

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Azithromycin STADA® 250 mg Filmtabletten  
Azithromycin STADA® 500 mg Filmtabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

**Azithromycin STADA® 250 mg Filmtabletten**

1 Filmtablette enthält 250 mg Azithromycin als Azithromycin-Dihydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 3,08 mg Lactose (als Monohydrat).

**Azithromycin STADA® 500 mg Filmtabletten**

1 Filmtablette enthält 500 mg Azithromycin als Azithromycin-Dihydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 6,16 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Filmtablette

250 mg: Weiße bis fast weiße, oblonge, flache Filmtablette mit ca. 14,0 mm Länge, 7,0 mm Breite und 4,55 mm Dicke, auf beiden Seiten glatt.

500 mg: Weiße bis fast weiße, oblonge Filmtablette mit ca. 18,7 mm Länge, 8,7 mm Breite und 6,45 mm Dicke, tiefer Bruchkerbe auf der einen und flacherer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Azithromycin STADA® ist angezeigt zur Behandlung von folgenden durch Azithromycin-empfindliche Mikroorganismen verursachten Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1):

- akute bakterielle Sinusitis (adäquat diagnostiziert)
- akute bakterielle Otitis media (adäquat diagnostiziert)
- Pharyngitis, Tonsillitis
- akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (adäquat diagnostiziert)
- leichte bis mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie
- Haut- und Weichteilinfektionen
- unkomplizierte durch *Chlamydia trachomatis* verursachte Urethritis und Zervizitis

Die offiziellen Richtlinien zum angemessenen Einsatz antibakteriell wirksamer Substanzen sind zu beachten.

Azithromycin ist nicht das Mittel der ersten Wahl zur empirischen Behandlung von Infektionen, wenn die lokale Resistenzsituation 10% und mehr beträgt.

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer der Anwendung

##### Dosierung

##### Erwachsene

Bei unkomplizierter, durch *Chlamydia trachomatis* verursachter Urethritis und Zervizitis werden 1000 mg als Einmaldosis eingenommen.

Bei allen anderen Anwendungsgebieten beträgt die Dosis 1500 mg und wird als Tagesdosis von 500 mg über 3 aufeinander folgende Tage eingenommen. Alternativ kann die gleiche Gesamtdosis (1500 mg) auch über einen Zeitraum von fünf Tagen verabreicht werden, wobei am ersten Tag 500 mg und am 2. bis 5. Tag 250 mg eingenommen werden.

##### Ältere Patienten

Ältere Patienten erhalten die empfohlene Erwachsenenendosis. Da ältere Patienten jedoch unter Umständen proarrhythmische Konditionen haben, ist besondere Vorsicht erforderlich, weil sie Herzrhythmusstörungen und Torsade de Pointes entwickeln können (siehe Abschnitt 4.4)

##### Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] 10–80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

##### Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

##### Kinder

Die normale Erwachsenenendosis von Azithromycin STADA® Filmtabletten sollte nur bei Kindern mit einem Körpergewicht über 45 kg angewendet werden. Bei Kindern unter 45 kg können andere Darreichungsformen von Azithromycin, z.B. Suspensionen, angewendet werden.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Azithromycin STADA® sollte 1-mal täglich als Einmaldosis verabreicht werden. Die Tabletten können zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erythromycin, andere Makrolid- oder Ketolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie für Erythromycin und anderen Makrolid-Antibiotika wurden schwere allergische Reaktionen, u.a. Angioödem und Anaphylaxie (selten tödlich verlaufend), dermatologische Reaktionen einschließlich akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN, selten mit Todesfolge) und Medikamentenausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen

(DRESS-Syndrom) berichtet. Einige dieser Reaktionen unter Azithromycin führten zu rezidivierenden Symptomen und erforderten eine längere Beobachtungs- und Behandlungsphase.

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.

Patienten mit schweren Lebererkrankungen soll Azithromycin STADA® mit Vorsicht gegeben werden, da Azithromycin hauptsächlich über die Leber eliminiert wird. Unter der Behandlung mit Azithromycin wurde über Fälle von fulminanter Hepatitis berichtet, die unter Umständen zu einem lebensbedrohlichen Leberversagen führen kann (siehe Abschnitt 4.8) Bei einigen dieser Patienten kann eine vorbestehende Lebererkrankung vorgelegen oder sie können andere hepatotoxische Arzneimittel eingenommen haben.

Im Falle von Symptomen einer eingeschränkten Leberfunktion (z.B. rasch fortschreitende Asthenie zusammen mit einer Gelbsucht, dunklem Urin, Blutungsneigung oder hepatischer Enzephalopathie) sollten umgehend Leberfunktionsstests/Leberuntersuchungen durchgeführt werden. Tritt eine Leberfunktionsstörung auf, muss die Behandlung mit Azithromycin abgebrochen werden.

Bei Patienten unter Ergot-Alkaloiden wurde durch die gleichzeitige Gabe anderer Makrolid-Antibiotika ein Ergotismus verursacht. Es liegen keine Daten vor bezüglich der Möglichkeit einer Wechselwirkung zwischen Ergot-Alkaloiden und Azithromycin. Allerdings ist es theoretisch möglich, dass es zu einem Ergotismus kommt, sodass Azithromycin und Ergot-Alkaloid-Derivate nicht gleichzeitig verabreicht werden sollten.

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

Bei Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Azithromycin, wurde über das Auftreten von *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhöen (CDAD) berichtet. Hinsichtlich der Schwere ihrer Ausprägung können sie von leichtem Durchfall bis hin zu einer Kolitis mit letalem Ausgang reichen. 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* verursachen eine erhöhte Morbidität und Mortalität, da derartige Infektionen therapieresistent gegenüber einer antibiotischen Therapie sein können und eventuell eine Kolektomie notwendig machen. Eine CDAD muss daher bei allen Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen nach einer Antibiotika-Anwendung eine Diarrhö auftritt. Hierbei ist eine sorgfältige medikamentöse Anamnese durchzuführen, da eine

CDAD bis zu 2 Monaten nach Durchführung einer Antibiotikatherapie auftreten kann.

Bei der Anwendung von Makrolid-Antibiotika wurde über eine pseudomembranöse Kolitis berichtet. Diese Diagnose sollte deshalb bei Patienten, bei denen nach Beginn einer Behandlung mit Azithromycin eine Diarrhö auftritt, in Betracht gezogen werden. Bei Auftreten einer durch Azithromycin induzierten pseudomembranösen Kolitis sind Antiperistaltika kontraindiziert.

Es liegen keine Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit der langfristigen Anwendung von Azithromycin bei den oben genannten Anwendungsgebieten vor. Im Fall schnell rezidivierender Infektionen sollte eine Behandlung mit einer anderen antibakteriell wirksamen Substanz in Betracht gezogen werden.

**Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion:** Bei Patienten mit leicht bis mäßig stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 10–80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <10 ml/min) wird zur Vorsicht geraten, da eine Erhöhung der Azithromycin-Konzentrationen um 33% beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.2).

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). Da folgende Situationen zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien (einschließlich Torsade de pointes) bis hin zum Herzstillstand führen können, sollte Azithromycin bei Patienten mit vorbestehenden proarrhythmogenen Konditionen mit Vorsicht angewendet werden (vor allem bei Frauen und älteren Patienten):

- bei Patienten mit kongenitaler oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung.
- gleichzeitig mit anderen Wirkstoffen, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klassen IA (Chinidin und Procainamid) und III (Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Cisaprid und Terfenadin, antipsychotischen Wirkstoffen wie Pimozid, Antidepressiva wie Citalopram und Fluorchinolonen wie Moxifloxacin und Levofloxacin (siehe Abschnitt 4.5).
- bei Patienten mit Elektrolytstörungen, und zwar insbesondere bei Vorliegen einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie.
- bei Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie, kardialen Arrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz.

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

Sicherheit und Wirksamkeit der Prophylaxe und Behandlung von Infektionen mit *Mycobacterium avium* (*Mycobacterium-avium*-Komplex (MAK)) bei pädiatrischen Patienten sind nicht belegt.

Azithromycin ist bei der Behandlung der durch *Streptococcus pyogenes* verursachten Pharyngitis und Tonsillitis nicht Mittel der ersten Wahl. Bei diesen Erkrankungen sowie bei der Prophylaxe des akuten rheumatischen Fiebers ist Penicillin das Mittel der ersten Wahl.

Pneumonie

Aufgrund einer zunehmenden Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* gegenüber Makroliden ist Azithromycin nicht Mittel der ersten Wahl bei einer ambulant erworbenen Pneumonie. Bei einer nosokomial erworbenen Pneumonie sollte Azithromycin nur in Kombination mit weiteren geeigneten Antibiotika verwendet werden.

Haut- und Weichteilinfektionen

Die Hauptursache für Weichteilinfektionen, *Staphylococcus aureus*, zeigt gegenüber Azithromycin häufig Resistenz. Aus diesem Grund wird eine Empfindlichkeitsprüfung als Voraussetzung für die Behandlung von Weichteilinfektionen mit Azithromycin betrachtet.

Sinusitis

Azithromycin ist bei der Behandlung von Sinusitis häufig nicht Mittel der ersten Wahl.

Akute Mittelohrentzündung

Azithromycin ist bei der Behandlung einer akuten Mittelohrentzündung häufig nicht Mittel der ersten Wahl.

Bei sexuell übertragenen Erkrankungen sollte eine Begleitinfektion mit *T. pallidum* ausgeschlossen werden.

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

Es wird empfohlen, bei Patienten unter Antikoagulanzen als Begleitmedikation die Prothrombinzeit zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Azithromycin ist nicht zur Behandlung infizierter Brandwunden indiziert.

Azithromycin Filmtabletten sind für die Behandlung schwerer Infektionen, bei denen schnell hohe Blutspiegel des Antibiotikums erreicht werden müssen, nicht geeignet.

Aufgrund von Kreuzresistenzen unter Makroliden ist es in Gebieten mit einer hohen Inzidenz von Erythromycin-Resistenz von besonderer Bedeutung, die Ausbildung des Empfindlichkeitsmusters gegenüber Azithromycin und anderen Antibiotika zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1).

Langzeitanwendung

Es liegen keine Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Azithromycin bei Langzeitanwendung hinsichtlich der angegebenen Anwendungsgebiete vor. Bei raschem Wiederauftreten der Infektion ist eine andere antibiotische Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Azithromycin STADA® nicht einnehmen.

Azithromycin STADA® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Antazida

In einer pharmakokinetischen Studie zur Auswirkung einer gleichzeitigen Gabe von Antazida und Azithromycin wurde insgesamt keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit beobachtet, obwohl die maximalen Serumspiegel um etwa 25% erniedrigt waren. Bei Patienten, die sowohl Azithromycin als auch Antazida erhalten, sollten beide Arzneimittel nicht zeitgleich verabreicht werden. Azithromycin muss mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Antazidum 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.

Didanosin (Dideoxyinosin)

Die gleichzeitige Gabe von 1200 mg/Tag Azithromycin mit 400 mg/Tag Didanosin schien bei 6 HIV-positiven Probanden im Vergleich zu Placebo die *Steady-State*-Pharmakokinetik von Didanosin nicht zu beeinflussen.

Digoxin und Colchicin

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Makrolidantibiotika, 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.

Zidovudin

Einzeldosen von 1000 mg Azithromycin und Mehrfachdosen von 600 mg oder 1200 mg Azithromycin hatten keine Auswirkung auf die Plasma-Pharmakokinetik oder renale Ausscheidung von Zidovudin oder seines Glukuronid-Metaboliten. Durch die Verabreichung von Azithromycin erhöhte sich jedoch die Konzentration von phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch aktiven Metaboliten, in peripheren mononuklearen Blutzellen. Die klinische Bedeutung dieses Ergebnisses ist noch unklar; es könnte jedoch für den Patienten von Nutzen sein.

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.

**Ergotamin-Derivate**

Bei mit Ergotamin-Derivaten behandelten Patienten kann durch die gleichzeitige Gabe einiger Makrolid-Antibiotika Ergotismus hervorgerufen werden. Es liegen keine Daten über eine mögliche Wechselwirkung zwischen Ergotamin-Derivaten und Azithromycin vor. Wegen der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus sollten Azithromycin und Ergotamin-Derivate nicht kombiniert werden.

Es wurden pharmakokinetische Studien mit Azithromycin und folgenden Arzneimitteln durchgeführt, die bekannterweise in signifikantem Umfang über Cytochrom P450 verstoffwechselt werden:

**Atorvastatin**

Die gleichzeitige Gabe von Atorvastatin (10 mg/Tag) und Azithromycin (500 mg/Tag) führte zu keiner Veränderung der Plasmakonzentration von Atorvastatin (basierend auf einem Test der HMG-CoA-Reduktase-Hemmung). Nach der Markteinführung wurden jedoch Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten berichtet, die Azithromycin in Verbindung mit Statinen erhielten.

**Carbamazepin**

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden wurde keine signifikante Auswirkung auf die Plasmaspiegel von Carbamazepin oder seines aktiven Metaboliten bei gleichzeitiger Gabe von Azithromycin beobachtet.

**Cimetidin**

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie, die die Pharmakokinetik von Azithromycin nach Gabe einer Einzeldosis Cimetidin 2 Stunden vor Azithromycin untersuchte, wurde keine Veränderung der Pharmakokinetik von Azithromycin festgestellt.

**Orale Antikoagulantien vom Cumarin-Typ**

In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden veränderte Azithromycin die gerinnungshemmende Wirkung einer einmaligen 15-mg-Dosis Warfarin nicht. Es liegen Berichte nach Markteinführung über erhöhte Antikoagulation nach gleichzeitiger Gabe von Azithromycin mit oralen Antikoagulantien vom Cumarin-Typ vor. Obwohl ein Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen wurde, sollte auf die Häufigkeit der Prothrombinzeit-Kontrollen geachtet werden, wenn Azithromycin bei Patienten angewendet wird, die orale Antikoagulantien vom Cumarin-Typ erhalten.

**Ciclosporin**

In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden, die 500 mg Azithromycin täglich oral über 3 Tage erhielten und dann eine Einzeldosis von 10 mg/kg KG Ciclosporin oral einnahmen, waren die  $C_{max}$  und  $AUC_{0-5}$  von Ciclosporin signifikant erhöht. Daher ist bei 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.

**Efavirenz**

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 600 mg Azithromycin und 400 mg Efavirenz/

Tag über sieben Tage führte zu keiner klinisch signifikanten pharmakokinetischen Interaktion.

**Fluconazol**

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin führte zu keiner Veränderung der Pharmakokinetik von 800 mg Fluconazol als Einmaldosis. Die Gesamtexposition sowie Halbwertszeit von Azithromycin wurden durch die gleichzeitige Gabe von Fluconazol nicht beeinflusst, allerdings wurde eine klinisch nicht signifikante Abnahme der  $C_{max}$  (18%) von Azithromycin beobachtet.

**Indinavir**

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keine statistisch signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Indinavir, das mit 800 mg 3-mal täglich über 5 Tage verabreicht wurde.

**Methylprednisolon**

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden hatte Azithromycin keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Methylprednisolon.

**Midazolam**

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von 500 mg/Tag Azithromycin über drei Tage zu keiner klinisch signifikanten Änderung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Midazolam bei Gabe einer Einzeldosis von 15 mg.

**Nelfinavir**

Nach gleichzeitiger Gabe von 1200 mg Azithromycin und Nelfinavir im *Steady State* (3-mal täglich 750 mg) kam es zu einer Zunahme der Azithromycin-Konzentration. Es wurden keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen berichtet und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

**Rifabutin**

Die gleichzeitige Gabe von Azithromycin und Rifabutin hatte keine Auswirkung auf die Serumkonzentrationen beider Arzneimittel. Eine Neutropenie wurde bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig mit Azithromycin und Rifabutin behandelt wurden. Obwohl eine Neutropenie mit der Anwendung von Rifabutin in Verbindung gebracht wurde, konnte ein Kausalzusammenhang mit der Kombination mit Azithromycin nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 4.8).

**Sildenafil**

Bei gesunden männlichen Probanden gab es keine Anzeichen für eine Beeinflussung der AUC und von  $C_{max}$  von Sildenafil oder dessen Hauptmetaboliten durch Azithromycin (500 mg/Tag über drei Tage).

**Terfenadin**

In pharmakokinetischen Untersuchungen ergaben sich keine 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.

**Theophyllin**

Pharmakokinetische Studien mit gesunden Probanden ergaben bei gleichzeitiger An-

wendung keine Hinweise auf Interaktionen zwischen Azithromycin und Theophyllin. Da zwischen anderen Makroliden und Theophyllin Wechselwirkungen berichtet wurden, sollte auf Zeichen erhöhter Theophyllin-Spiegel geachtet werden.

**Triazolam**

Bei 14 gesunden Probanden hatte die gleichzeitige Gabe von 500 mg Azithromycin am ersten Tag und 250 mg Azithromycin am Folgetag mit 0,125 mg Triazolam am Tag 2 keine signifikante Auswirkung auf die pharmakokinetischen Parameter von Triazolam im Vergleich zur Gabe von Triazolam und Plazebo.

**Trimethoprim/Sulfamethoxazol**

Die gleichzeitige Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (160 mg/800 mg) über sieben Tage und 1200 mg Azithromycin am 7. Tag hatte keine signifikanten Auswirkungen auf die Plasmaspitzenpiegel, die Gesamtexposition oder die renale Elimination von Trimethoprim sowie von Sulfamethoxazol. Die Azithromycin-Plasmaspiegel waren vergleichbar mit denen, die in anderen Studien gefunden wurden.

**Cisaprid**

Cisaprid wird in der Leber über das Enzym CYP3A4 metabolisiert. Da Makrolide dieses Enzym hemmen, könnte die gleichzeitige Gabe von Cisaprid eine Verstärkung der QT-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien und Torsade de pointes verursachen.

**Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern**

Azithromycin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, da ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien besteht (z.B. Hydroxychloroquin).

**Astemizol, Alfentanil**

Es liegen keine Daten zu Wechselwirkungen mit Astemizol oder Alfentanil vor. Eine gleichzeitige Gabe dieser Arzneimittel mit Azithromycin sollte mit Vorsicht erfolgen, da eine Wirkungsverstärkung dieser Arzneimittel bei gleichzeitiger Anwendung mit dem Makrolid-Antibiotikum Erythromycin beschrieben wurde.

**Proteaseinhibitoren**

Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Indinavir, das in einer Dosis von 3-mal täglich 800 mg über 5 Tage gegeben wurde.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit****Schwangerschaft**

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Azithromycin 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). Die Sicherheit der Anwendung in der Schwangerschaft wurde nicht belegt. Daher darf Azithromycin Schwangeren nur gegeben

werden, wenn die Vorteile das Risiko überwiegen.

**Stillzeit**

Es wurde berichtet, dass Azithromycin in die Muttermilch übergeht, aber es gibt keine kontrollierten klinischen Studien bei stillenden Frauen, die Aussagen über die Pharmakokinetik der Exkretion in die Muttermilch zulassen. Azithromycin soll bei stillenden Frauen nur dann angewendet werden, wenn der Arzt der Auffassung ist, dass der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken für den Säugling rechtfertigen.

**Fertilität**

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings sollte bei diesen Aktivitäten berücksichtigt werden, dass es zu Nebenwirkungen wie Benommenheit und Krampfanfällen kommen kann.

**4.8 Nebenwirkungen**

In der nachfolgenden Tabelle sind die in klinischen Prüfungen sowie nach Markteinführung bekannt gewordenen Nebenwirkungen aufgeführt, gelistet nach System-Organklasse und Häufigkeit. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr

häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle auf Seite 6 oben

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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Symptome einer Überdosierung  
 Die unter höheren als den empfohlenen Dosen beobachteten unerwünschten Wirkungen waren denen, die unter normalen Dosen auftraten, vergleichbar. Charakteristische Symptome einer Überdosierung von Makrolid-Antibiotika waren: reversibler Hörverlust, schwere Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö.

Therapie einer Überdosierung  
 Im Fall einer Überdosierung sind eine Magenspülung und allgemeine unterstützende Maßnahmen indiziert.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Makrolide.

ATC-Code: J01FA10

**Wirkmechanismus**

Azithromycin ist ein Azalid und von der Makrolid-Klasse der Antibiotika abgeleitet. Wirkmechanismus von Azithromycin ist eine Hemmung der Proteinsynthese in den Bakterien, die über eine Bindung an die 50S-Ribosomen-Untereinheit und eine Verhinderung der Translokation von Peptiden erzielt wird. Azithromycin wirkt in der Regel bakteriostatisch, kann aber in hohen Konzentrationen gegenüber bestimmten Mikroorganismen bakterizid wirken. Azithromycin ist gegen viele Gram-positive und Gram-negative aerobe und anaerobe Bakterien und bakterielle Erreger wie *Mycobacterium avium*-Komplex, *Mycoplasma* spp., *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia* spp. sowie *Campylobacter* spp. wirksam. Darüber hinaus ist Azithromycin gegen Protozoen wie *Toxoplasma gondii* wirksam.

**Resistenzmechanismen**

Die beiden gegenüber der Makrolide, einschließlich Azithromycin, am häufigsten vorkommenden Resistenzmechanismen sind die Veränderung der Zielstruktur (meistens durch Methylierung der 23S rRNS) und aktiver Efflux. Die Prävalenz dieser beiden

**Mit Azithromycin in Verbindung gebrachte Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen sowie nach Markteinführung:**

System-Organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidose, orale Candidose, vaginale Infektionen. Pneumonie, Pilzinfektion, Bakterielle Infektion, Pharyngitis, Gastroenteritis, Atemwegserkrankung, Rhinitis			Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie			Thrombozytopenie, hämolytische Anämie.
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktionen.			Anaphylaktische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie.				
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität.	Agitation.		Aggression, Angst, Delirium, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien, Störung des Geschmacksempfindens.	Hypästhesie Somnolenz, Schlaflosigkeit.			Synkopen, Krampfanfälle, psychomotorische Hyperaktivität, Geruchs-/Geschmacksverlust, Parosmie, Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4).
Augenerkrankungen		Sehstörungen.				

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

System-Organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Taubheit.	Beeinträchtigungen des Hörvermögens, Tinnitus, Vertigo, Ohrenerkrankungen			
Herzerkrankungen			Palpitationen.			Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4), Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikulärer Tachykardien. QT-Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen			Hitzewallungen			Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe, Epistaxis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Blähungen.	Erbrechen, Dyspepsie.	Gastritis, Obstipation, Dysphagie, aufgeblähter Bauch, trockener Mund, Aufstoßen, Ulzerationen im Mund, vermehrte Speichelproduktion			Pankreatitis, Verfärbung der Zunge.
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis.	Leberfunktionsstörungen, cholestatischer Ikterus.		Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)**, fulminante Hepatitis, Lebernekrose.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Pruritus.	Stevens-Johnson-Syndrom, Photosensitivität, Urtikaria, Dermatitis, trockene Haut, Hyperhidrose.	akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)	DRESS-Syndrom (Medikamentenausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)	Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie.	Osteoarthritis, Myalgie, Rücken-/Nackenschmerzen			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie, Nierenschmerzen			Akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Metrorrhagie, testikuläre Erkrankungen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen und Entzündung an der Injektionsstelle*, Müdigkeit.	Brustschmerz, Ödeme, Unwohlsein, Asthenie., Gesichtsoedem, Pyrexie, periphere Ödeme,			
Untersuchungen		Lymphozytenzahl im Blut erniedrigt; Eosinophilenzahl erhöht, Bicarbonat im Blut erniedrigt, Anstieg der Basophilen, Monozyten und Neutrophilen,	Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Bilirubin, Harnsäure und Kreatinin im Blut erhöht, veränderte Kaliumwerte, alkalische Phosphatase erhöht, Chlorid- oder Glucosewerte erhöht, Anstieg der Anzahl der Blutplättchen, Hämatokrit erniedrigt, Bicarbonatwerte erhöht, abnormale Natriumspiegel.			
Verletzungen und Vergiftungen			Komplikationen nach der Behandlung			

\* Nebenwirkung nur bei Zubereitungen zur parenteralen Gabe.

\*\* Führt selten zum Tod des Patienten.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung, die möglicherweise oder wahrscheinlich die Prophylaxe oder Behandlung des *Mycobacterium avium* Komplexes betreffen. Sie weichen in Art oder Häufigkeit von denen, die bei schnell oder verzögert freisetzenden Arzneiformen beobachtet werden, ab.

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Anorexie	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysgeusie	Hypästhesie
<b>Augenerkrankungen</b>		Beeinträchtigung der Sehfunktion	
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>		Taubheit	Beeinträchtigung des Hörvermögens, Tinnitus
<b>Herzkrankungen</b>			Palpitationen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, Bauchbeschwerden, flüssiger Stuhlgang		
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Hepatitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Ausschlag, Pruritus	Stevens-Johnson-Syndrom, Photosensitivitätsreaktionen
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		Arthralgie	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Müdigkeit	Asthenie, Malaise

Resistenzmechanismen variiert von Spezies zu Spezies und weicht in der Häufigkeit ihres Auftretens innerhalb einer Spezies je nach geographischer Lage voneinander ab.

Die wichtigste ribosomale Modifizierung, die die verminderte Makrolidbindung verursacht, ist die post-transkriptionale (N<sub>6</sub>) Adenin-Dimethylierung an Nukleotid A2058 (*E. coli*-Nummernsystem) der 23S rRNS durch Methylasen, die durch *ERM*-Gene (Erythromycin Ribosomen Methylase) codiert wird. Ribosomale Modifizierungen verursachen oft eine Kreuzresistenz (MLS<sub>B</sub> Phänotyp) gegenüber anderen Antibiotikaklassen, deren ribosomale Bindungsstellen die der Makrolide überlappen: Lincosamide (einschließlich Clindamycin) und Gruppe-B-Streptogramine (die beispielsweise die Quinupristin-Komponente von Quinupristin/Dalfopristin einschließen). Es existieren unterschiedliche *ERM*-Gene innerhalb verschiedener Bakterienspezies, vor allem Streptokokken und Staphylokokken. Die Empfindlichkeit gegenüber Makroliden kann auch durch seltener vorkommende Mutationsveränderungen in den Nukleotiden A2058 und A2059 und einigen anderen Stellen von 23S rRNS oder der großen Untereinheit der ribosomalen Proteine L4 und L22 beeinträchtigt sein.

Effluxpumpen existieren bei einer Reihe von Spezies, einschließlich der Gram-negativen, wie zum Beispiel *Haemophilus influenzae* (wo sie möglicherweise höhere intrinsische MHK bedingen) und Staphylokokken. Bei Streptokokken und Enterokokken wird die Efflux-Pumpe, die 14- und 15-gliedrige Makrolide erkennt (die Erythromycin und Azithromycin beinhalten) von *mef(A)* Genen codiert.

**Grenzwerte**

Grenzwerte für Azithromycin-Empfindlichkeit typisch bakterieller Erreger, wie von EUCAST<sup>1</sup> veröffentlicht:

Erreger	MHK <sup>2</sup> -Grenzwerte (mg/l)	
	Sensibel (S)	Resistent (R)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 4 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

<sup>1</sup> EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

<sup>2</sup> MHK = Minimale Hemm-Konzentration

**Empfindlichkeit**

Die Prävalenz einer erworbenen Resistenz kann bei ausgewählten Spezies geographische und zeitliche Schwankungen aufweisen. Örtliche Informationen zu Resistenzen sind wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerwiegender Infektionen. Falls erforderlich sollte bei Vorliegen örtlicher Resistenzen, die die Nützlichkeit der Substanz bei zumindest einigen Arten von Infektionen in Frage stellt, eine Expertenmeinung eingeholt werden.

Tabelle:

Antibakterielles Spektrum von Azithromycin

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)

<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Gruppe A)
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Porphyromonas</i> spp.
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicillin-intermediär Penicillin-resistent
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
Staphylokokken <b>MRSA, MRSE*</b>
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
Bacteroides fragilis Gruppe

\* Methicillin-resistente Staphylokokken haben eine sehr hohe Prävalenz erworbener

Resistenzen gegenüber Makroliden und wurden hier aufgeführt, da sie selten Azithromycin-empfindlich sind.

### Kinder und Jugendliche

Nach Auswertung von pädiatrischen Studien wird die Anwendung von Azithromycin zur Behandlung von Malaria weder als Monotherapie noch in Kombination mit auf Chloroquin oder Artemisinin basierenden Arzneimitteln empfohlen, da keine ausreichende Wirksamkeit von Azithromycin im Vergleich zu Malariamedikamenten, die zur Behandlung von unkomplizierter Malaria empfohlen werden, gezeigt werden konnte.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Azithromycin beträgt nach oraler Anwendung etwa 37%. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 2–3 Stunden erreicht (die  $C_{max}$  betrug nach einmaliger oraler Gabe von 500 mg etwa 0,4 mg/l).

### Verteilung

Kinetik-Studien zeigten im Gewebe deutlich höhere Azithromycin-Spiegel als im Plasma (bis zum 50-fachen der maximal bestimmten Plasmakonzentration), was darauf hinweist, dass der Wirkstoff in hohem Maße an Gewebe gebunden wird (Verteilungsvolumen im *Steady State* etwa 31 l/kg). Nach einmaliger Gabe von 500 mg liegen die Konzentrationen in Zielgeweben wie den Lungen, Tonsillen und der Prostata oberhalb der  $MHK_{50}$  wahrscheinlicher Erreger.

In experimentellen *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien reichte sich Azithromycin in Phagozyten an, die Freisetzung wird durch aktive Phagozytose stimuliert. In Tierstudien schien dieser Prozess zur Anreicherung von Azithromycin im Gewebe beizutragen. Die Proteinbindung von Azithromycin im Serum ist variabel und von der Serumkonzentration abhängig. Sie liegt zwischen 50% bei 0,05 mg/l und 12% bei 0,5 mg/l.

### Elimination

Die terminale Plasmaeliminationshalbwertszeit steht in engem Zusammenhang mit der Eliminationshalbwertszeit aus dem Gewebe, die 2 bis 4 Tage beträgt. Etwa 12% einer intravenös verabreichten Dosis werden über den Zeitraum von 3 Tagen unverändert im Urin ausgeschieden, das meiste in den ersten 24 Stunden. Ein wichtiger Eliminationsweg von Azithromycin ist die Ausscheidung über die Galle, vorwiegend in unveränderter Form. Die nachgewiesenen Metaboliten (durch N- und O-Demethylierung, durch Hydroxylierung der Desosamin- und Aglycon-Ringe sowie durch Spaltung des Cladinose-Konjugats gebildet) weisen keine mikrobiologische Aktivität auf.

Nach 5-tägiger Behandlung wurden bei älteren gesunden Probanden (> 65 Jahre) etwas höhere (29%) AUC-Werte beobachtet als bei jüngeren gesunden Probanden (< 45 Jahre). Allerdings werden diese Unterschiede nicht als klinisch relevant eingestuft. Aus diesem Grund wird keine Dosisanpassung empfohlen.

### Pharmakokinetik bei besonderen Populationen

#### Niereninsuffizienz

Nach einmaliger oraler Gabe von 1 g Azithromycin stiegen die durchschnittliche  $C_{max}$  und  $AUC_{0-120}$  bei Personen mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (GFR 10–80 ml/min) gegenüber Probanden mit normaler Nierenfunktion (GFR >80 ml/min) um 5,1% bzw. 4,2% an. Bei Probanden mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion stiegen die durchschnittliche  $C_{max}$  und  $AUC_{0-120}$  gegenüber den Normalwerten um 61% bzw. 35% an.

#### Leberinsuffizienz

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Serum-Pharmakokinetik von Azithromycin bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion deutlich von der Pharmakokinetik bei Patienten mit normaler Leberfunktion abweicht. Bei diesen Patienten scheint Azithromycin vermehrt im Urin nachweisbar zu sein, was möglicherweise eine Kompensation für die verminderte hepatische Clearance darstellt.

#### Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Azithromycin war bei älteren Männern mit der junger Erwachsener vergleichbar. Bei älteren Frauen kam es zwar zu höheren Spitzenkonzentrationen (Anstieg um 30–50%), aber nicht zu einer relevanten Akkumulation.

#### Säuglinge, Kleinkinder, Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik wurde an Kindern im Alter von 4 Monaten bis 15 Jahren nach Einnahme von Kapseln, Granulat oder einer Suspension untersucht. Unter einer Dosis von 10 mg/kg an Tag 1 gefolgt von 5 mg/kg an den Tagen 2–5 wird eine etwas niedrigere  $C_{max}$  erzielt als bei Erwachsenen. Die  $C_{max}$  beträgt bei Kindern zwischen 0,6 und 5 Jahren nach dreitägiger Anwendung 224 µg/l und bei Kindern zwischen 6 und 15 Jahren 383 µg/l. Die bei den älteren Kindern beobachtete  $t_{1/2}$  von 36 h lag im für Erwachsene erwarteten Bereich.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien, in denen hohe Dosen eingesetzt wurden, die Wirkstoff-Konzentrationen in Höhe des 40-fachen der in der klinischen Praxis erwarteten Konzentrationen ergaben, verursachte Azithromycin eine reversible Phospholipidose, die im Allgemeinen ohne erkennbare toxikologische Folgen blieb. Es gibt keine Hinweise darauf, dass diese Beobachtung für die normale Anwendung von Azithromycin beim Menschen von Bedeutung ist.

### Kanzerogenes Potential

Es wurden keine Langzeit-Studien an Tieren zur Beurteilung des kanzerogenen Potentials durchgeführt.

### Mutagenes Potential

Azithromycin zeigte in den folgenden Standard-Labortests kein mutagenes Potential: Maus-Lymphoma-Assay, Klastogentest an Lymphozyten des Menschen (Human Lymphocyte Clastogenic Assay) sowie Klastogentest am Knochenmark der Maus (Mouse Bone Marrow Clastogenic Assay).

### Reproduktionstoxizität

In Tierstudien zur Embryotoxizität bei Mäusen und Ratten wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Bei Ratten führten Azithromycin-Dosen von 100 und 200 mg/kg Körpergewicht pro Tag zu einer leichten Retardierung der fetalen Ossifikation sowie der maternalen Gewichtszunahme. In peri- und postnatalen Studien an Ratten wurde nach einer Behandlung mit 50 mg/kg/Tag Azithromycin und darüber eine leichte Retardierung beobachtet.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Mikrokristalline Cellulose (E 460a), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich] (E 470b), Natriumdodecylsulfat, Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), vorverkleisterte Stärke (Mais).

#### Filmüberzug:

Hypromellose (E 464), Lactose-Monohydrat, Macrogol 4000, Titandioxid (E 171).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blister

**Azithromycin STADA® 250 mg Filmtabletten**

Originalpackung mit 6 Filmtabletten.

**Azithromycin STADA® 500 mg Filmtabletten**

Originalpackung mit 3 Filmtabletten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH  
Stadastraße 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Telefon: 06101 603-0  
Telefax: 06101 603-3888  
Internet: www.stadapharm.de

## 8. Zulassungsnummern

62929.00.00  
62929.01.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:  
07.11.2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
20.12.2010

**10. Stand der Information**

Juni 2022

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin