

AZITHROMYCIN DR. FRIEDRICH EBERTH 500 mg

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azithromycin Dr. Friedrich Eberth 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Azithromycin (als Azithromycin-Dihydrat). Nach Rekonstitution enthält 1 ml 100 mg Azithromycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 114 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißes bis weißliches lyophilisiertes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Azithromycin Dr. Friedrich Eberth wird angewendet bei Erwachsenen mit erforderlicher anfänglicher intravenöser Therapie zur Behandlung der folgenden Infektionen, die durch Azithromycinempfindliche Erreger hervorgerufen werden (siehe Abschnitt 5.1):

- ▶ ambulant erworbene Pneumonie, einschließlich Legionärskrankheit
- ▶ Beckenentzündung (PID)

Die allgemein anerkannten Leitlinien zur angemessenen Anwendung von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Ambulant erworbene Pneumonie:

Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg als eine einmal tägliche intravenöse Gabe über mindestens 2 aufeinander folgende Tage. Auf die intravenöse Behandlung sollte eine orale Gabe von 500 mg Azithromycin als tägliche Einzeldosis folgen. Die Gesamtdauer der Behandlung beträgt 7 – 10 Tage.

Beckenentzündung (PID):

Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg als eine einmal tägliche intravenöse Gabe über 1 – 2 Tage. Auf die intravenöse Behandlung sollte eine orale Gabe von 250 mg Azithromycin als tägliche Einzeldosis folgen. Die Gesamtdauer der Behandlung beträgt 7 Tage.

Der Zeitpunkt der Umstellung von der intravenösen auf die nachfolgende orale Behandlung ist abhängig vom klinischen Ansprechen und Ermessen des behandelnden Arztes.

Ältere Patienten

Ältere Patienten erhalten die unter „Erwachsene“ beschriebene Dosis. Da ältere Patienten eine Prädisposition für Herzrhythmusstörungen aufweisen können, ist besondere Vorsicht geboten, da das Risiko der Entwicklung einer kardialen Arrhythmie und Torsade de pointes (ventrikuläre Tachykardie) besteht (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (GFR 10 – 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei der Anwendung von Azithromycin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 10 ml/min) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerwiegenden Lebererkrankungen sollte das Arzneimittel jedoch mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Azithromycin sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Azithromycin als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Behandlung von Infektionen bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Nach Rekonstitution und Verdünnung ist das Arzneimittel ausschließlich als intravenöse Infusion anzuwenden.

Azithromycin Dr. Friedrich Eberth darf nicht als intravenöse Bolus-Injektion oder intramuskuläre Injektion angewendet werden. (Siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

Die Konzentration der Infusionslösung und die Infusionsrate von Azithromycin sollte 3 Stunden lang 1 mg/ml oder 1 Stunde lang 2 mg/ml betragen. Konzentrationen > 2 mg/ml sollten vermieden werden.

Hinweise zur Rekonstitution / Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Die Anwendung des Arzneimittels ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erythromycin oder andere Makrolid- oder Ketolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

In seltenen Fällen wurde über schwerwiegende allergische Reaktionen durch Azithromycin berichtet, einschließlich Angioödem und Anaphylaxie (selten tödlich verlaufend), dermatologische Reaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN) (selten tödlich verlaufend) und Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom).

Einige dieser Reaktionen mit Azithromycin haben zu wiederkehrenden Symptomen geführt, wenn die symptomatische Therapie abgebrochen wurde, und machten eine längere Beobachtung und Behandlung erforderlich.

Wenn eine allergische Reaktion auftritt, sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Ärzte sollten sich bewusst sein, dass die allergischen Symptome erneut auftreten können, wenn die symptomatische Therapie abgebrochen wird.

Lebertoxizität

Da die Leber der Hauptausscheidungsweg für Azithromycin ist, sollte die Anwendung von Azithromycin bei Patienten mit schwerwiegenden Lebererkrankungen mit Vorsicht erfolgen. Fälle von fulminanter Hepatitis, die möglicherweise zu lebensbedrohlichem Leberversagen führen, wurden mit Azithromycin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten hatten möglicherweise bereits eine Lebererkrankung oder nahmen andere hepatotoxische Arzneimittel ein.

Bei Anzeichen und Symptomen einer Leberfunktionsstörung, wie z. B. sich schnell entwickelnder Asthenie in Verbindung mit Gelbsucht, dunklem Urin, Blutungsneigung oder hepatischer Enzephalopathie, sollten Leberfunktionstests / -untersuchungen sofort durchgeführt werden. Die Verabreichung von Azithromycin sollte abgebrochen werden, wenn eine Leberfunktionsstörung aufgetreten ist.

Bei Anzeichen und Symptomen einer Leberfunktionsstörung wie schnell fortschreitender Gelbsucht, dunklem Urin, Blutungsneigung oder hepatischer Enzephalopathie sollten sofort Labortests der Leberfunktion durchgeführt werden. Azithromycin soll sofort abgesetzt werden, wenn Anzeichen und Symptome einer Leberfunktionsstörung auftreten.

Ergotalkaloide

Es wurde beobachtet, dass die gleichzeitige Anwendung von Ergotalkaloiden und Makrolid-Antibiotika die Entwicklung eines Ergotismus beschleunigt. Es liegen keine Daten hinsichtlich der Möglichkeit einer Wechselwirkung zwischen Ergotalkaloiden und Azithromycin vor. Aufgrund der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus sollten Azithromycin und Ergotalkaloide jedoch nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Superinfektion

Wie bei jedem Antibiotikum wird empfohlen, auf Anzeichen einer Superinfektion mit nicht-empfindlichen Mikroorganismen, einschließlich Pilzen, zu achten. Eine Superinfektion kann die Unterbrechung der Behandlung mit Azithromycin und die Einleitung geeigneter Maßnahmen erfordern.

Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD)

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

C. difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung von CDAD beitragen. Hypertoxin-produzierende Stämme von *C. difficile* sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, da derartige Infektionen therapieresistent gegenüber einer antibiotischen Therapie sein können und eventuell eine Kolektomie notwendig machen. Eine CDAD muss daher bei allen Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen während oder nach einer Antibiotika-Anwendung eine Diarrhö auftritt.

Hierbei ist eine sorgfältige medikamentöse Anamnese durchzuführen, da eine CDAD bis zu 2 Monate nach einer Antibiotika-Therapie auftreten kann. Ein Absetzen der Azithromycin-Therapie und eine spezifische Behandlung von *C. difficile* sollten in Betracht gezogen werden.

Pseudomembranöse Kolitis

Nach Anwendung von Makrolid-Antibiotika wurde über Fälle von pseudomembranöser Kolitis berichtet. Diese Diagnose sollte auch in Betracht gezogen werden, wenn es bei Patienten nach Beginn oder bis zu etwa 3 Wochen nach der Behandlung mit Azithromycin zu Diarrhö kommt. Bei Auftreten einer durch Azithromycin induzierten pseudomembranösen Kolitis sind Antiperistaltika kontraindiziert.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 10 ml/min) war die systemische Exposition gegenüber Azithromycin um 33 % erhöht (siehe Abschnitt 5.2). Bisher wurde lediglich festgestellt, dass bei einer glomerulären Filtrationsrate von 10 – 80 ml/min keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Verlängerung des QT-Intervalls

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 die folgenden Situationen zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsade de pointes) führen können, die zu einem Herzstillstand führen können, sollte Azithromycin bei Patienten mit anhaltenden proarrhythmischen Erkrankungen (insbesondere bei Frauen und älteren Patienten) mit Vorsicht angewendet werden:

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

Myasthenia gravis

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).

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Azithromycin als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Behandlung von Infektionen bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht nachgewiesen.

Intravenöse Anwendung

Azithromycin Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss wie angegeben rekonstituiert und verdünnt werden und ist über mindestens 60 Minuten als intravenöse Infusion anzuwenden. Azithromycin Dr. Friedrich Eberth darf nicht als Bolus-Injektion oder intramuskuläre Injektion angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 114 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 5,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antazida:

Eine Untersuchung zur Wirkung eines gleichzeitig verabreichten Antazidums auf die Pharmakokinetik von Azithromycin ergab keine Veränderung der Gesamtbioverfügbarkeit, obwohl die Serumspitzenkonzentrationen von Azithromycin um etwa 25 % reduziert waren. Bei Patienten, die Azithromycin und Antazida einnehmen, sollten die Arzneimittel nicht gleichzeitig gegeben werden. Antazida sollten somit im zeitlichen Abstand von 2 – 3 Stunden vor oder nach Azithromycin eingenommen werden.

Cetirizin:

Bei gesunden Probanden hatte die gleichzeitige Anwendung 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):

Im Vergleich mit Placebo schienen Tagesdosen von 1200 mg Azithromycin und Didanosin (400 mg/Tag) bei sechs HIV-positiven Probanden keine Wirkung auf die *Steady-State*-Pharmakokinetik von Didanosin zu haben.

Digoxin und Colchicin (P-Glykoprotein-Substrate):

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

Zidovudin:

Einzel Dosen von 1000 mg Azithromycin und Mehrfachdosen von 1200 mg oder 600 mg Azithromycin hatten kaum Auswirkung auf die Plasma-Pharmakokinetik oder renale Ausscheidung von Zidovudin oder seines Glucuronid-Metaboliten. Durch die Gabe von Azithromycin erhöhte sich jedoch die Konzentration von phosphoryliertem Zidovudin, dem klinisch aktiven Metaboliten, in mononukleären Zellen des peripheren Blutes. Die

klinische Bedeutung dieses Ergebnisses ist 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.

Ergot-Derivate:

Da die theoretische Möglichkeit eines Ergotismus besteht, wird die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin und Ergot-Derivaten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden pharmakokinetische Studien mit Azithromycin und den unten angeführten Arzneimitteln durchgeführt, die bekanntlich vorwiegend über Cytochrom-P450 metabolisiert werden.

Atorvastatin:

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

Carbamazepin:

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

Cimetidin:

In einer pharmakokinetischen Studie, in der die Wirkung von Cimetidin als Einzeldosis, eingenommen 2 Stunden vor Azithromycin, auf die Pharmakokinetik von Azithromycin untersucht wurde, konnten keine Veränderungen der Pharmakokinetik von Azithromycin festgestellt werden.

Orale Antikoagulantien vom Cumarin-Typ:

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

Ciclosporin:

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

erhöht. Daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel Vorsicht geboten. Falls eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel notwendig wird, sollten die Ciclosporin-Spiegel überwacht und die Dosis entsprechend angepasst werden.

Efavirenz:

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 600 mg Azithromycin und 400 mg Efavirenz täglich über 7 Tage führte zu keinen klinisch signifikanten pharmakokinetischen Interaktionen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin und Efavirenz wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Fluconazol:

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 800 mg Fluconazol. Die Gesamtexposition und die Halbwertszeit von Azithromycin blieben unverändert bei gleichzeitiger Gabe von Fluconazol. Es wurde jedoch eine klinisch nicht relevante Verringerung der C_{max} (18 %) von Azithromycin festgestellt.

Indinavir:

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von 800 mg Indinavir dreimal täglich für 5 Tage. Bei gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin und Indinavir wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Methylprednisolon:

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

Midazolam:

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

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 beobachtet. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Rifabutin:

Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin und Rifabutin hatte keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen der beiden Substanzen. Eine Neutropenie wurde bei Personen beobachtet, die gleichzeitig Azithromycin und Rifabutin erhalten hatten. Die Neutropenie wurde mit der Anwendung von Rifabutin in Zusammenhang gebracht, ein kausaler Zusammenhang mit der Kombinationsbehandlung konnte aber nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Sildenafil:

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

Terfenadin:

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

Theophyllin:

Bei gesunden Probanden, die gleichzeitig Azithromycin und Theophyllin erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf klinisch signifikante pharmakokinetische Interaktionen. Die gleichzeitige Anwendung von Theophyllin und Makroliden wurde mit erhöhten Theophyllin-Serumspiegeln in Verbindung gebracht. Infolgedessen wird die Messung der Theophyllin-Spiegel empfohlen, wenn Azithromycin und Theophyllin gleichzeitig angewendet werden.

Triazolam:

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

Trimethoprim / Sulfamethoxazol:

Die gleichzeitige Anwendung von 1200 mg Azithromycin am 7. Tag einer 7-tägigen Behandlung mit Trimethoprim / Sulfamethoxazol (160 mg / 800 mg) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Maximalkonzentrationen, die Gesamtexposition und die Harnausscheidung von Trimethoprim oder Sulfamethoxazol. Die Serumkonzentrationen von Azithromycin waren dabei ähnlich wie in anderen Untersuchungen.

Cisaprid:

Cisaprid wird in der Leber durch das Enzym CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Cisaprid mit Makroliden kann das Risiko für Herzrhythmusstörungen (QT-Verlängerung, Torsade de pointes) erhöhen, da Makrolide das Enzym CYP3A4 hemmen.

Andere Antibiotika:

Die Möglichkeit einer Parallel-Resistenz zwischen Azithromycin und Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin) und Lincomycin und Clindamycin sollte in Betracht gezogen werden. Daher ist die gleichzeitige Anwendung mehrerer Arzneimittel in dieser Stoffgruppe nicht ratsam.

Substanzen, die das QT-Intervall verlängern:

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Azithromycin bei schwangeren Frauen vor. In Studien zur Reproduktionstoxizität an Tieren wurde gezeigt, dass Azithromycin die Plazenta

passiert. Es wurden jedoch keine teratogenen Wirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Sicherheit von Azithromycin wurde hinsichtlich der Verwendung des Wirkstoffs 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 ausgeschieden wird. Es gibt jedoch keine adäquaten und gut kontrollierten klinischen Studien bei stillenden Frauen, die die Pharmakokinetik der Azithromycin-Ausscheidung in die Muttermilch charakterisiert haben. Da nicht bekannt ist, ob Azithromycin beim gestillten Säugling Nebenwirkungen auslösen kann, sollte das Stillen während der Behandlung mit Azithromycin unterbrochen werden. Beim gestillten Säugling sind unter anderem Durchfall, Pilzbefall der Schleimhäute sowie Sensibilisierungen möglich. Es wird empfohlen, die Milch während der Behandlung und bis 2 Tage nach Beendigung der Behandlung zu verworfen. Danach kann das Stillen wiederaufgenommen werden.

Fertilität

In Fertilitätsstudien an Ratten wurden nach Verabreichung von Azithromycin verringerte Trächtigkeitsraten festgestellt. Die Bedeutung dieser Erkenntnis für den Menschen ist nicht bekannt.

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

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Azithromycin Dr. Friedrich Eberth Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit eines Patienten oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben kann.

4.8 Nebenwirkungen**Klassifizierung der Nebenwirkungen in einer Tabelle**

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien und während der Überwachung nach dem Inverkehrbringen identifiziert wurden. Die Einteilung erfolgte nach Systemorganklasse und Häufigkeit. Nebenwirkungen, die nach dem Inverkehrbringen festgestellt wurden, sind kursiv dargestellt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(\geq 1/10),
Häufig	(\geq 1/100 bis < 1/10),
Gelegentlich	(\geq 1/1000 bis < 1/100),
Selten	(\geq 1/10 000 bis < 1/1000),
Sehr selten	(< 1/10 000),

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Nebenwirkungen, die aufgrund der Erfahrungen in klinischen Studien und im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit Azithromycin stehen (siehe Tabelle auf den Seiten 4 und 5):

AZITHROMYCIN DR. FRIEDRICH EBERTH 500 mg

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidose, Vaginalinfektion, Pneumonie, Pilzinfektion, bakterielle Infektion, Pharyngitis, Gastroenteritis, Atemerkran- kung, Rhinitis, orale Candidose			Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie			Thrombozytopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktion			Schwere (in manchen Fällen lebensbedrohliche) anaphylaktische Reaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie			
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität, Schlaflosigkeit	Agitation		Aggression, Angst, Delirium, Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindel, Somnolenz, Geschmacksstörung, Parästhesie			Synkope, Hypäästhesie, Konvulsion, psychomotorische Hyperaktivität, Anosmie, Ageusie, Parosmie, Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Sehstörungen			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Erkrankungen des Ohrs, Vertigo			Hörstörungen, einschließlich Taubheit und / oder Tinnitus
Herzerkrankungen			Palpitationen			Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4), Arrhythmie (siehe Abschnitt 4.4) einschließlich ventrikulärer Tachykardie, QT-Intervall-Verlängerung im EKG (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen			Hitzewallungen			Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums			Dyspnoe, Epistaxis			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Erbrechen, Abdominalschmerz, Übelkeit	Verstopfung, Flatulenz, Dyspepsie, Gastritis, Dysphagie, abdominale Blähungen, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Ulzerationen der Mundschleimhaut, übermäßige Speichelsekretion, weiche Stühle			Pankreatitis, Zungenverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen				Anormale Leberfunktion, Ikterus, Cholestase		Leberversagen (selten mit Todesfolge) (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis, Lebernekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Dermatitis, trockene Haut, Hyperhidrosis	Photosensitivität, akut generalisierendes pustuloses Exanthem (AGEP)	Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) §	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Osteoarthritis, Myalgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen			Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie, Nierenschmerzen			Akutes Nierenversagen, interstielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Metrorrhagie, Hodenerkrankung			

AZITHROMYCIN DR. FRIEDRICH EBERTH 500 mg



Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle	Ödem, Asthenie, Unwohlsein, Ermüdung, Gesichtsschwellung, Brustkorbschmerz, Fieber, Schmerz, peripheres Ödem			
Untersuchungen		Lymphozytenzahl erniedrigt, Eosinophilenzahl erhöht, Bikarbonat im Blut erniedrigt, erhöhte Anzahl basophiler Leukozyten, Monozyten und neutrophiler Granulozyten	Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Bilirubin, Harnstoff und Kreatinin im Blut erhöht, Kalium im Blut anormal, alkalische Phosphatase, Chlorid und Glucose im Blut erhöht, Thrombozytenzahl erhöht, Hämatokrit erniedrigt, Bicarbonat erhöht, Natrium anormal			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Komplikationen nach dem Eingriff			

⁵ Nebenwirkungshäufigkeit abgeschätzt mittels „Dreierregel“

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Das Nebenwirkungsprofil bei Anwendung höherer als der empfohlenen Dosierungen entsprach dem, das bei normalen Dosierungen beobachtet wurde.

Behandlung

Bei Überdosierung sind bei Bedarf allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Makrolide.

ATC-Code: J01FA10

Wirkmechanismus

Azithromycin ist ein Makrolid-Antibiotikum der Azalid-Gruppe mit einem 15-gliedrigen Lactonring. Das Molekül entsteht durch Hinzufügen eines Stickstoff-Atoms an den Lactonring des Erythromycin A. Die chemische Bezeichnung von Azithromycin lautet 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-Homoerythromycin A. Das Molekulargewicht beträgt 749,0.

Der Wirkmechanismus von Azithromycin beruht auf der Hemmung der bakteriellen Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des Ribosoms und Hemmung der Peptidtranslokation. Hieraus resultiert zumeist eine bakterio-statische Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus AUC (Area under the curve, Fläche

unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der MHK des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Azithromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- ▶ Efflux: Eine Resistenz kann durch Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran hervorgerufen werden, von der ausschließlich 14- und 15-gliedrige Makrolide betroffen sind (sog. M-Phänotyp).
- ▶ Veränderung der Zielstruktur: Durch Methylierung der 23S-rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Linkosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (S_B) kommt (sog. MLS_B-Phänotyp).
- ▶ Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

Beim M-Phänotyp liegt eine vollständige Kreuzresistenz von Azithromycin mit Clarithromycin, Erythromycin bzw. Roxithromycin vor. Beim MLS_B-Phänotyp besteht zusätzlich eine Kreuzresistenz mit Clindamycin oder Streptogramin B. Mit dem 16-gliedrigen Makrolid Spiramycin besteht eine partielle Kreuzresistenz.

Grenzwerte

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)-Grenzwerte (v.13.0)

Erreger	S	R
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ¹⁾	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹⁾	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l

Erreger	S	R
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹⁾	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ²⁾	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l

- ¹⁾ Erythromycin kann als Testsubstanz zum Nachweis der Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin verwendet werden.
- ²⁾ Azithromycin wird stets in Kombination mit einem anderen wirksamen Antibiotikum verwendet. Der Grenzwert basiert auf dem epidemiologischen Cut-Off-Wert (ECOFF), der Wildtyp-Isolate von solchen mit verminderter Sensibilität unterscheidet.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Azithromycin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2023):

ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Mycobacterium avium</i> °
<i>Streptococcus pyogenes</i> ≈
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydia pneumoniae</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
SPEZIES, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM BEI DER ANWENDUNG DARSTELLEN KÖNNEN
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) +
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> °
VON NATUR AUS RESISTENTE SPEZIES
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

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

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

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

° In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

Nicht-Linearität

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

Verteilung

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

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

Elimination

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

In der Galle wurden sehr hohe Konzentrationen von unverändertem Azithromycin nachgewiesen sowie 10 Metaboliten, die aus der N- und O-Demethylierung, der Hydroxylierung der Desosamin- und Aglykon-Ringe und der Spaltung des Cladinose-Konjugats resultieren. Entsprechende Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Metabolite für die antimikrobielle Aktivität von Azithromycin bedeutungslos sind.

Pharmakokinetische / pharmakodynamische Zusammenhänge

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

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

Nierenfunktionsstörung

Bei niereninsuffizienten Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von 10 – 80 ml/min war die Pharmakokinetik nach einmaliger oraler Gabe von 1 g Azithromycin unverändert. Bei einer glomerulären Filtrationsrate < 10 ml/min ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede gegenüber nieren gesunden Patienten in AUC_{0-120} ($8,8$ µg × h/ml vs. $11,7$ µg × h/ml), C_{max} ($1,0$ µg/ml vs. $1,6$ µg/ml) und Cl_r ($2,3$ ml/min/kg vs. $0,2$ ml/min/kg).

Leberfunktionsstörung

Es gibt keine Anhaltspunkte für eine veränderte Serumpharmakokinetik von Azithromycin bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) bis mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung verglichen mit Patienten mit normaler Leberfunktion. Bei diesen Patienten scheint die Azithromycin-Clearance im Urin erhöht, eventuell um die verminderte hepatische Ausscheidung zu kompensieren.

Bioverfügbarkeit

Azithromycin wird nach Einnahme im ganzen Körper verteilt, die mittlere Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 37 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Phospholipidose (intrazelluläre Phospholipidsammlung) wurde in verschiedenen Geweben (z. B. Auge, Spinalganglien, Leber, Gallenblase, Niere, Milz und/oder Pankreas) bei Mäusen, Ratten und Hunden nach Verabreichung von Mehrfachdosen von Azithromycin festgestellt. In ähnlichem Ausmaß wurde Phospholipidose im Gewebe von neugeborenen Ratten und Hunden beobachtet. Nach Absetzen der Azithromycin-Therapie war die Wirkung reversibel. Die Bedeutung dieser Befunde für Tiere und Menschen ist nicht bekannt.

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

Krebserzeugendes Potential

Es wurden keine Langzeitstudien an Tieren durchgeführt, um das karzinogene Potential zu bewerten.

Mutagenes Potential

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

Reproduktionstoxizität

In tierexperimentellen Studien zur embryotoxischen Wirkung des Stoffes wurde keine teratogene Wirkung bei Mäusen und Ratten beobachtet. Bei Ratten führten Azithromycin-Dosierungen von 100 und 200 mg/kg zu leichter Verzögerung der fetalen Ossifikation und zu Gewichtszunahme der Mutter.

In peri- und postnatalen Studien an Ratten wurde eine leichte Retardierung nach Behandlung mit 50 mg Azithromycin/kg/Tag und mehr beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Die rekonstituierte Azithromycin-Lösung kann gemäß den Anweisungen und kompatiblen Infusionslösungen gemäß Abschnitt 6.6 verdünnt werden. Andere intravenös verabreichten Substanzen, Zusatzstoffe oder andere Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig über dieselbe intravenöse Leitung hinzugefügt oder infundiert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Rekonstitution:

Die Azithromycin-Lösung ist nach Rekonstitution (hergestellt gemäß den Anweisungen) bei einer Lagerung unter 30 °C 24 Stunden chemisch und physikalisch stabil.

Nach Verdünnung:

Die Azithromycin-Lösungen sind nach Verdünnung (hergestellt gemäß den Anweisungen) bei einer Lagerung unter 30 °C 24 Stunden oder bei einer Lagerung im Kühlschrank (2 – 8 °C) 72 Stunden chemisch und physikalisch stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich und

AZITHROMYCIN DR. FRIEDRICH EBERTH 500 mg

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

würden normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 – 8 °C betragen, sofern die Rekonstitution / Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution / Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus farblosem Glas (Typ I) mit einem Nennvolumen von 12 ml, verschlossen mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einem Aluminium-Deckel mit einem Flip-off-Verschluss aus Kunststoff

Packungsgrößen: 1 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Azithromycin Dr. Friedrich Eberth ist zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Herstellung der Infusionslösung

Rekonstitution des Pulvers

Die erste Lösung wird durch Hinzufügen von 4,8 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche hergestellt und geschüttelt bis das gesamte Pulver gelöst ist. Es wird empfohlen, eine 5-ml-Standard-Spritze (nicht-automatisch) zu verwenden, um sicherzustellen, dass genau 4,8 ml steriles Wasser für Injektionszwecke zugefügt werden.

1 ml rekonstituierte Lösung enthält Azithromycin-Dihydrat entsprechend 100 mg Azithromycin (100 mg/ml).

Verdünnung der rekonstituierten Lösung

Die rekonstituierte Lösung muss vor der Anwendung wie unten beschrieben weiter verdünnt werden.

Die rekonstituierte Lösung kann verdünnt werden mit:

- ▶ Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)-Injektionslösung
- ▶ Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %)-Injektionslösung
- ▶ Dextrose 50 mg/ml (5 %)-Lösung in Wasser
- ▶ Ringer-Laktat-Lösung
- ▶ Dextrose 50 mg/ml (5 %) in Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %)-Injektionslösung mit 20 mEq KCl
- ▶ Dextrose 50 mg/ml (5 %) in Ringer-Laktat-Lösung
- ▶ Dextrose 50 mg/ml (5 %) in Natriumchlorid 3 mg/ml (0,3 %)-Injektionslösung
- ▶ Dextrose 50 mg/ml (5 %) in Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %)-Injektionslösung

Um eine Azithromycin-haltige Lösung mit einer Konzentration von 1,0 – 2,0 mg/ml zu erhalten, werden 5 ml der 100 mg/ml Azithromycin-Lösung in das unten angegebene Volumen der oben genannten Verdünnungsmittel gegeben.

Endkonzentration der Infusionslösung	Menge des Verdünnungsmittels
1,0 mg/ml	500 ml
2,0 mg/ml	250 ml

Bevor eine parenterale Gabe stattfindet, muss die hergestellte Lösung visuell auf sichtbare Partikel untersucht werden. Wenn sich in der rekonstituierten / verdünnten Lösung sichtbare Partikel befinden, dann ist die Lösung zu verwerfen.

Es wird empfohlen, die Dosis von 500 mg Azithromycin-Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in verdünnter Form, wie oben angegeben, als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten zu verabreichen.

Nach Rekonstitution und Verdünnung wird die Lösung als intravenöse Infusion angewendet. Die Injektionslösung darf nicht als schnelle intravenöse Bolus-Einzelinjektion oder intramuskuläre Injektion angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4. und 6.6).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH
Am Bahnhof 2
92289 Ursensollen
Deutschland
Tel.: +49 9628 92 37 67-0
Fax: +49 9628 92 37 67-99
info@eberth.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

2204973.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28.02.2022 / ---

10. STAND DER INFORMATION

August 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig