

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zithromax® 200 mg/5 ml - Trockensaft

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Messlöffel (= 5 ml) zubereiteter Saft enthält 200 mg Azithromycin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 3,87 g Saccharose und Spuren an Natrium pro 5 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Weißes bis weißliches Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, das nach der Zubereitung eine weiße bis weißliche Suspension ergibt

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Infektionskrankheiten, die durch Azithromycin-empfindliche Erreger verursacht werden:

#### 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 Untersuchungsergebnisse 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

Diese Darreichungsform ist vor allem für die Anwendung bei Kindern sowie bei Erwachsenen mit Schluckbeschwerden geeignet.

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

Zithromax® 200 mg/5 ml - Trockensaft wird angewendet bei Erwachsenen bzw. Kindern und Jugendlichen.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die empfohlene Tagesdosis ist einmal täglich als Einzeldosis, unabhängig von den Mahlzeiten, einzunehmen.

Die Einnahme darf nur nach Zubereitung des Saftes erfolgen.

Die Zubereitung hat durch den Apotheker oder Arzt zu erfolgen (9 ml bzw. 15 ml Wasser zusetzen und gut durchschütteln). Der zubereitete Saft ist bei Raumtemperatur 5 Tage haltbar.

Der Ansatzstopfen der Dosierspritze wird nach dem Schütteln auf die Flasche aufgesteckt, die Flasche nach oben gehalten und die vom Arzt verordnete Dosis in die Spritze aufgezogen. Der Stopfen verbleibt auf der Flasche. Zur Einnahme wird die Spritze abgezogen, die Flasche verschlossen und die Dosierspritze danach mit Wasser ausgespült.

*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 als Einmaldosis

Kombinationstherapie mit Ceftriaxon

Infektionen des Genitaltraktes bei Erwachsenen, verursacht durch Gonokokken (sofern empfindlich): 1 g oder 2 g Azithromycin kombiniert mit 250 mg oder 500 mg 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*

Alle Indikationen mit Ausnahme von Streptokokken-Pharyngitis

Die Gesamtdosis bei Kindern beträgt 30 mg/kg Körpergewicht.

Für Kinder, die weniger als 15 kg wiegen, soll die Dosis so genau wie möglich mit Hilfe der beige packten Dosierspritze abgemessen werden. Bei Kindern über 15 kg Körpergewicht kann der Saft auch mit Hilfe des beigelegten 5-ml-Messlöffels entsprechend den folgenden Dosierungsempfehlungen verabreicht werden:

unter 15 kg: 3 Tage lang 10 mg/kg KG einmal täglich

15 - 25 kg: 3 Tage lang 200 mg einmal täglich

26 - 35 kg: 3 Tage lang 300 mg einmal täglich

36 - 45 kg: 3 Tage lang 400 mg einmal täglich

über 45 kg: 3 Tage lang 500 mg einmal täglich (= Erwachsenenendosis)

Für die Behandlung der akuten Otitis media bei Kindern wird entweder 30 mg/kg KG als Einmaldosis oder 10 mg/kg KG einmal täglich für 3 Tage empfohlen.

## Streptokokken-Pharyngitis

Bei der Behandlung einer *Streptococcus pyogenes* Pharyngitis einschließlich der Prophylaxe von rheumatischem Fieber gilt Penicillin üblicherweise als Therapie der Wahl.

Bei der Behandlung der Streptokokken-Pharyngitis bei Kindern hat sich eine Tagesdosis von 10 mg oder 20 mg/kg KG Azithromycin für drei Tage als wirksam erwiesen, eine Tagesdosis von 500 mg (= Erwachsenenendosis) sollte aber nicht überschritten werden. Die klinische Wirksamkeit dieser beiden Dosierungen war gleich, während die bakteriologische Eradikation bei der Tagesdosis von 20 mg/kg höher war.

## Spezielle Dosierungshinweise

### *Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 10 - 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 10 ml/min) (siehe Abschnitt 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 vereinzelt 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-Streptograminen (wie zum Beispiel die Quinupristin-Komponente von Quinupristin/Dalfopristin).

### *Clostridium difficile*-assoziierte Durchfälle

*Clostridium 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 *Clostridium difficile* führen.

*Clostridium difficile* produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung von CDAD beitragen. Hypertoxin-produzierende Stämme von *Clostridium 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 4 x 250 mg täglich) einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

### Nierenfunktionsstörung

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR unter 10 ml/min) erhöhte sich die systemische Exposition 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 Fluorchinolone 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.

### Diabetes mellitus

5 ml zubereiteter Saft enthalten 3,87 g Saccharose entsprechend ca. 0,3 Broteinheiten. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

### Sonstige Bestandteile

Zithromax 200 mg/5 ml – Trockensaft enthält Saccharose (3,87 g pro 5 ml zubereiteter Saft). Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz, Glucose-Galaktose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 5 ml zubereiteter Saft. 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 1200 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 1000 mg und Mehrfachdosen von 1200 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-Antikoagulanzen: 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-Antikoagulanzen vor. Obwohl ein Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen wurde, sollte die Prothrombinzeit bei Patienten unter einer Behandlung mit Cumarin-Antikoagulanzen 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 1200 mg Azithromycin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 800 mg Fluconazol. Die Gesamtexposition und die Halbwertszeit 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 1200 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 (1200 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 1200 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

Es gibt keine oder nur limitierte Daten (die Ergebnisse von weniger als 300 Schwangerschaften) hinsichtlich der Anwendung von Azithromycin an schwangeren Frauen.

Reproduktionsstudien an Tieren zeigten, dass Azithromycin in die Placenta übergeht, es wurden jedoch keine teratogenen Effekte beobachtet.

Es gibt keine adäquaten gut-kontrollierten klinischen Studien, welche die Auswirkungen von Azithromycin auf Schwangerschaften bei Anwendung an schwangeren Frauen evaluieren. Da Reproduktionsstudien in Tieren nicht immer aussagekräftig für den Menschen sind, ist Azithromycin in der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der Nutzen das Risiko übersteigt.

Als eine Vorsichtsmaßnahme soll die Anwendung von Azithromycin während des ersten Trimenons der Schwangerschaft vermieden werden.

##### 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 ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), 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:

	<b>Sehr häufig</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Häufig</b> ( $\geq 1/100$ , < $1/10$ )	<b>Gelegentlich</b> ( $\geq 1/1.000$ , < $1/100$ )	<b>Selten</b> ( $\geq 1/10.000$ , < $1/1.000$ )	<b>Nicht bekannt</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			Candidamykosen Vaginitis Vaginale Infektion Pneumonie Pilzinfektion Bakterielle Infektion Pharyngitis Gastroenteritis Atemwegserkrankung Rhinitis Mundsoor		Pseudo-membranöse Colitis (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Leukopenie Neutropenie Eosinophilie		Thrombozytopenie Haemolytische Anämie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Angioödem Überempfindlichkeit		Anaphylaktische Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			Anorexie		
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>			Nervosität Schlaflosigkeit	Agitation	Aggressives Verhalten Angstgefühle Delirium Halluzinationen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Kopfschmerzen	Benommenheit Schläfrigkeit Geschmacksstörungen Parästhesien		Synkopen Konvulsionen Hypästhesie Psychomotorische Hyperaktivität Geruchsverlust Geschmacksverlust Geruchsstörungen Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)

	<b>Sehr häufig</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Häufig</b> ( $\geq 1/100$ , < $1/10$ )	<b>Gelegentlich</b> ( $\geq 1/1.000$ , < $1/100$ )	<b>Selten</b> ( $\geq 1/10.000$ , < $1/1.000$ )	<b>Nicht bekannt</b>
<b>Augenerkrankungen</b>			Sehstörungen		
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			Ohrenerkrankung Schwindel		Hörstörungen einschließlich Hörverlust und/oder Tinnitus
<b>Herzerkrankungen</b>			Herzklopfen		Torsades de pointes (siehe Abschnitt 4.4)  Arrhythmie (siehe Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikulärer Tachykardie  QT-Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Gefäßerkrankungen</b>			Hitzewallungen		Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			Dyspnoe Nasenbluten		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	Diarrhoe	Erbrechen Bauchschmerzen Übelkeit	Obstipation Flatulenz Dyspepsie Gastritis Dysphagie Aufgetriebener Bauch Mundtrockenheit Aufstoßen Mundgeschwür Übermäßiger Speichelfluss		Pankreatitis Zungenverfärbung

	<b>Sehr häufig</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Häufig</b> ( $\geq 1/100$ , < $1/10$ )	<b>Gelegentlich</b> ( $\geq 1/1.000$ , < $1/100$ )	<b>Selten</b> ( $\geq 1/10.000$ , < $1/1.000$ )	<b>Nicht bekannt</b>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Hepatitis	Leberfunktionsstörung Cholestatischer Ikterus	Leberversagen (in seltenen Fällen mit tödlichem Ausgang; siehe Abschnitt 4.4) Fulminante Hepatitis Hepatische Nekrose
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			Hautrötung Hautausschlag Pruritus Urtikaria Dermatitis Hauttrockenheit Hyperhidrose	akute generalisierte exanthemische Pustulose (AGEP) Photosensitivitätsreaktion Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) Toxische epidermale Nekrolyse (TEN) Erythema multiforme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>			Osteoarthritis Myalgie Rückenschmerzen Nackenschmerzen		Arthralgie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			Dysurie Nierenschmerzen		Akutes Nierenversagen Interstitielle Nephritis
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>			Metrorrhagie Hodenerkrankung		

	<b>Sehr häufig</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Häufig</b> ( $\geq 1/100$ , < 1/10)	<b>Gelegentlich</b> ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100)	<b>Selten</b> ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000)	<b>Nicht bekannt</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			Ödeme Asthenie Unwohlsein Erschöpfung Gesichtsödeme Schmerzen im Brustkorb Fieber Schmerzen Periphere Ödeme		
<b>Untersuchungen</b>		Abnahme der Lymphozyten Anstieg der Eosinophilen Abnahme der Bicarbonat Spiegel 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 Bicarbonat Spiegel Abnormer Natriumspiegel		
<b>Verletzung und Vergiftung</b>			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.

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.

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<sub>B</sub>) kommt (sog. MLS<sub>B</sub>-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<sub>B</sub>-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<sub>2</sub>-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 Empfindlichkeitskriterien gemäß EUCAST sind in der folgenden Tabelle angeführt.

<b>Empfindlichkeits-Breakpoints für Azithromycin gemäß EUCAST</b>		
	<b>MHK (mg/l)</b>	
<b>Erreger</b>	<b>empfindlich</b>	<b>resistent</b>
<i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (Gruppen A, B, C, G) <sup>1</sup>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>2</sup>	≤ 0,25	> 0,5

<sup>1</sup> Erythromycin kann als Testsubstanz zum Nachweis der Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin verwendet werden.

<sup>2</sup> Grenzwerte beziehen sich auf eine Einzelgabe von 2 g in Monotherapie.

### Wirkungsspektrum

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: Februar 2018).

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

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

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

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

° Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter < 10 %.

## Kardiale Elektrophysiologie

Die Verlängerung des QTc-Intervalls wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Parallelstudie an 116 gesunden Personen untersucht, die entweder Chloroquin (1000 mg) allein oder in Kombination mit Azithromycin (500 mg, 1000 mg und 1500 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. 1000 mg bzw. 1500 mg Azithromycin 5 (10) ms bzw. 7 (12) ms bzw. 9 (14) ms.

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.

### 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. Die Halbwertszeit der Ausscheidung beträgt 2 - 4 Tage.

### 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 leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (GFR 10 bis 80 ml/min). Statistisch signifikante Unterschiede von  $AUC_{0-120}$  (11,7 mcg.h/ml vs 8,8 mcg.h/ml),  $C_{max}$  (1,6 mcg/ml vs 1,0 mcg/ml) und  $CLr$  (0,2 ml/min / kg vs. 2,3 ml/min/kg) wurden zwischen der Gruppe mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR <10 ml/min) und der Gruppe mit normaler Nierenfunktion 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.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose  
Trinatriumphosphat, wasserfrei  
Hydroxypropylcellulose  
Xanthangummi  
Künstliches Kirscharoma (Nr. 11929)  
Künstliches Vanillearoma (Nr. 11489)  
Künstliches Bananenaroma (Nr. 15223)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Trockensaft: 3 Jahre  
Zubereiteter Saft: 5 Tage bei Raumtemperatur (bis 25 °C)

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Trockensaft: Nicht über 30 °C lagern.  
Zubereiteter Saft: Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kunststoffflasche mit 12,56 g bzw. 25,11 g Pulver für 15 ml bzw. 30 ml Saft.  
Messbecher (zur Zubereitung des Saftes durch den Apotheker), Dosierspritze und Messlöffel

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-20313

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Dezember 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Oktober 2012

**10. STAND DER INFORMATION**

Jänner 2019

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten