

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ultreon®
600 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Azithromycin

1 Filmtablette enthält 628,93 mg Azithromycin 2 H₂O, entsprechend 600 mg Azithromycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Ultreon sind weiße, ovale Filmtabletten mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen und „ZTM 600“ auf der anderen Seite.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ultreon ist allein oder in Kombination mit Rifabutin indiziert zur Prophylaxe gegen Infektionen durch *Mycobacterium avium intracellulare (MAI)* bei HIV-Patienten im fortgeschrittenen Stadium (CD4 Zellzahl \leq 75 Zellen/mm³).

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Prophylaxe mit Ultreon:

Die Dosierung beträgt einmal pro Woche 2 Filmtabletten Ultreon (1.200 mg Azithromycin) auf einmal. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit anderer Therapieschemata wurde bisher nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.8).

Prophylaxe mit der Kombination von Ultreon mit Rifabutin:

Die Kombination von 2 Filmtabletten Ultreon (1.200 mg Azithromycin) einmal pro Woche mit 300 mg Rifabutin pro Tag war in einer klinischen Studie wirksamer als die jeweilige Monotherapie, jedoch lag die Therapieabbruchrate wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen deutlich höher.

Bei der Prophylaxe mit der Kombination von Ultreon und Rifabutin ist auch die Fachinformation von Rifabutin zu beachten.

Ältere Patienten

Ältere Patienten erhalten die empfohlene Erwachsenenosis. Da ältere Patienten eine Prädisposition für Herzrhythmusstörungen aufweisen können, ist aufgrund des Risikos der Entwicklung einer kardialen Arrhythmie und Torsade-de-pointes-Tachykardie besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Für Patienten unter 18 Jahren ist die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Azithromy-

cin zur MAI-Prophylaxe nicht untersucht worden.

Nierenfunktionsstörung

Bei niereninsuffizienten Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von 10 bis 80 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

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

Art der Anwendung

Ultreon kann unabhängig von oder zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Filmtabletten werden unzerkaut mit Flüssigkeit geschluckt.

4.3 Gegenanzeigen

Ultreon darf nicht an Patienten mit nachgewiesener Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Azithromycin, gegen Erythromycin, gegen andere Makrolid- oder Ketolid-Antibiotika oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lebertoxizität

Patienten mit schweren Lebererkrankungen sollte Ultreon mit Vorsicht gegeben werden, da Azithromycin hauptsächlich hepatobiliär eliminiert wird. Unter der Behandlung mit Azithromycin wurde über Fälle von abnormaler Leberfunktion, Hepatitis, cholestatischem Ikterus, hepatischer Nekrose und Leberversagen berichtet, die teilweise einen tödlichen Ausgang hatten (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten litten bereits an einer Lebererkrankung oder nahmen andere hepatotoxische Arzneimittel.

Beim Auftreten von Symptomen einer eingeschränkten Leberfunktion (z. B. rasch fortschreitende Asthenie zusammen mit einer Gelbsucht, dunklem Urin, Blutungsneigung oder hepatischer Enzephalopathie) sollten Leberfunktionstests/ Leberuntersuchungen durchgeführt werden. Sobald eine Leberfunktionsstörung auftritt, sollte die Behandlung mit Azithromycin abgebrochen werden.

Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhöen

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Azithromycin, wurde über das Auftreten von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhöen (CDAD) berichtet. Von der Ausprägung her reichten diese von leichtem Durchfall bis hin zu einer Kolitis mit letalem Ausgang. Eine Therapie mit Antibiotika verändert die normale Darmflora, was zu einer Überwucherung mit *C. difficile* führen kann.

C. difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung von CDAD beitragen. Hypertoxin produzierende Stämme von *C. difficile* sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, da derartige Infektionen therapieresistent gegenüber einer antibiotischen Therapie sein können und eventuell eine Kolektomie notwendig machen. Eine CDAD muss daher bei allen den

Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen nach einer Antibiotikaaanwendung eine Diarrhö auftritt. Hierbei ist eine sorgfältige medikamentöse Anamnese durchzuführen, da eine CDAD bis zu 2 Monate nach Durchführung einer Antibiotikatherapie auftreten kann.

Pseudomembranöse Kolitis

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

Superinfektionen

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

Kreuzresistenz

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

Nierenfunktionsstörung

Bei niereninsuffizienten Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate $<$ 10 ml/min sollte man vorsichtig beim Einsatz von Ultreon sein, da eine Erhöhung der Azithromycin-Konzentrationen um 33 % beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Schwere Infektionen

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

Langzeitanwendung

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

Pharyngitis/ Tonsillitis

Azithromycin ist nicht Mittel der ersten Wahl für die Behandlung der durch *Streptococcus pyogenes* verursachten Pharyngitis oder Tonsillitis. Bei dieser Behandlung sowie als Prophylaxe des akuten rheumatischen Fiebers ist Penicillin Mittel der ersten Wahl.

Sinusitis

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

Akute Otitis media

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

Infiizierte Brandwunden

Azithromycin ist nicht für die Behandlung von infizierten Brandwunden indiziert.

Sexuell übertragbare Krankheiten

Bei sexuell übertragbaren Krankheiten ist eine Begleitinfektion mit *T. pallidum* auszuschließen.

Neurologische und psychiatrische Erkrankungen

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

Überempfindlichkeit

Wie für Erythromycin und andere Makrolide wurden seltene schwerwiegende allergische Reaktionen, u. a. angioneurotisches Ödem und Anaphylaxie (selten mit Todesfolge), dermatologische Reaktionen einschließlich akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN, selten mit Todesfolge) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet. Einige dieser Reaktionen unter Ultrreon führten zu rezidivierenden Symptomen und erforderten eine längerfristige Beobachtung und Behandlung. Bei Auftreten einer allergischen Reaktion sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Mediziner sollten sich bewusst sein, dass es bei Absetzen der symptomatischen Behandlung zu einem Wiederauftreten der allergischen Symptomatik kommen kann.

Ergotalkaloide (Mutterkornalkaloide) und Azithromycin

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

QT-Verlängerung

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

- Patienten mit kongenitaler oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung
- Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von anderen Wirkstoffen, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (Chinidin und Procainamid) und Klasse III (Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Cisaprid und Terfenadin (siehe Abschnitt 4.5); antipsychotische Wirkstoffe wie Pimozid; Antidepressiva wie Citalopram; Fluorchinolone wie Moxifloxacin und Levofloxacin

- Patienten mit Elektrolytstörungen, und zwar insbesondere bei Vorliegen einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie
- Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie, kardialen Arrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz
- Frauen und ältere Patienten mit vorhandenen Proarrhythmien

Myasthenia gravis

Unter einer Therapie mit Azithromycin wurde über eine Exazerbation von Symptomen einer Myasthenia gravis oder das Auftreten eines Myasthenie-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antazida bzw. Magensäuresekretionshemmer

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

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

Cetirizin

Bei gesunden Probanden hatte die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin über 5 Tage mit 20 mg Cetirizin im Steady State weder pharmakokinetische Wechselwirkungen noch signifikante Veränderungen des QT-Intervalls zur Folge.

Ergotalkaloide (Mutterkornalkaloide)

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

Virostatika

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

- Zidovudin

1.000 mg als Einzeldosis und 1.200 mg bzw. 600 mg Azithromycin als Mehrfachdosis hatten nur geringe Auswirkungen auf die Pharmakokinetik im Plasma und Ausscheidung von Zidovudin bzw. seines Glucuronidmetaboliten im Urin. Durch die Verabreichung von Azithromycin erhöhten sich aber die Konzentrationen von phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch wirksamen Metaboliten, in peripheren mononukleären

Blutkörperchen. Die klinische Bedeutung dieses Ergebnisses ist unklar, könnte aber für den Patienten von Nutzen sein.

- Didanosin

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

Rifabutin

Die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin und Rifabutin veränderte die mittleren Serumkonzentrationen beider Substanzen nicht signifikant.

Eine Neutropenie wurde bei Personen beobachtet, die gleichzeitig Azithromycin und Rifabutin erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.8).

Digoxin (P-Glykoprotein-Substrate) und Colchicin

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Makrolid-Antibiotika, einschließlich Azithromycin, und P-Glykoprotein-Substraten wie Digoxin und Colchicin wurde über erhöhte Serumspiegel des P-Glykoprotein-Substrats 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.

Azithromycin interagiert nicht wesentlich mit dem Cytochrom-P450-System in der Leber. Daher werden pharmakokinetische Interaktionen, wie sie von Erythromycin und anderen Makroliden bekannt sind, für Azithromycin nicht erwartet. Bei Azithromycin kommt es zu keiner Induktion oder Inaktivierung des Cytochrom-P450-Systems in der Leber über einen Cytochrom-Metabolit-Komplex. Folgende Arzneimittel, die über Cytochrom P450 verstoffwechselt werden, haben in klinischen Studien keine signifikanten Wechselwirkungen mit Azithromycin gezeigt: Atorvastatin, Carbamazepin, Efavirenz, Fluconazol, Indinavir, Methylprednisolon, Midazolam, Sildenafil, Triazolam, Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Es ist jedoch Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Substanzen mit Azithromycin.

Atorvastatin

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

Theophyllin

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

Antikoagulanzen

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

Ciclosporin

In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden, die 500 mg Azithromycin täglich oral über 3 Tage erhielten und dann eine Einzeldosis 10 mg/kg KG Ciclosporin oral einnahmen, waren die C_{max} und AUC₀₋₅ von Ciclosporin signifikant erhöht. Daher ist vor der gleichzeitigen Verabreichung dieser Medikamente Vorsicht geboten. Falls eine gleichzeitige Verabreichung dieser Medikamente notwendig wird, sollten die Ciclosporin-Spiegel überwacht und die Dosis entsprechend angepasst werden.

Terfenadin

In pharmakokinetischen Untersuchungen ergaben sich keinerlei Hinweise auf eine Interaktion zwischen Azithromycin und Terfenadin. Über seltene Fälle wurde berichtet, in denen die Möglichkeit einer derartigen Wechselwirkung nicht ganz ausgeschlossen, andererseits aber kein spezifischer Beweis für eine solche Interaktion gefunden werden konnte. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Azithromycin und Terfenadin ist Vorsicht geboten.

andere Antibiotika

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

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

Nelfinavir

Bei gleichzeitiger Gabe von Azithromycin (1.200 mg) und Nelfinavir (dreimal täglich 750 mg) im Steady State kam es zu erhöhten Konzentrationen von Azithromycin. Es wurden keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen beobachtet, eine Dosisanpassung ist nicht nötig.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

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

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Ultreon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität haben gezeigt, dass Azithromycin über die Plazenta den Fötus erreicht, jedoch wurden keine teratogenen Effekte beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Schwangeren darf Ultreon nur bei eindeutiger Indikationsstellung gegeben werden, da eine abschließende Beurteilung der Sicherheit dieser Therapie zurzeit noch nicht möglich ist.

Stillzeit

Azithromycin geht in die Muttermilch über. Da nicht untersucht ist, ob Azithromycin schädliche Auswirkungen auf den gestillten Säugling hat, sollte Ultreon in der Stillzeit nicht angewendet werden. Unter anderem kann es beim gestillten Säugling zu einer Sensibilisierung sowie zu einer Irritation der Darmflora und einer Sprossspilzbesiedlung kommen. Es wird empfohlen, während der Behandlung und 2 Tage nach Abschluss der Behandlung die Milch abzupumpen und zu verwerfen. Danach kann das Stillen wieder aufgenommen werden.

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

Nach bisherigen Erfahrungen hat Azithromycin im Allgemeinen keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) kann jedoch ggf. das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr sowie zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Da Patienten in klinischen Studien zur Prophylaxe von MAI-Infektionen mehrere Begleitmedikationen erhielten und eine Reihe von Begleiterkrankungen bei diesen Patienten auftrat, war es oft schwierig, einen Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und den Nebenwirkungen herzustellen. Insgesamt war die Art der Nebenwirkungen, die bei Patienten mit HIV in fortgeschrittenem Stadium auftraten, bei einem wöchentlichen Dosierungsschema mit Azithromycin über ca. 1 Jahr vergleichbar mit den Nebenwirkungen, die von kürzeren Azithromycin-Therapien bekannt sind, jedoch deutlich häufiger und schwerwiegender als bei niedrigeren Einzeldosen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- 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)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

Siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 auf Seite 6

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

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 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)	Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidose, vaginale Infektion, Pneumonie, Pilzinfektion, bakterielle Infektion, Pharyngitis, Gastroenteritis, Atemwegserkrankung, Rhinitis, orale Candidose			pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie			Thrombozytopenie, hämolytische Anämie

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse	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)	Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktion			schwere (z. T. lebensbedrohliche) Anaphylaktische Reaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie			
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität, Schlaflosigkeit	Agitation		Aggression, Angst, Delirium, Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindel, Somnolenz, Geschmacksstörungen, Parästhesie			Synkopen, Krampfanfälle, Hypästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Geruchs-/ Geschmacksverlust, Parosmie, Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Sehstörungen			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ohrerkrankungen, Vertigo			Beeinträchtigung des Hörvermögens einschl. Taubheit und/ oder Tinnitus
Herzkrankungen			Palpitationen			Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4), Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.4) einschl. ventrikulärer Tachykardien, verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen			Hitzewallungen			Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe, Epistaxis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit	Obstipation, Blähungen, Dyspepsie, Gastritis, Dysphagie, aufgetriebener Bauch, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Ulzerationen der Mundschleimhaut, übermäßige Speichelsekretion, weiche Stühle			Pankreatitis, Verfärbung der Zunge
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberfunktionsstörungen, Gelbsucht, Cholestase		Leberversagen (das in seltenen Fällen zum Tode führte), Hepatitis, Lebernekrose

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse	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)	Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Dermatitis, trockene Haut, übermäßige Schweißabsonderung	Photosensitivität, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Medikamentenausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) [§]		Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch-epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Osteoarthritis, Myalgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen			Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie, Nierenschmerzen			interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Metrorrhagie, Hodenerkrankung			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Ödeme, Asthenie, Unwohlsein, Müdigkeit, Gesichtsoedeme, Brustschmerzen, Fieber, Schmerzen, periphere Ödeme			
Untersuchungen		verminderte Lymphozytenzahl, erhöhte Anzahl an Eosinophilen, verminderter Bicarbonat Spiegel im Blut, erhöhte Anzahl an Basophilen, Monozyten und Neutrophilen	erhöhte Blutwerte von Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Bilirubin, Harnstoff und Kreatinin, abnormer Kaliumwert im Blut, erhöhte Blutwerte von alkalischer Phosphatase, Chlorid, Glucose, erhöhte Thrombozytenzahl, verminderter Hämatokrit, erhöhter Bicarbonat Spiegel; abnormer Natriumwert			
Verletzung und Vergiftung			Komplikationen nach dem Eingriff			

[§] Nebenwirkungshäufigkeit abgeschätzt mittels „Dreierregel“

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Symptome

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

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sind, falls erforderlich, die Verabreichung von Aktivkohle,

eine allgemeine symptomatische Behandlung und eine Unterstützung der Vitalfunktionen indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Azithromycin ist ein halbsynthetisches Azalid-Derivat mit einem 15-gliedrigen Laktoring. Azalide zählen zur Gruppe der Makrolid-Antibiotika.

ATC-Code: J01FA10

Tabelle 2: Nebenwirkungen, die sich möglicherweise oder sehr wahrscheinlich aus der Prophylaxe oder Behandlung einer *Mycobacterium-avium*-Infektion ergeben.

Die Daten stammen aus klinischen Studien bzw. Erhebungen nach Markteinführung.

Diese Nebenwirkungen unterscheiden sich entweder in ihrer Art oder in ihrer Häufigkeit von den Nebenwirkungen, die für ein sofort freisetzendes Medikament bzw. ein Retardmedikament berichtet werden.

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Parästhesie, Geschmacksstörung	Hypästhesie
Augenerkrankungen		Sehverschlechterung	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Taubheit	Hörstörung, Tinnitus
Herzkrankungen			Palpitationen
Gastrointestinale Erkrankungen	Diarrhö, Abdominalschmerz, Übelkeit, Flatulenz, abdominale Beschwerden, weicher Stuhl		
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Pruritus	Stevens-Johnson-Syndrom, Photosensitivität
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung	Asthenie, Unwohlsein

Wirkmechanismus

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 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.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Azithromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Efflux: Eine Resistenz kann durch Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran hervorgerufen werden, von der ausschließlich 14- und 15-gliedrige Makrolide betroffen sind (sog. M-Phänotyp).
- Veränderung der Zielstruktur: Durch Methylierung der 23S-rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), 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 eine Kreuzresistenz mit Clindamycin und Streptogramin B. Mit dem 16-gliedrigen Makrolid Spiramycin besteht eine partielle Kreuzresistenz.

Grenzwerte

Die Testung von Azithromycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

Tabelle 3: EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte.

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ¹⁾	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹⁾	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹⁾	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ²⁾	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

¹⁾ Erythromycin kann als Testsubstanz zum Nachweis der Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin verwendet werden.

²⁾ Grenzwerte beziehen sich auf eine Einzelgabe von 2 g in Monotherapie.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Azithromycin infrage gestellt ist, sollte eine Therapiebera-

tung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin anzustreben.

Tabelle 4: Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Februar 2018).

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe grampositive Mikroorganismen <i>Mycobacterium avium</i> ^o <i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe gramnegative Mikroorganismen <i>Haemophilus influenzae</i> ^s <i>Legionella pneumophila</i> ^o <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Andere Mikroorganismen <i>Chlamydia trachomatis</i> ^o <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> ^o <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe grampositive Mikroorganismen <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel) <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) ⁺ <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus hämolyticus</i> <i>Staphylococcus hominis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^o

Von Natur aus resistente Spezies

Aerobe gramnegative 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.
- § Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.
- + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.
- ⊖ Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

Nicht-Linearität

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

Verteilung

Azithromycin erreicht im Gewebe bis zu 50-fach höhere Spiegel als im Plasma, ein deutlicher Hinweis auf eine hohe Gewebearaffinität. In Zielgeweben wie Lungen, Tonsillen und Prostata werden nach einer einzigen 500-mg-Dosis Konzentrationen über der MHK_{90} der zu erwartenden Erreger erzielt.

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

Elimination

In einer Mehrfachdosis-Studie mit 12 Probanden, die eine tägliche 1-stündige 500-mg-Azithromycin-Infusion (Konzentration: 1 mg/ml) über 5 Tage erhielten, betrug die über 24 h im Urin ausgeschiedene Menge etwa 11 % nach der 1. Dosis und 14 % nach der 5. Dosis. Diese Werte sind höher als die berichteten jeweiligen Werte nach oraler Azithromycin-Gabe (6 % unverändert im Urin ausgeschiedene Menge). Ungefähr 12 % einer i.v. verabreichten Dosis werden innerhalb von 3 Tagen unverändert ausge-

schieden, der größte Teil während der ersten 24 Stunden. Nach oraler Gabe wird Azithromycin hauptsächlich unverändert über die Galle ausgeschieden. In der Galle wurden sehr hohe Konzentrationen von unverändertem Azithromycin nachgewiesen, sowie 10 Metaboliten, die aus der N- und O-Demethylierung, der Hydroxylierung der Desosamin- und Aglykon-Ringe und der Spaltung des Cladinose-Konjugats resultieren. Entsprechende Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Metaboliten für die antimikrobielle Aktivität von Azithromycin bedeutungslos sind.

Pharmakokinetische/ pharmakodynamische Zusammenhänge

Bei Patienten mit ambulant 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} $3,63 \pm 1,60$ µg/ml, die AUC_{24} betrug $9,60 \pm 4,80$ µg × h/ml.

Bei Probanden, die eine 3-stündige intravenöse Infusion mit 500 mg Azithromycin in einer Konzentration von 1 mg/ml erhielten, betrug die mittlere C_{max} , und AUC_{24} -Werte $1,14 \pm 0,14$ µg/ml bzw. $8,03 \pm 0,86$ µg × h/ml.

Nierenfunktionsstörung

Bei niereninsuffizienten Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von 10 bis 80 ml/min war die Pharmakokinetik nach einmaliger oraler Gabe von 1 g Azithromycin unverändert. Bei einer glomerulären Filtrationsrate < 10 ml/min ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede gegenüber nierengesunden Patienten in 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 CL_R ($2,3$ ml/min/kg vs. $0,2$ ml/min/kg).

Leberfunktionsstörung

Es gibt keine Anhaltspunkte für eine veränderte Serumpharmakokinetik von Azithromycin bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) bis mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung verglichen mit Patienten mit normaler Leberfunktion. Bei diesen Patienten scheint die Azithromycin-Clearance im Urin erhöht, dies eventuell als Kompensation der verminderten hepatischen Ausscheidung.

Bioverfügbarkeit

Azithromycin wird nach oraler Applikation im ganzen Körper verteilt, die mittlere Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 37 %. Eine offene, randomisierte Crossover-Studie mit 500 mg Azithromycin, verabreicht als 250-mg-Filmtabletten, bei 36 nüchternen

gesunden Männern erbrachte im Vergleich zu den 250-mg-Hartkapseln siehe Tabelle unten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Phospholipidose (intrazelluläre Phospholipidansammlung) wurde in verschiedenen Geweben (z. B. Auge, Spinalganglien, Leber, Gallenblase, Niere, Milz und/ oder Pankreas) bei Mäusen, Ratten und Hunden nach Verabreichung hoher Azithromycin-Dosen 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 dieser Befunde für die klinische Situation ist nicht bekannt.

Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten, dass Azithromycin das QT-Intervall verlängert.

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Vorverkleisterte Stärke aus Mais, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Natriumdodecylsulfat, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Triacetin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

	250-mg-Filmtabletten	250-mg-Hartkapseln
Maximale Plasmakonzentration (C_{max}) (µg/ml), [CV]	0,51 [41,0 %] 0,48* [48,6 %]	0,48 [39,7 %] 0,45* [50,0 %]
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) (h), [CV]	2,2 [40,3 %]	2,1 [37,0 %]
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-72}) (µg × h/ml), [CV]	4,26 [27,8 %] 4,12* [18,4 %]	4,06 [29,5 %] 3,91* [21,7 %]

* logarithmischer Durchschnitt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 8 Filmtabletten N 2

Packung mit 24 Filmtabletten N 3

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA PFE GmbH
 Linkstr. 10
 10785 Berlin
 Tel.: 0800 8535555
 Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMER

37344.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 20. Mai 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 03. März 2006

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt