

# Azi-TEVA<sup>®</sup> 200 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

teva

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azi-TEVA<sup>®</sup> 200 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml der rekonstituierten oralen Suspension enthalten 200 mg Azithromycin (als Dihydrat).

Jeder ml der rekonstituierten oralen Suspension enthält 40 mg Azithromycin (als Dihydrat).

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Benzylalkohol: 0,65 Mikrogramm/5 ml (entsprechend 0,13 Mikrogramm/ml)

Natrium: 35,2 mg/5 ml (entsprechend 7,1 mg/ml)

Sucrose: 3,75 g/5 ml (entsprechend 0,75 g/ml)

Sulfite: 0,74 Mikrogramm/5 ml (entsprechend 0,148 Mikrogramm/ml)

Schwefeldioxid: 0,11 Mikrogramm/5 ml (entsprechend 0,02 Mikrogramm/ml)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Weißes bis gelbliches Pulver

Nach Rekonstitution: Gelblich-weiße Suspension

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Azithromycin wird zur Behandlung folgender bakterieller Infektionen angewendet, die durch Azithromycin-empfindliche Mikroorganismen hervorgerufen werden:

- Infektionen der unteren Atemwege: Bronchitis und leichte bis mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie
- Infektionen der oberen Atemwege: Sinusitis und Pharyngitis/Tonsillitis
- akute Otitis media
- leichte bis mittelschwere Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes, wie z. B. Follikulitis, Zellulitis, Erysipel
- unkomplizierte, durch *Chlamydia trachomatis* verursachte Urethritis und Zervizitis

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

Azithromycin ist nicht das Mittel der ersten Wahl für die empirische Behandlung von Infektionen in Gebieten mit einer Prävalenz resistenter Isolate von 10 % und mehr (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Behandlungsdauer für die jeweiligen Infektionskrankheiten wird im Folgenden angegeben.

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht über 45 kg, Erwachsene:

Die Gesamtdosis Azithromycin beträgt 1 500 mg und wird auf drei Tage verteilt (einmal täglich 500 mg). Alternativ kann die Dosis auf fünf Tage verteilt werden (500 mg als Einmalgabe am ersten Tag und anschließend einmal täglich 250 mg).

Bei der unkomplizierten durch *Chlamydia trachomatis* verursachten Urethritis und Zervizitis beträgt die Dosis 1 000 mg und wird als einmalige perorale Gabe verabreicht.

Die Behandlung der Sinusitis ist für Erwachsene und Jugendliche über 16 Jahren vorgesehen.

# Azi-TEVA<sup>®</sup> 200 mg/5 ml Pulver

## zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



Für die Behandlung von Patienten mit einem Körpergewicht über 45 kg sind andere Darreichungsformen erhältlich.

### Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 45 kg

Azithromycin-Suspension sollte für Kinder mit einem Körpergewicht unter 45 kg angewendet werden. Die folgenden Empfehlungen beziehen sich auf die rekonstituierte Suspension mit 40 mg/ml (200 mg/5 ml).

Außer bei der Behandlung einer Streptokokken-Pharyngitis (dies ist die einzige Ausnahme) beträgt die Gesamtdosis bei Kindern im Alter von 1 Jahr und darüber 30 mg/kg, die über drei Tage in Form einer einmal täglichen Gabe von 10 mg/kg verabreicht werden. Alternativ kann Azithromycin auch über einen Zeitraum von 5 Tagen mit einer Einmalgabe von 10 mg/kg an Tag 1 gefolgt von einmal täglich 5 mg/kg an den Tagen 2 bis 5 verabreicht werden.

Die Azithromycin-Suspension sollte mit Hilfe der beiliegenden Dosierspritze so genau wie möglich dosiert werden. Diese Dosierspritze besitzt eine Skalierung mit 0,1 ml und 0,25 ml Abschnitten. 0,25 ml der Azithromycin-Suspension enthalten 10 mg Azithromycin.

Die Azithromycin-Suspension sollte wie folgt verabreicht werden:

Gewicht (kg)	3-tägige Behandlung*	5-tägige Behandlung*	Flascheninhalt
10-15	Von Tag 1 bis Tag 3 einmal täglich 10 mg/kg	An Tag 1 einmalig 10 mg/kg gefolgt von einmal täglich 5 mg/kg an den Tagen 2 bis 5	15 ml
16-25	An den Tagen 1 bis 3 einmal täglich 200 mg (5 ml)	An Tag 1 einmalig 200 mg (5 ml), gefolgt von einmal täglich 100 mg (2,5 ml) an den Tagen 2 bis 5	15 ml
26-35	An den Tagen 1 bis 3 einmal täglich 300 mg (7,5 ml)	An Tag 1 einmalig 300 mg (7,5 ml), gefolgt von einmal täglich 150 mg (3,75 ml) an den Tagen 2 bis 5	22,5 ml
36-45	An den Tagen 1 bis 3 einmal täglich 400 mg (10 ml)	An Tag 1 einmalig 400 mg (10 ml), gefolgt von einmal täglich 200 mg (5 ml) an den Tagen 2 bis 5	30 ml
> 45	Dosierung wie bei Erwachsenen		37,5 ml

\* Für die Behandlung einer Streptokokken-Pharyngitis gelten separate Dosierungsempfehlungen, die weiter unten beschrieben werden.

*Behandlung der Streptokokken-Pharyngitis bei Kindern im Alter von 2 Jahren und darüber:* Über drei Tage einmal täglich 10 mg/kg oder 20 mg/kg Azithromycin, wobei die maximale Tagesdosis von 500 mg nicht überschritten werden sollte. Allerdings ist weiterhin Penicillin die erste Wahl für die Behandlung der Pharyngitis mit *Streptococcus pyogenes* und in diesem Zusammenhang auch als Prophylaxe des rheumatischen Fiebers (siehe Abschnitt 4.1).

Die Höchstdosis bei Kindern entspricht der üblichen Dosis bei Erwachsenen von 1 500 mg Azithromycin.

### Sinusitis

Für die Behandlung der Sinusitis bei Kindern unter 16 Jahren liegen begrenzte Daten vor.

### Ältere Patienten

Ältere Patienten erhalten die empfohlene Erwachsenendosis. Da ältere Patienten eine Prädisposition für Arrhythmien aufweisen können, ist besondere Vorsicht geboten, da ein Risiko für die Entstehung von kardialen Arrhythmien und Torsades de pointes besteht (siehe Abschnitt 4.4).

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 10-80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

### **Art der Anwendung**

Azi-TEVA<sup>®</sup> sollte einmal täglich verabreicht werden. Die Suspension kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig von diesen eingenommen werden.

# Azi-TEVA<sup>®</sup> 200 mg/5 ml Pulver

## zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erythromycin, jegliche Makrolid- bzw. Ketolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Allergische Reaktionen

Wie bei Erythromycin und anderen Makroliden wurden schwerwiegende allergische Reaktionen, einschließlich Angioödem und Anaphylaxie (selten tödlich), Medikamentenausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) sowie dermatologische Reaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet. Unter Azithromycintherapie traten in manchen Fällen die Symptome erneut auf und erforderten eine längere Beobachtungs- und Behandlungsdauer.

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.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionseinschränkung (GFR 10-80 ml/min) ist keine Dosisanpassung notwendig.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (GFR < 10 ml/min) wurde eine 33%ige Erhöhung der systemischen Exposition von Azithromycin beobachtet (siehe Abschnitt 5.2).

#### Einschränkung der Leberfunktion

Da Azithromycin in der Leber verstoffwechselt wird, sollte die Anwendung von Azithromycin bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung mit Vorsicht durchgeführt werden. Fälle von fulminanter Hepatitis, die möglicherweise zu lebensbedrohlichem Leberversagen führen kann, wurden unter Azithromycin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten hatten vermutlich vorbestehende Lebererkrankungen oder weitere hepatotoxische Arzneimittel eingenommen.

Es wurde über Fälle von abnormaler Leberfunktion, Hepatitis, cholestatischem Ikterus, hepatischer Nekrose und Leberversagen berichtet, die teilweise einen tödlichen Ausgang hatten. Beim Auftreten von Zeichen und Symptomen einer Hepatitis sollte die Behandlung mit Azithromycin sofort abgebrochen werden.

In Fällen, in denen Anzeichen und Symptome einer Leberfunktionsstörung, wie ein plötzliches Schwächegefühl in Verbindung mit Gelbsucht, dunkel gefärbtem Urin, vermehrter Blutungsneigung oder hepatischer Enzephalopathie, auftreten, sollten umgehend Leberfunktionstests/-untersuchungen durchgeführt werden. Die Gabe von Azithromycin sollte abgebrochen werden, wenn eine Leberfunktionsstörung auftritt.

#### Ergot-Alkaloide und Azithromycin

Bei Patienten, die Mutterkornalkaloide erhielten, wurde durch die gleichzeitige Anwendung mit manchen Makrolidantibiotika Ergotismus ausgelöst. Es liegen keine Daten bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer Interaktion zwischen Ergotamin und Azithromycin vor. Dennoch sollte von einer gleichzeitigen Verabreichung von Mutterkornalkaloiden und Azithromycin aufgrund der theoretischen Möglichkeit des Entstehens von Ergotismus abgesehen werden.

#### QT-Zeitverlängerung

Unter einer Behandlung mit anderen Makroliden, einschließlich Azithromycin, wurden Verlängerungen der kardialen Repolarisation und des QT-Zeitintervalls beobachtet, welche auf das Risiko einer sich entwickelnden Herzrhythmusstörung und Torsades de pointes hindeuten (siehe Abschnitt 4.8). Da folgende Fälle mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsades de pointes) verbunden sind, die zum Herzstillstand führen können, sollte Azithromycin bei Patienten mit bestehender Prädisposition für Arrhythmien (vor allem Frauen und ältere Patienten) mit Vorsicht angewendet werden. Dies gilt für Patienten

- mit angeborener oder dokumentierter QT-Verlängerung,
- die gleichzeitig andere Wirkstoffe erhalten, welche bekanntermaßen zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (Chinidin und Procainamid) und Klasse III (Dofetilid, Amiodaron and Sotalol), Hydroxychloroquin, Cisaprid und Terfenadin; Antipsychotika wie Pimozid; Antidepressiva wie Citalopram und Fluorochinolone wie Moxifloxacin und Levofloxacin;
- mit Störungen des Elektrolythaushaltes, vor allem bei Hypokaliämie und Hypomagnesiämie;
- mit klinisch relevanter Bradykardie, Herzrhythmusstörungen oder schwerer Herzinsuffizienz.

#### Vor der Verschreibung von Azithromycin sollte folgendes berücksichtigt werden:

Azi-TEVA<sup>®</sup> ist nicht für die Behandlung schwerer Infektionen geeignet, bei denen schnell hohe Blutkonzentrationen des Antibiotikums erreicht werden müssen.

# Azi-TEVA<sup>®</sup> 200 mg/5 ml Pulver

## zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

teva

In Gebieten mit einer hohen Inzidenz der Erythromycin A-Resistenz ist es besonders wichtig, die Entwicklung der Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin und anderen Antibiotika zu beachten.

### Pneumonie

Wie für andere Makrolide wurden für Azithromycin in einigen europäischen Ländern hohe Resistenzraten von *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) berichtet (siehe Abschnitt 5.1). Dies sollte bei der Behandlung von *Streptococcus pneumoniae*-Infektionen berücksichtigt werden.

### Weichteilinfektion

Der Haupterreger von Weichteilinfektionen, *Staphylococcus aureus*, ist häufig resistent gegenüber Azithromycin. Daher ist eine Empfindlichkeitsprüfung als Voraussetzung der Behandlung von Weichteilinfektionen mit Azithromycin in Betracht zu ziehen.

### Pharyngitis/Tonsillitis

Azithromycin ist nicht das 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 die Behandlung 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.

### Infizierte Brandwunden

Azithromycin ist nicht für die Behandlung infizierter Brandwunden indiziert.

### Sexuell übertragbare Krankheiten

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

### Superinfektionen

Es ist auf mögliche Symptome einer Superinfektion mit nicht-empfindlichen Erregern wie Pilzen zu achten.

### Neurologische und psychiatrische Erkrankungen

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

### Myasthenia gravis

Über eine Verschlimmerung der Symptome der Myasthenia gravis und das erneute Auftreten der Myasthenia-Symptome wurde bei Patienten berichtet, die mit Azithromycin behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

### *Clostridioides difficile*-assoziierte Diarrhö

Über *Clostridioides difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde bei der Anwendung nahezu aller Antibiotika, einschließlich Azithromycin, berichtet, wobei der Schweregrad von leichter Diarrhö bis hin zu fataler Colitis reichen kann. Die Behandlung mit Antibiotika verändert die normale Darmflora und führt zur Überwucherung durch *C. difficile*.

*C. difficile* stellt die Toxine A und B her, die zur Entstehung der CDAD beitragen. Hypertoxin-produzierende *C. difficile*-Stämme bedingen eine erhöhte Morbidität und Mortalität, denn diese Infektionen können gegen antimikrobielle Therapien resistent sein, was eine Kolektomie erfordern kann. Eine CDAD ist bei allen Patienten mit Diarrhö nach antibiotischer Anwendung in Betracht zu ziehen. Es ist eine sorgfältige Anamnese zu erheben, da Fälle von CDAD mehr als zwei Monate nach Verabreichung von Antibiotika beschrieben worden sind.

### Pseudomembranöse Kolitis

Nach Anwendung von Makrolid-Antibiotika wurde über Fälle von pseudomembranöser Kolitis berichtet. Bei Patienten, bei denen nach Beginn der Behandlung mit Azithromycin Durchfall auftritt, ist an diese Diagnose zu denken.

### Langzeit-Anwendung

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

### *Mycobacterium avium*-Komplex (MAK)-Infektion bei Kindern

Die Evidenz für die Sicherheit von Azithromycin bei Kindern unter 6 Monaten ist begrenzt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Azithromycin bei der Prävention oder Behandlung der *Mycobacterium avium*-Komplex (MAK)-Infektion bei Kindern ist nicht bekannt.

# Azi-TEVA<sup>®</sup> 200 mg/5 ml Pulver

## zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

teva

### Sonstige Bestandteile

#### *Benzylalkohol*

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (so genanntes „Gasping-Syndrom“) bei Kleinkindern in Verbindung gebracht.

Bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) darf das Arzneimittel aufgrund des erhöhten Risikos durch Akkumulation nicht länger als eine Woche angewendet werden

#### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält 35,2 mg Natrium pro 5 ml zubereiteter Suspension, entsprechend 1,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

#### *Sucrose*

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose (3,75 g/5 ml zubereiteter Suspension).

Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten Azi-TEVA<sup>®</sup> nicht einnehmen.

#### *Sulfite und Schwefeldioxid*

Können selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

## 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 eingenommen werden. Azithromycin sollte mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Antazidum eingenommen werden.

Die gleichzeitige Gabe von Azithromycin Retardgranulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit einer Einzeldosis von 20 ml Co-Magaldrox (Aluminiumhydroxid und Magnesiumhydroxid) hatte keinen Einfluss auf die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Absorption/Resorption von Azithromycin.

### *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 (Didesoxyinosin)*

Die gleichzeitige Verabreichung von täglich 1 200 mg Azithromycin und täglich 400 mg Didanosin bei 6 HIV-positiven Probanden schien im Vergleich zu Placebo keinen Einfluss auf die *Steady-state*-Pharmakokinetik von Didanosin zu haben.

### *Digoxin und Colchicin (P-gp-Substrate)*

Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Gabe von Makrolid-Antibiotika einschließlich Azithromycin, mit Substraten des P-Glycoproteins wie Digoxin und Colchicin zu erhöhten Serumspiegeln des P-Glycoprotein-Substrats führt. Wenn Azithromycin gleichzeitig mit P-Glycoprotein-Substraten wie Digoxin verabreicht wird, muss die Möglichkeit höherer Serumkonzentrationen der Substrate berücksichtigt werden.

### *Zidovudin*

Azithromycin-Einzeldosen zu 1 000 mg und die mehrfache Verabreichung von Dosen zu 1 200 mg oder 600 mg hatten nur geringen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Zidovudin oder seines Glucuronid-Metaboliten im Plasma oder auf die Exkretion im Urin. Allerdings hatte die Verabreichung von Azithromycin einen Anstieg der Konzentration von phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch aktiven Metaboliten, in mononukleären Zellen des peripheren Blutes zur Folge. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt, sie könnte aber für den Patienten von Vorteil sein.

### *Cytochrom-P450-System*

Azithromycin geht keine signifikante Wechselwirkung mit dem hepatischen Cytochrom-P450-System ein. Daher werden pharmakokinetische Interaktionen, wie sie von Erythromycin und anderen Makroliden bekannt sind, für Azithromycin nicht erwartet. Eine Induktion bzw. eine Inaktivierung des hepatischen Cytochrom-P450-Systems über einen Cytochrom-Metaboliten-Komplex findet mit Azithromycin nicht statt.

# Azi-TEVA<sup>®</sup> 200 mg/5 ml Pulver

## zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

**teva**

### *Mutterkornalkaloide*

Wegen der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus wird die gleichzeitige Anwendung von Derivaten der Mutterkornalkaloide und Azithromycin nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Studien wurden mit Azithromycin und den folgenden Substanzen durchgeführt, von denen bekannt ist, dass sie einer signifikanten Verstoffwechslung durch Cytochrom P450 unterliegen.

### *Atorvastatin*

Eine gleichzeitige Verabreichung von Atorvastatin (täglich 10 mg) und Azithromycin (täglich 500 mg) führte zu keiner Änderung der Plasmakonzentration von Atorvastatin (basierend auf einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmungstest). Nach der Markteinführung wurden jedoch Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten berichtet, die Azithromycin zusammen mit Statinen erhielten.

### *Carbamazepin*

In einer pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudie mit gesunden Probanden war hinsichtlich der Plasmaspiegel von Carbamazepin oder seinem aktiven Metabolit keine signifikante Wirkung bei Patienten, die gleichzeitig Azithromycin erhielten, beobachtet worden.

### *Cimetidin*

In einer pharmakokinetischen Studie, die die Auswirkungen einer 2 Stunden vor einer Azithromycingabe verabreichten Einzelgabe von Cimetidin auf die Pharmakokinetik von Azithromycin untersuchte, wurden keine Veränderungen der Pharmakokinetik von Azithromycin beobachtet.

### *Orale Antikoagulantien vom Cumarin-Typ*

In einer pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudie mit gesunden Probanden wurde die antikoagulierende Wirkung einer Einmaldosis von 15 mg Warfarin durch die Verabreichung von Azithromycin nicht verändert. Seit der Markteinführung sind Fälle beschrieben worden, bei denen die Antikoagulation als Folge einer gleichzeitigen Verabreichung von Azithromycin und oralen Antikoagulantien vom Cumarin-Typ verstärkt wurde. Obwohl kein kausaler Zusammenhang zu bestehen scheint, sollte die Häufigkeit der Bestimmung der Prothrombinzeit neu überdacht werden, wenn Azithromycin bei Patienten angewendet wird, die orale Antikoagulantien vom Cumarin-Typ erhalten.

### *Ciclosporin*

In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden, die 3 Tage lang 500 mg Azithromycin täglich oral und anschließend eine orale Einzeldosis von 10 mg/kg Ciclosporin erhielten, waren die anschließenden  $C_{\max}$  und  $AUC_{0-5}$  von Ciclosporin signifikant erhöht. Daher ist Vorsicht geboten, bevor die gleichzeitige Verabreichung dieser Substanzen in Betracht gezogen wird. Wenn eine Kombinationstherapie notwendig ist, sind die Ciclosporin-Spiegel sorgfältig zu überwachen und die Dosis entsprechend anzupassen.

### *Efavirenz*

Die gleichzeitige Verabreichung einer täglichen Einzeldosis von 600 mg Azithromycin und 400 mg Efavirenz über 7 Tage führte zu keinen klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

### *Fluconazol*

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis von 1 200 mg Azithromycin führte zu keiner Veränderung der Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 800 mg Fluconazol. Gesamtexposition und Halbwertszeit von Azithromycin blieben durch die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol unverändert, wobei allerdings eine klinisch insignifikante Senkung von  $C_{\max}$  (18 %) bei Azithromycin beobachtet wurde.

### *Indinavir*

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis von 1 200 mg Azithromycin hatte keine statistisch signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Indinavir, welches 5 Tage lang dreimal täglich in Dosen von 800 mg verabreicht wurde.

### *Methylprednisolon*

In einer pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudie mit gesunden Probanden zeigte Azithromycin keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Methylprednisolon.

### *Midazolam*

Bei gesunden Probanden verursachte die gleichzeitige Verabreichung von täglich 500 mg Azithromycin über 3 Tage keine klinisch signifikanten Änderungen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer Einzeldosis von 15 mg Midazolam.

### *Nelfinavir*

Die gleichzeitige Verabreichung von 1 200 mg Azithromycin und Nelfinavir im *Steady State* (dreimal täglich 750 mg) führte zu erhöhten Azithromycinkonzentrationen. Es wurden keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen beobachtet und es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

# Azi-TEVA<sup>®</sup> 200 mg/5 ml Pulver

## zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

**teva**

### *Rifabutin*

Die gleichzeitige Verabreichung von Azithromycin und Rifabutin beeinflusste die Serumspiegel beider Substanzen nicht. Neutropenie wurde bei Probanden beobachtet, welche gleichzeitig mit Azithromycin und Rifabutin behandelt wurden. Obwohl Neutropenie mit der Anwendung von Rifabutin in Verbindung gebracht wird, ist ein ursächlicher Zusammenhang mit der Kombination mit Azithromycin nicht feststellbar (siehe Abschnitt 4.8).

### *Sildenafil*

Bei gesunden männlichen Probanden gab es keine Anzeichen einer Wirkung von Azithromycin (3 Tage lang 500 mg täglich) auf die AUC und  $C_{max}$  von Sildenafil oder seinen zirkulierenden Hauptmetaboliten.

### *Terfenadin*

Pharmakokinetische Studien ergaben keinen Hinweis auf Wechselwirkungen zwischen Azithromycin und Terfenadin. Es gab seltene Fallberichte, in denen die Möglichkeit einer derartigen Wechselwirkung nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte, allerdings gab es keine spezifische Evidenz dafür, dass es zu einer Wechselwirkung gekommen war.

Wie auch bei anderen Makroliden, ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Azithromycin und Terfenadin Vorsicht geboten.

### *Theophyllin*

Es gibt keine Hinweise einer klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkung bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Azithromycin und Theophyllin bei gesunden Probanden.

### *Triazolam*

Bei 14 gesunden Probanden war bei einer gleichzeitigen Verabreichung von 500 mg Azithromycin an Tag 1 und 250 mg an Tag 2 zusammen mit 0,125 mg Triazolam an Tag 2 im Vergleich zu Triazolam und Placebo keine signifikante Wirkung auf die einzelnen pharmakokinetischen Variablen von Triazolam erkennbar.

### *Trimethoprim/Sulfamethoxazol*

Die gleichzeitige Verabreichung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol DS (160 mg/800 mg) über 7 Tage mit 1 200 mg Azithromycin an Tag 7 hatte hinsichtlich Trimethoprim und Sulfamethoxazol keine signifikante Wirkung auf die Plasmaspitzenkonzentrationen, Gesamtexposition oder Urinausscheidung. Die Serumspiegel von Azithromycin waren vergleichbar mit denen anderer Studien.

### *Cisaprid*

Cisaprid wird in der Leber durch das Enzym CYP3A4 verstoffwechselt. Da Makrolide dieses Enzym hemmen, kann es bei gleichzeitiger Verabreichung von Cisaprid zu einer Zunahme von Verlängerungen des QT-Intervalls, ventrikulären Arrhythmien und Torsades des pointes kommen.

### *Astemizol, Alfentanil*

Es sind keine Daten zu Wechselwirkungen mit Astemizol und Alfentanil verfügbar. Vor dem Hintergrund der beschriebenen Wirkverstärkung bei gemeinsamer Verabreichung mit dem Makrolid-Antibiotikum Erythromycin ist bei gleichzeitiger Anwendung dieser Wirkstoffe mit Azithromycin Vorsicht geboten.

### *Substanzen, die das QT-Zeitintervall verlängern*

Azithromycin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die Arzneimittel erhalten, welche bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern und damit zu Herzrhythmusstörungen führen können, z. B. Hydroxychloroquin (siehe Abschnitt 4.4).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### *Schwangerschaft*

Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Azithromycin bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität erwies sich Azithromycin als plazentagängig, jedoch wurden keine teratogenen Effekte beobachtet. Die Sicherheit von Azithromycin wurde im Hinblick auf die Anwendung der aktiven Substanz während der Schwangerschaft nicht bestätigt. Daher sollte Azithromycin während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.

### *Stillzeit*

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

Schwerwiegende nachteilige Wirkungen von Azithromycin auf die gestillten Säuglinge wurden nicht beobachtet. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Azithromycin-Therapie verzichtet werden soll bzw. die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Therapienutzen für die Frau berücksichtigt werden.

# Azi-TEVA<sup>®</sup> 200 mg/5 ml Pulver

## zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



### 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

Azi-TEVA<sup>®</sup> hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei diesen Tätigkeiten sollte jedoch beachtet werden, dass Nebenwirkungen wie z. B. Schwindel und Krampfanfälle auftreten können.

### 4.8 Nebenwirkungen

Die untenstehende Tabelle listet nach Systemorganklassen und Häufigkeit Nebenwirkungen auf, die aus klinischen Studien und Postmarketing-Beobachtungen stammen. Innerhalb der einzelnen Häufigkeiten werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad angegeben. Etwa 13 % der in klinischen Studien eingeschlossenen Patienten berichteten über unerwünschte Ereignisse, wobei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts am häufigsten waren.

Nebenwirkungen, die möglicherweise bzw. wahrscheinlich mit der Anwendung von Azithromycin in Zusammenhang stehen, basierend auf Erfahrungen aus klinischen Untersuchungen sowie Postmarketing-Beobachtungen:

System Organklasse	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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidose Vaginitis Pneumonie Pilzinfektion bakterielle Infektion Pharyngitis Gastroenteritis Atemwegser- krankung Rhinitis orale Candidose			Pseudo- membranöse Colitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie Neutropenie Eosinophilie			Thrombozyto- penie hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem Überempfindlich- keit			Anaphylaktische Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			Anorexie			
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität Insomnie	Agitation Depersonalisation		Aggression Angst Delirium Halluzinationen



## Azi-TEVA® 200 mg/5 ml Pulver

teva

## zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindel Somnolenz Dysgeusie Parästhesie			Synkopen Krampfanfälle Hypästhesie psycho-motorische Hyperaktivität Anosmie Ageusie Parosmie Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Sehstörung			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Erkrankungen des Ohrs Vertigo			Beeinträchtigung des Hörvermögens, einschl. Taubheit und/oder Tinnitus
Herzerkrankungen			Palpitationen			Torsades de pointes (s. Abschnitt 4.4), Arrhythmien (s. Abschnitt 4.4), einschließlich ventrikulärer Tachykardien QT-Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen			Hitzewallung			Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe Epistaxis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Erbrechen Abdominalschmerz Übelkeit	Gastritis Obstipation Blähungen Dyspepsie Dysphagie Meteorismus Mundtrockenheit Eruktion Geschwüre im Mund vermehrte Speichelsekretion weiche Stühle	Verfärbung der Zähne		Pankreatitis Verfärbung der Zunge
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis	Leberfunktion anormal cholestatischer Ikterus		Leberversagen, in seltenen Fällen mit tödlichem

Azi-TEVA<sup>®</sup> 200 mg/5 ml Pulver

teva

## zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

						Verlauf (siehe Abschnitt 4.4) fulminante Hepatitis Lebernekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag Pruritus Urtikaria Dermatitis trockene Haut Hyperhidrose	Lichtempfindlichkeitsreaktion	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Stevens-Johnson-Syndrom Toxische epidermale Nekrolyse Erythema multiforme Makulopapulöser Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Arthrose Myalgie Rückenschmerzen Nackenschmerzen			Arthralgie
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege			Dysurie Nierenschmerzen			Akutes Nierenversagen interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Metrorrhagie testikuläre Dysfunktion Vaginitis			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Ödeme Asthenie Unwohlsein Erschöpfung Ödem im Gesicht Brustkorbschmerz Fieber Schmerzen periphere Ödeme			
Untersuchungen		Lymphozyten-zahl verringert Eosinophilen-zahl erhöht Bicarbonat im Blut vermindert Basophile erhöht Monozyten erhöht Neutrophile erhöht	Aspartat-aminotransferase erhöht Alaninaminotransferase erhöht Bilirubin im Blut erhöht Blutharnstoff erhöht Kreatinin im Blut erhöht Kalium im Blut anormal alkalische Phosphatase erhöht Chlorid erhöht			

# Azi-TEVA<sup>®</sup> 200 mg/5 ml Pulver

## zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



			Glukose erhöht Thrombozyten erhöht Hämatokrit verringert Bicarbonat erhöht Natrium anormal		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Post-interventionelle Komplikationen		

Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Prophylaxe oder der Behandlung des *Mycobacterium avium*-Komplexes im Zusammenhang stehen, und auf Erfahrungen in klinischen Studien und auf der Überwachung nach Markteinführung basieren. Diese Nebenwirkungen unterscheiden sich entweder in der Art oder der Häufigkeit von denen, die bei schnell oder verzögert freisetzenden Formulierungen berichtet wurden:

	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis ≤ 1/100)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	
		Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien, Dysgeusie	Hypästhesie
Augenerkrankungen		Sehstörung	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Taubheit	Hörstörung Tinnitus
Herzkrankungen			Palpitationen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Abdominalschmerz Übelkeit Blähungen Bauchbeschwerden weiche Stühle		
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautauschlag Pruritus	Stevens-Johnson-Syndrom Lichtempfindlichkeitsreaktion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Erschöpfung	Asthenie Unwohlsein

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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

Die Symptome, die bei einer höheren als der empfohlenen Dosierung auftreten, sind vergleichbar mit den bekannten Nebenwirkungen unter normaler Dosierung.

#### Symptome

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

# Azi-TEVA<sup>®</sup> 200 mg/5 ml Pulver

## zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

teva

### Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sind falls erforderlich die Verabreichung von Aktivkohle und die allgemeinen symptomatischen und unterstützenden Maßnahmen angezeigt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika, systemisch; Makrolide.

ATC-Code: J01FA10

Azithromycin ist ein Makrolid-Antibiotikum aus der Gruppe der Azalide.

Das Molekül ist durch Hinzufügen eines Stickstoffatoms an den Laktoring von Erythromycin A entstanden. Der chemische Name von Azithromycin lautet 9-Deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homo-Erythromycin A. Das Molekulargewicht beträgt 749,0.

### Wirkmechanismus

Die Wirkung von Azithromycin basiert auf der Unterdrückung der bakteriellen Proteinsynthese. Es kommt zu einer Bindung an die 50-S-Untereinheit und damit zu einer Hemmung der Translokation der Peptide.

### (Kreuz)-Resistenz

Im Allgemeinen wurden für Resistenzen unterschiedlicher Bakterienpezies gegenüber Makroliden drei Mechanismen beschrieben: Modifikationen der Bindungsstelle, Modifikationen des Antibiotikums und Modifikationen des Antibiotika-Transports (Efflux). Der Efflux beruht bei Streptokokken auf den *mef*-Genen und führt zu einer begrenzten Makrolid-Resistenz (M-Phänotyp). Die Modifikationen der Bindungsstelle erfolgen durch *erm*-kodierte Methylasen.

Zwischen Erythromycin, Azithromycin und anderen Makroliden und Lincosamiden besteht vollständige Kreuzresistenz für *Streptococcus pneumoniae*, beta-hämolisierenden Streptokokken der A-Gruppe, *Enterococcus* spp. und *Staphylococcus aureus*, einschließlich Methicillin-resistenter *S. aureus* (MRSA).

Penicillin-sensible *S. pneumoniae* sind eher gegenüber Azithromycin empfindlich als Penicillin-resistente Stämme von *S. pneumoniae*. Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) sind gegenüber Azithromycin weniger wahrscheinlich empfindlich als Methicillin-sensible *S. aureus* (MSSA).

Die Induktion einer relevanten Resistenz entsprach in *in-vitro*- und *in-vivo*-Modellen nach neun subletalen Passagen des Wirkstoffs einer Zunahme der MHK-Werte um  $\leq 1$  Verdünnungsstufe für *S. pyogenes*, *H. influenzae* und *Enterobacteriaceae* und um drei Verdünnungsstufen für *S. aureus*. Das Auftreten einer *in-vitro*-Resistenz aufgrund von Mutationen ist selten.

### Breakpoint-Werte

Breakpoint-Werte für die Azithromycin-Empfindlichkeit bei typischen bakteriellen Erregern:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Breakpoints (2021, v. 11.0):

Erreger	sensibel [mg/l]	resistent [mg/l]
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	$\leq 1$	$> 2$
Streptococcus-Gruppen A, B, C und G <sup>1</sup>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Note <sup>3</sup>	Note <sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Die klinische Evidenz für die Wirksamkeit von Makroliden bei *H. influenzae*-Atemwegsinfektionen ist aufgrund der hohen Spontanheilungsraten widersprüchlich. Sollte ein Makrolid gegen diese Spezies getestet werden müssen, sollten die epidemiologischen Cut-Off-Werte (ECOFFs) verwendet werden, um Stämme mit erworbener Resistenz nachzuweisen. Der ECOFF für Azithromycin beträgt 4 mg/l.

<sup>3</sup> Azithromycin wird stets in Kombination mit einem anderen wirksamen Antibiotikum verwendet. Für Testzwecke zum Nachweis erworbener Resistenzmechanismen beträgt der ECOFF 1 mg/l.

# Azi-TEVA<sup>®</sup> 200 mg/5 ml Pulver

## zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



### Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen – lokale Infektionen zur Resistenzsituation wünschenswert. Sollte auf Grund der lokalen Prävalenz der Resistenz der Nutzen des Mittels zumindest bei einigen Infektionen in Frage gestellt sein, sollte eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

Spezies, die auf Grund erworbener Resistenzen problematisch sein können: die Prävalenz der Resistenz liegt in mindestens einem Land der Europäischen Union bei 10 % oder höher.

Die folgenden Angaben entsprechen den europäisch harmonisierten Daten. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Azithromycin in Deutschland finden Sie als weitere Angabe am Ende dieser Fachinformation.

Tabelle: Antibakterielles Spektrum von Azithromycin

Spezies
<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b>Gram-positive aerobe Mikroorganismen</b>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Erythromycin-empfindlich Penicillin-empfindlich
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erythromycin-empfindlich
<b>Gram-negative aerobe Mikroorganismen</b>
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Escherichia coli</i> -ETEC
<i>Escherichia coli</i> -EAEC
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i> Erythromycin-empfindlich Erythromycin-teilsensibel
<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Porphyromonas</i> spp.
<i>Propionibacterium</i> spp.
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Listeria</i> spp.
<i>Mycobacterium avium</i> -Komplex
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>

# Azi-TEVA<sup>®</sup> 200 mg/5 ml Pulver

## zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

teva

<i>Ureaplasma ureolyticum</i>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Gram-positive aerobe Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> Methicillin-empfindlich
Koagulase-neg. Staphylokokken Methicillin-empfindlich*
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicillin-teilsensibel Penicillin-resistent Erythromycin-teilsensibel
Streptokokken der Viridans-Gruppe Penicillin-teilsensibel
<b>Gram-negative aerobe Mikroorganismen</b>
<i>Moraxella catarrhalis</i> Erythromycin-resistent
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Gram-positive aerobe Mikroorganismen</b>
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Enterococcus</i> spp.
Staphylokokken MRSA, MRSE
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Erythromycin-resistent Penicillin- & Erythromycin-resistent
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erythromycin-resistent
Streptokokken der Viridans-Gruppe Penicillin-resistent Erythromycin-resistent
<b>Gram-negative aerobe Mikroorganismen</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Bacteroides fragilis</i> Gruppe

\*Resistenz größer 50 %

### Kinder und Jugendliche

Aufgrund der Bewertung von Studien, die bei Kindern durchgeführt wurden, wird die Anwendung von Azithromycin zur Behandlung von Malaria - sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Arzneimitteln, die auf Chloroquin oder Artemisinin basieren - nicht empfohlen, weil die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Antimalariamitteln, die zur Behandlung von unkomplizierter Malaria empfohlen werden, nicht nachgewiesen werden konnte.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Verabreichung beträgt die Bioverfügbarkeit von Azithromycin etwa 37 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 2-3 Stunden erzielt.

# Azi-TEVA<sup>®</sup> 200 mg/5 ml Pulver

## zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



### Verteilung

Oral verabreichtes Azithromycin wird im Körper ausgedehnt verteilt. Pharmakokinetik-Studien zeigten in den Geweben deutlich höhere Azithromycin-Konzentrationen (bis zum 50-fachen der im Plasma bestimmten Spitzenkonzentration) als im Plasma. Dies weist darauf hin, dass die Substanz umfangreich im Gewebe gebunden wird (das Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt etwa 31 l/kg). Die nach einer Einzeldosis zu 500 mg bestimmte mittlere Spitzenkonzentration ( $C_{max}$ ) beträgt etwa 0,4 µg/ml und wird 2-3 Stunden nach der Verabreichung erreicht. Unter der empfohlenen Dosierung tritt in Serum/Plasma keine Akkumulation auf. In den Geweben, in denen die Konzentrationen deutlich höher sind als im Serum/Plasma, kommt es zu einer Akkumulation. Drei Tage nach Verabreichung von 500 mg als Einzeldosis oder in geteilten Dosen wurden in Lunge, Prostata, Tonsillen und Serum Konzentrationen von 1,3-4,8 µg/g, 0,6-2,3 µg/g, 2,0-2,8 µg/g bzw. 0-0,3 µg/ml gemessen.

Die in peripheren Leukozyten gemessenen mittleren Spitzenkonzentrationen liegen über der  $MHK_{90}$  der häufigsten Erreger.

In experimentellen *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien akkumulierte Azithromycin in Phagozyten; die Freisetzung wird durch eine aktive Phagozytose gefördert. In Tiermodellen schien dieser Prozess zur Akkumulation von Azithromycin im Gewebe beizutragen.

Die Bindung von Azithromycin an Plasmaproteine ist variabel und schwankt in Abhängigkeit von der Serumkonzentration zwischen 52 % bei 0,005 µg/ml und 18 % bei 0,5 µg/ml.

### Biotransformation und Elimination

Die terminale Plasmaeliminationshalbwertszeit folgt der Gewebe-Depletions-Halbwertszeit von 2 bis 4 Tagen. Bei älteren Probanden (> 65 Jahren) wurden nach einem 5-tägigen Behandlungszyklus jeweils höhere AUC-Werte (29 %) beobachtet als bei jüngeren Probanden (< 45 Jahre). Allerdings werden diese Differenzen nicht als klinisch relevant betrachtet. Aus diesem Grund wird keine Dosisanpassung empfohlen. Über einen Zeitraum von 3 Tagen werden etwa 12 % einer intravenös verabreichten Dosis unverändert im Urin ausgeschieden, der größte Teil in den ersten 24 Stunden. In der menschlichen Galle wurden 2 Tage nach einem 5-tägigen Behandlungszyklus Azithromycin-Konzentrationen von bis zu 237 µg/ml und 10 Metaboliten bestimmt (gebildet durch N- und O-Demethylierung, durch Hydroxylierung der Desosamin- und Aglykon-Ringe sowie durch Spaltung des Cladinose-Konjugats). Ein Vergleich von HPLC-Ergebnissen und mikrobiologischen Untersuchungen weist darauf hin, dass die Metaboliten für die mikrobiologische Wirkung von Azithromycin keine Rolle spielen.

### Pharmakokinetik in besonderen Patientengruppen

#### Niereninsuffizienz

Nach einmaliger oraler Zufuhr von 1 g Azithromycin nahmen die mittlere  $C_{max}$  und  $AUC_{0-120}$  bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate von 10-80 ml/min) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (GFR > 80 ml/min) um 5,1 % bzw. 4,2 % zu. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (GFR < 10 ml/min) stiegen die mittlere  $C_{max}$  und  $AUC_{0-120}$  im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um 61 % bzw. 35 % an.

#### Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion gibt es keine Hinweise auf eine deutliche Änderung der Serum-Pharmakokinetik von Azithromycin im Vergleich zu einer normalen Leberfunktion. Bei diesen Patienten scheint Azithromycin vermehrt im Urin aufzutreten, möglicherweise um die verminderte hepatische Clearance zu kompensieren. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Azithromycin bei Patienten mit schwererer Einschränkung der Leberfunktion vor.

#### Ältere Patienten

Bei älteren Männern war die Pharmakokinetik von Azithromycin mit der jüngerer Erwachsener vergleichbar; dagegen wurden bei älteren Frauen zwar höhere Spitzenkonzentrationen (Anstieg um 30-50 %), aber keine relevante Akkumulation beobachtet.

#### Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik wurde bei Kindern im Alter von 4 Monaten – 15 Jahren bestimmt, die Kapseln, Granulat oder die Suspension erhielten. Unter 10 mg/kg an Tag 1 gefolgt von 5 mg/kg an den Tagen 2-5 ist die erzielte  $C_{max}$  etwas niedriger als bei Erwachsenen und beträgt bei Kindern im Alter von 0,6 bis 5 Jahren 224 µg/l und bei 3-tägiger Verabreichung und 383 µg/l bei Kindern im Alter von 6-15 Jahren. Die  $t_{1/2}$  von 36 h bei älteren Kindern liegt im erwarteten Bereich für Erwachsene.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Studien mit Expositionen in Höhe des 40-fachen der durch die in der klinischen Praxis verwendeten therapeutischen Dosen erzielten Exposition verursachte Azithromycin eine reversible Phospholipidose, die in der Regel aber nicht mit toxikologischen Konsequenzen verbunden war. Die Relevanz dieser Beobachtung für Menschen, die Azithromycin entsprechend den Empfehlungen erhalten, ist unbekannt.

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

#### Karzinogenes Potenzial

Es wurden keine Langzeit-Studien an Tieren vorgenommen, die das karzinogene Potenzial untersuchten.

# Azi-TEVA<sup>®</sup> 200 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

**teva**

## *Mutagenes Potenzial*

In *In-vivo*- und *In-vitro*-Test-Modellen gab es keine Hinweise auf ein Potenzial für genetische und chromosomale Mutationen.

## *Reproduktionstoxizität*

In Embryotoxizitäts-Studien an Ratten wurden nach oraler Verabreichung von Azithromycin keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Bei Ratten führte Azithromycin in Dosen von 100 und 200 mg/kg Körpergewicht/Tag zu einer leichten Verzögerung der fetalen Ossifikation und der mütterlichen Gewichtszunahme. In peri- und postnatalen Studien an Ratten wurden nach einer Behandlung mit 50 mg/kg/Tag Azithromycin und darüber leichte Retardierungen beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid  
Sucrose  
Xanthangummi (E415)  
Natriumphosphat  
Hyprolose  
Kirscharoma Trusil (enthält Benzylalkohol und Schwefeldioxid)  
Vanillearoma (enthält Sulfite)  
Bananenaroma (enthält Sulfite)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flaschen: 2 Jahre  
Nach der Rekonstitution (für Azithromycin 15 ml): 5 Tage  
Nach der Rekonstitution (für Azithromycin 30 ml): 10 Tage

*Nach Rekonstitution:* Nicht über 25 °C lagern.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

*Ungeöffnete Flaschen:* Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit kindersicherem PP-Verschluss

#### Packungsgrößen:

12,555 g Pulver zur Herstellung von 15 ml Suspension (600 mg/15 ml)  
Jede Flasche enthält eine Überfüllung von 5 ml, um eine vollständige Dosierung zu gewährleisten.

25,110 g Pulver zur Herstellung von 30 ml Suspension (1 200 mg/30 ml)  
Jede Flasche enthält eine Überfüllung von 5 ml, um eine vollständige Dosierung zu gewährleisten.

Orale Dosierspritze (5 ml). Die Spritze besitzt eine Skalierung in 0,1 ml und 0,25 ml Schritten.



# Azi-TEVA<sup>®</sup> 200 mg/5 ml Pulver

## zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung der Suspension:

Zunächst das Pulver durch kräftiges Klopfen lösen.

Für die 15 ml-(600 mg)-Flasche: 9,5 ml Wasser mit der Dosierspritze hinzugeben.

Nach Rekonstitution ist die Flasche mit 5 ml überfüllt, um die Entnahme vollständiger Dosen bis zum Schluss zu gewährleisten.

Für die 30 ml-(1.200 mg)-Flasche: 16,5 ml Wasser mit der Dosierspritze hinzugeben.

Nach Rekonstitution ist die Flasche mit 5 ml überfüllt, um die Entnahme vollständiger Dosen bis zum Schluss zu gewährleisten.

Gut Schütteln.

Es sollte eine Einweisung in die korrekte Anwendung der oralen Dosierspritze erfolgen.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

### 8. ZULASSUNGSNUMMER

67895.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. Oktober 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Oktober 2009

### 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

**Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: April 2023) finden Sie in der folgenden Tabelle:**

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien:

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Mycobacterium avium</i> <sup>o</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>≈</sup>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Legionella pneumophila</i> <sup>o</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>

# Azi-TEVA<sup>®</sup> 200 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i> <sup>°</sup>
<i>Chlamydia pneumoniae</i> <sup>°</sup>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>°</sup>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus hämolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>Ω</sup>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

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

<sup>+</sup> In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

<sup>Ω</sup> Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter 10 %.

<sup>=</sup> In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 10 %.