei die geschätzte höchste Mediandosis 0,1 bis 0,7 mg/kg/Tag beträgt. Schwerwiegende nachteilige Wirkungen von Azithromycin auf die gestillten Säuglinge wurden nicht beobachtet.

Unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und des Therapienutzens für die Mutter muss entschieden werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Azithromycin verzichtet werden soll.

Fertilität

In Fertilitätsstudien an Ratten war die Trächtigkeitsrate nach Verabreichung von Azithromycin reduziert. Die Bedeutung dieses Befundes für den Menschen ist nicht bekannt.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Azithromycin einen direkten Effekt auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen von Patienten hat. Zithromax kann aber wegen der möglichen Nebenwirkungen die Aufmerksamkeit beeinträchtigen. Deshalb ist bei Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Die aufgelisteten Nebenwirkungen wurden aufgrund von klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung ermittelt und sind in der Tabelle nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Zur Klassifizierung der Häufigkeit werden die folgenden Kategorien angewendet: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Bei folgenden Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung besteht möglicherweise oder wahrscheinlich ein Zusammenhang mit Azithromycin:

	Sehr häufig (≥ 1/10)	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**	**Nicht bekannt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidamykosen Vaginitis Vaginale Infektion Pneumonie Pilzinfektion Bakterielle Infektion Pharyngitis Gastroenteritis Atemwegs-erkrankung Rhinitis Mundsoor		Pseudo-membranöse Colitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems			Leukopenie Neutropenie Eosinophilie		Thrombo-zytopenie Hämolytische Anämie

	Sehr häufig (≥ 1/10)	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Immun-systems			Angioödem Überempfind-lichkeit		Anaphylaktische Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen			Anorexie		
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität Schlaflosigkeit	Agitation	Aggressives Verhalten Angstgefühle Delirium Halluzinationen
Erkrankungen des Nerven-systems		Kopf-schmerzen	Benommenheit Schläfrigkeit Geschmacks-störungen Parästhesien		Synkopen Konvulsionen Hypästhesie Psycho-motorische Hyperaktivität Geruchsverlust Geschmacks-verlust Geruchs-störungen Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
Augener-krankungen			Sehstörungen		
Erkrankun-gen des Ohrs und des Labyrinths			Ohrenerkrankung Schwindel		Hörstörungen einschließlich Hörverlust und/oder Tinnitus

	Sehr häufig (≥ 1/10)	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**	**Nicht bekannt**
Herzerkrankungen			Herzklopfen		Torsades de pointes (siehe Abschnitt 4.4) Arrhythmie (siehe Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikulärer Tachykardie QT-Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen			Hitzewallungen		Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe Nasenbluten		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Diarrhoe	Erbrechen Bauchschmerzen Übelkeit	Obstipation Flatulenz Dyspepsie Gastritis Dysphagie Aufgetriebener Bauch Mundtrockenheit Aufstoßen Mundgeschwür Übermäßiger Speichelfluss		Pankreatitis Zungenverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis	Leberfunktionsstörung Cholestatischer Ikterus	Leberversagen (in seltenen Fällen mit tödlichem Ausgang; siehe Abschnitt 4.4) Fulminante Hepatitis Hepatische Nekrose

	Sehr häufig (≥ 1/10)	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes			Hautrötung Hautausschlag Pruritus Urtikaria Dermatitis Hauttrockenheit Hyperhidrose	akute generalisierte exanthemische Pustulose (AGEP) Photo-sensitivitäts-reaktion Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und syste--mischen Symptomen (DRESS)	Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) Toxische epidermale Nekrolyse (TEN) Erythema multiforme
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochener-krankungen			Osteoarthritis Myalgie Rückenschmerzen Nackenschmerzen		Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie Nierenschmerzen		Akutes Nieren-versagen Interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse			Metrorrhagie Hodenerkrankung		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort			Ödeme Asthenie Unwohlsein Erschöpfung Gesichtsödeme Schmerzen im Brustkorb Fieber Schmerzen Periphere Ödeme		

	Sehr häufig (≥ 1/10)	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**	**Nicht bekannt**
Untersuchungen		Abnahme der Lymphozyten Anstieg der Eosinophilen Abnahme der Bicarbonatspiegel im Blut Anstieg der Basophilen, Monozyten und Neutrophilen	Anstieg von Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase Anstieg von Bilirubin, Harnstoff und Kreatinin im Blut Abnormer Kaliumspiegel Anstieg der alkalischen Phosphatase Anstieg von Chlorid, Glukose und Thrombozyten Abnahme von Hämatokrit Anstieg der Bicarbonatspiegel Abnormer Natriumspiegel		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Komplikationen nach Eingriffen		

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

Das Nebenwirkungsprofil bei Einnahme höherer als der empfohlenen Dosierungen entsprach dem, das bei normalen Dosierungen beobachtet wurde. Bei Überdosierungen sind allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibakterielle Wirkstoffe für die systemische Anwendung; Makrolide, Lincosamide und Streptogramine; Makrolide
ATC-Code: J01F A10

Azithromycin ist ein halbsynthetisches Azalid-Derivat mit einem 15-gliedrigen Lactonring aus der Gruppe der Makrolid-Antibiotika.

Wirkmechanismus

Azithromycin bindet an die 23S-rRNA der 50-S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Es blockiert die Proteinsynthese durch Hemmung des Transpeptidierungs-/Translokationsschritts der Proteinsynthese und durch Hemmung des Zusammenbaus der 50-S-Untereinheit des Ribosoms. Hieraus resultiert eine hauptsächlich bakteriostatische Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus AUC (Area under the curve, Fläche unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

Resistenzmechanismus

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), Lincosamiden (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.

Methodik zur Bestimmung der In-vitro-Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber Azithromycin

Der Empfindlichkeitstest sollte unter Verwendung der Standardlabormethoden, wie etwa vom Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) beschrieben, durchgeführt werden. Dazu gehören Dilutionsmethoden (MHK-Bestimmung) und Empfindlichkeitstests unter Verwendung von Platten. Sowohl das CLSI als auch das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) liefern Interpretationskriterien für diese Methoden.

Basierend auf einer Reihe von Studien wird empfohlen, die In-vitro-Aktivität von Azithromycin in Umgebungsluft zu testen, um einen physiologischen pH des Nährmediums zu gewährleisten. Erhöhte CO_2-Spannungen, wie sie oft für Streptokokken und Anaerobier und gelegentlich für andere Spezies verwendet werden, führen zu einer Senkung des pH des Nährmediums. Dies hat eine nachteiligere Auswirkung auf die feststellbare Wirksamkeit von Azithromycin als auf die anderer Makrolide.

Das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) hat Empfindlichkeits-Breakpoints für Azithromycin basierend auf der MHK-Bestimmung festgelegt. Die Empfindlichkeits-kriterien gemäß EUCAST sind in der folgenden Tabelle angeführt.

Empfindlichkeits-Breakpoints für Azithromycin gemäß EUCAST		
	MHK (mg/l)	
Erreger	**empfindlich**	**resistent**
Staphylococcus spp.	≤ 2	> 2
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,25	> 0,25
ß-haemolytic streptococci (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,25
Haemophilus influenzae	*	*
Moraxella catarrhalis	≤ 0,25	> 0,25
Neisseria gonorrhoeae	**	**
Campylobacter jejuni und C. coli	***	***

[*]Die klinische Evidenz für die Wirksamkeit von Markoliden bei respiratorischen Infektionen durch H.influcenzae steht aufgrund der hohen Spontanheilungsraten in Wiederspruch. Sollte es notwendig sein, ein Makrolid gegen diese Spezies zu testen, sollten die empidemologischen Cut-Off-Werte (ECOFFs) herangezogen werden, um Stämme mit erworbener Resistenz zu detektieren. Die ECOFFs für die einzelne Wirkstoffe sind: Azithromycin 4 g/l, Clarithromycin 32 mg/l, Erythromycin 16 mg/l und Telithromycin 8 mg/l. Für Roxithromycin sind nicht ausreichend Daten verfügbar, um ein ECOFF zu ermitteln.

***Azithromycin wird stets in Kombination mit einem anderen Wirkstoff verwendet. Der ECOFF beträgt 1 mg/l, um für Testzwecke die erworbene Resistenzmechanismen zu detekieren.*

****Die Empfindlichkeit auf Azithromycin und Clarithromycin kann aus Erythromycin geschlossen werden (Erythromycin Empfindlichkeit: C.jejuni ≤ 4 mg/l; C. coli ≤ 8 mg/l).*

EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

MHK = Minimale Hemmkonzentration

Quelle: EUCAST Web site; EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 13.0

Prävalenz der erworbenen Resistenz

Die Häufigkeit einer Resistenz kann für bestimmte Spezies geografisch und zeitlich variieren. Deshalb sind lokale Informationen zur Resistenzlage wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen. Gegebenenfalls sollte ein Experte zu Rate gezogen werden, wenn eine lokale Resistenz so häufig auftritt, dass die Sinnhaftigkeit einer Anwendung von Azithromycin bei einigen Arten von Infektionen zumindest fraglich erscheint.

Azithromycin zeigt eine Kreuzresistenz mit Erythromycin-resistenten Gram-positiven Isolaten. Wie bereits erwähnt, verursachen einige ribosomale Modifikationen eine Kreuzresistenz gegenüber anderen Klassen von Antibiotika, deren ribosomale Bindungsstellen sich mit denen der Makrolide überschneiden: Es existieren Kreuzresistenzen zu Lincosamiden (einschließlich Clindamycin) und zu Gruppe-B-Streptograminen (wie zum Beispiel die Quinupristin-Komponente von Quinupristin/Dalfopristin).

Eine Reduktion der Makrolidempfindlichkeit hat sich im Laufe der Zeit vor allem bei *Streptococcus pneumoniae* und *Staphylococcus aureus* gezeigt und wurde auch bei Viridansstreptokokken und *Streptococcus agalactiae* beobachtet.

Erreger, die sich üblicherweise als empfindlich gegenüber Azithromycin erweisen und Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und –studien (Stand:April 2022):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Mycobacterium avium °
Streptococcus pyogenes
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Legionella pneumophila °
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Andere Mikroorganismen
Chlamydia trachomatis °
Chlamydophila pneumoniae °
Mycoplasma pneumoniae °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent) +
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae Ω
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.
Ω Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter < 10 %.

Kardiale Elektrophysiologie

Die Verlängerung des QTc-Intervalls wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Parallelstudie an 116 gesunden Personen untersucht, die entweder Chloroquin (1 000 mg) allein oder in Kombination mit Azithromycin (500 mg, 1 000 mg und 1 500 mg einmal täglich) erhielten. Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin führte zu einer dosis- und konzentrationsabhängigen Verlängerung des QTc-Intervalls. Im Vergleich zu Chloroquin allein betrug die maximale mittlere Verlängerung des QTcF (Obergrenze des 95 % Konfidenzintervalls) bei gleichzeitiger Verabreichung von 500 mg bzw. 1 000 mg bzw. 1 500 mg Azithromycin 5 (10) ms bzw. 7 (12) ms bzw. 9 (14) ms.

Kinder und Jugendliche

Nach der Bewertung der bei Kindern durchgeführten Studien, wird die Anwendung von Azithromycin zur Behandlung von Malaria nicht empfohlen, weder als Monotherapie noch in Kombination mit auf Chloroquin oder Artemisinin basierenden Arzneimitteln. Es konnte nicht gezeigt werden, dass Azithromycin den zur Behandlung von unkomplizierter Malaria empfohlenen Malariamedikamenten, nicht unterlegen ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Azithromycin wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Maximale Blutspiegel werden nach 2 - 3 Stunden erreicht.

Verteilung

Die Verteilung im Körper ist sehr gut, wobei im Gewebe bis zu 50fach höhere Konzentrationen als im Plasma erreicht werden. Sehr hohe Antibiotika-Konzentrationen werden in der Galle erreicht. Dieses für Antibiotika allgemein ungewöhnliche Verteilungsverhalten beruht auf einer sehr hohen Anreicherung von Azithromycin in Lysosomen. In Untersuchungen an Tieren konnte gezeigt werden, dass Phagozyten Azithromycin in großen Mengen aufnehmen, sodass am Ort der Infektion besonders hohe Antibiotikakonzentrationen erreicht werden.
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* (Vss) wurde mit 31,1 l/kg errechnet.

Biotransformation und Elimination

Azithromycin wird stark metabolisiert, ohne dabei Zwischenprodukte mit wesentlicher antimikrobieller Aktivität zu bilden. Nur etwa 12 % einer i. v. verabreichten Dosis werden unverändert über die Niere ausgeschieden, der größte Teil während der ersten 24 Stunden. Nach oraler Gabe wird Azithromycin hauptsächlich unverändert über die Galle ausgeschieden. Die Halbwertzeit der Ausscheidung beträgt 2 - 4 Tage.

Nicht Linearität

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

Pharmakokinetische/ pharmakodynamische Zusämmenhänge

Bei Patienten mit abulant erworbener Pneumonie, die eine tägliche 1-stündige intravenöse Infusion von 500 mg Azithromycin in einer Konzentration von 2 mg/ml über 2 bis 5 Tage erhielten, betrug die mittlere C_{max} 3,63 ± 1,60 µg/ml, die AUC_{24} betrug 9,60 ± 4,80 µg x h/ml.

Bei Probanden, die eine 3-stündige intravenöse Infusion mit 500 mg Azithromycin in einer Konzentration von 1 mg/ml erhielten, betrugen die mittleren C_{max} und AUC_{24}-Werte 1,14 ± 0,14 µg/ml bzw. 8,03 ± 0,86 µ x h/ml.

Pharmakokinetik in besonderen klinischen Situationen

Pharmakokinetische Untersuchungen an älteren Personen (> 65 Jahre) zeigen, dass die AUC-Werte um durchschnittlich 29 %, die T_{max}-Werte um durchschnittlich 37,5 % höher liegen als bei jüngeren Personen (< 40 Jahre). Da diese Unterschiede klinisch bedeutungslos sind, ist eine Dosisanpassung nicht nötig.

Pharmakokinetische Untersuchungen an Kindern (6 - 15 Jahre) zeigen, dass die AUC-Werte (0 - 24 h) lediglich 13 % höher liegen als bei Erwachsenen (22 - 39 Jahre). Der durchschnittliche T_{max}-Wert unterschied sich in den zwei untersuchten Gruppen um weniger als 1 Stunde. Diese geringfügigen pharmakokinetischen Unterschiede sind wahrscheinlich eine Folge der unterschiedlichen Formulierungen (Erwachsene: Kapseln, Kinder: Saft).

Leberinsuffizienz: Bei einer leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörung unterschied sich die Serum-Pharmakokinetik von Azithromycin nach einer Einzeldosis nicht wesentlich von derjenigen bei normaler Leberfunktion. Untersuchungen nach Mehrfachanwendung fehlen. Es scheint, dass bei diesen Patienten die renale Azithromycin-Ausscheidung gesteigert ist, möglicherweise um die verminderte hepatische Ausscheidung zu kompensieren. Da die Leber jedoch den wichtigsten Ausscheidungsweg für Azithromycin darstellt, ist Azithromycin bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht zu empfehlen.

Niereninsuffizienz: Die Verabreichung einer Einzeldosis von 1 g unretardiertem Azithromycin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik bei Patienten mit einer GFR von 10 bis 80 ml/min. Statistisch signifikante Unterschiede von AUC_{0-120} (8,8 µg.h/ml vs 11,7 µg.h/ml), C_{max} (1,0 µg/ml vs 1,6 µg/ml) und CLr (2,3 ml/min/kg vs. 0,2 ml/min/kg) wurden zwischen den Gruppen mit einer GFR von <10 ml/min und einer GFR von >80 ml/min festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Phospholipidose (intrazelluläre Phospholipidansammlung) wurde nach der Verabreichung von Mehrfachdosen von Azithromycin in verschiedenen Geweben (z. B. Auge, Spinalganglien, Leber, Gallenblase, Niere, Milz und/oder Pankreas) bei Mäusen, Ratten und Hunden festgestellt. In ähnlichem Ausmaß wurde Phospholipidose im Gewebe von neugeborenen Ratten und Hunden beobachtet. Nach Absetzen der Azithromycin-Therapie war die Wirkung reversibel. Die Bedeutung dieses Befundes für Tiere und Menschen 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 wurnden nicht durchgeführt, da nur eine kurzzeitige Anwendung vorgesehen ist und keine Hinweise auf mutagene oder kanzerogene Eigenschaften vorliegen.

In Tierexperimenten bezüglich einer Embyrotoxizität 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

Calciumhydrogenphosphat (wasserfrei)
Croscarmellose-Natrium
Prägelatinisierte Stärke
Magnesiumstearat
Natriumlaurylsulfat

Tablettenfilm

Lactose
Hydroxypropylcellulose
Triacetin
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminiumblisterpackung mit 3 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-21939

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. April 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Oktober 2012

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten