

Anhang III

Änderungen der relevanten Abschnitte der Produktinformation

Hinweis:

Diese Änderungen der relevanten Abschnitte der Produktinformation sind das Ergebnis des Referralverfahrens.

Die Produktinformation kann gegebenenfalls im Anschluss von den zuständigen Behörden des Mitgliedstaats in Abstimmung mit dem Referenzmitgliedstaat gemäß Kapitel 4, Titel III der Richtlinie 2001/83/EG aktualisiert werden.

Änderungen an relevanten Abschnitten der Produktinformation

Die bestehenden Produktinformationen werden geändert (ggf. Einfügung, Ersetzung oder Streichung des Textes), um den vereinbarten Wortlaut wie folgt widerzuspiegeln.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

**Feste Darreichungsformen zum Einnehmen (Filmtabletten und Hartkapseln)
(zugelassene Stärken: 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg) und
Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (zugelassene Stärken: 250 mg, 500 mg,
600 mg, 1 000 mg)**

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

[Dieser Abschnitt sollte wie nachstehend angegeben formuliert werden. Indikationen sollten nur dann aufgenommen werden, wenn das Arzneimittel bereits für die Erkrankung zugelassen war.]

Die folgenden Anwendungsgebiete sind zu streichen:

- *Durch Helicobacter pylori verursachte gastroduodenale Infektionen*
- *Behandlung von (mittelschwerer) Akne vulgaris*
- *Vorbeugung von Exazerbationen von eosinophilem und nicht-eosinophilem Asthma]*

<Produktname> wird angewendet zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Akute Streptokokken-Tonsillopharyngitis
- Akute bakterielle Sinusitis
- Akute bakterielle Otitis media
- Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)
- Akute bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen (ABSSSI)
- Erythema migrans (lokalisierte Lyme-Borreliose im Frühstadium)
- Parodontale Abszesse und Parodontitis
- Urethritis und Zervizitis, verursacht durch *Chlamydia trachomatis*
- Urethritis und Zervizitis, verursacht durch *Neisseria gonorrhoeae* in Kombination mit einem anderen geeigneten Antibiotikum (z. B. Ceftriaxon)
- Chronische Prostatitis, verursacht durch *Chlamydia trachomatis*
- Ulcus molle
- Disseminierte *Mycobacterium-avium*-Komplex (DMAC) Infektion bei Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion, in Kombination mit Ethambutol

<Produktname> wird auch angewendet zur Prophylaxe einer *Mycobacterium-avium*-Komplex (MAC) Infektion bei HIV-infizierten Personen mit geschwächtem Immunsystem.

<Produktname> wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis oder entzündlicher Beckenerkrankung, letztere immer in Kombination mit einem anderen geeigneten Antibiotikum/anderen geeigneten Antibiotika (z. B. Metronidazol).

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[Dieser Abschnitt sollte wie nachstehend angegeben formuliert werden:]

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg

Azithromycin sollte als tägliche Einzeldosis angewendet werden.

[Die Dosierungsempfehlungen in Tabelle 1 sollten den Angaben in Abschnitt 3 und Abschnitt 4.1 entsprechen: Die Tabelle sollte nur Informationen zur Dosierung für zugelassene Anwendungsgebiete enthalten. Das 5-tägige Dosierungsschema sollte nur in die folgende Dosierungstabelle aufgenommen werden, wenn es mit den verfügbaren Darreichungsformen angewendet werden kann, z. B. 250 mg Tabletten oder 500 mg Tabletten mit einer Bruchkerbe zum Teilen der Tabletten in gleiche Dosen.]

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg

Anwendungsgebiet	Dosierungsschema für Azithromycin
Akute Streptokokken-Tonsillopharyngitis Akute bakterielle Sinusitis Akute bakterielle Otitis media Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis* Ambulant erworbene Pneumonie# Akute bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen Parodontale Abszesse und Parodontitis	500 mg/Tag für 3 Tage oder 500 mg an Tag 1, gefolgt von 250 mg/Tag an den Tagen 2–5
Erythema migrans (lokalisierte Lyme-Borreliose im Frühstadium)	1 000 mg an Tag 1, gefolgt von 500 mg/Tag an den Tagen 2–10
Urethritis und Zervizitis verursacht durch <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg als Einzeldosis
Urethritis und Zervizitis verursacht durch <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , in Kombination mit einem anderen geeigneten Antibiotikum (z. B. Ceftriaxon)	1 000 mg oder 2 000 mg* als Einzeldosis
Entzündliche Beckenerkrankung, in Kombination mit einem anderen geeigneten Antibiotikum/anderen geeigneten Antibiotika (z. B. Metronidazol)*+	Nur für die Umstellung auf eine perorale Gabe nach intravenöser Verabreichung bei entsprechender klinischer Indikation: 250 mg einmal täglich für den Abschluss einer 7-tägigen Behandlung
Chronische Prostatitis, verursacht durch <i>Chlamydia</i>	500 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen pro Woche für 3 Wochen

<i>trachomatis</i>	(Gesamtdosis: 4 500 mg)
Ulcus molle	1 000 mg als Einzeldosis
Behandlung der disseminierten <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (DMAC)-Infektion bei Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion (in Kombination mit Ethambutol)	<500 mg> <i>oder</i> <600 mg> einmal täglich
Prophylaxe einer <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex(MAC)-Infektion bei HIV-infizierten Personen mit geschwächtem Immunsystem*	<1 200 mg> <i>oder</i> <1 250 mg> einmal wöchentlich
* Nur für die Behandlung von Erwachsenen # Falls klinisch indiziert, kann bei Erwachsenen auf die intravenöse Anwendung eine orale Behandlung folgen, um ein Behandlungsschema von insgesamt 7 bis 10 Tagen abzuschließen (Einzelheiten siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu intravenösen Darreichungsformen von Azithromycin). + Orales Azithromycin sollte nicht für die Erstbehandlung entzündlicher Beckenerkrankungen verwendet werden (Einzelheiten siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu intravenösen Darreichungsformen von Azithromycin). Die in den aktualisierten Behandlungsleitlinien für jedes Anwendungsgebiet empfohlenen Behandlungsschemata, Dosierungen und die jeweilige Dauer der Behandlung sind zu beachten.	

Versäumte Dosis

Sind seit der versäumten Dosis weniger als 12 Stunden vergangen, sollte der Patient angewiesen werden, die Dosis so bald wie möglich einzunehmen und anschließend die nächste Dosis zum regulär vorgesehenen Zeitpunkt einzunehmen. Sind seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt mehr als 12 Stunden vergangen, sollte der Patient angewiesen werden, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer GFR ≥ 10 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit einer GFR < 10 ml/min sollte Azithromycin mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) vor. Daher sollte Azithromycin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Da ältere Patienten anfälliger für Arrhythmien sind, ist wegen des Risikos für die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und Torsade-de-Pointes-Tachykardie besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

[Falls das Arzneimittel zur Behandlung von entzündlichen Beckenerkrankungen bei erwachsenen Patienten indiziert ist]

Die Sicherheit und Wirksamkeit von <Produktname> zur Behandlung von entzündlichen Beckenerkrankungen bei jugendlichen Mädchen ist nicht erwiesen.

[Falls das Arzneimittel zur Behandlung von akuten Exazerbationen der chronischen Bronchitis bei erwachsenen Patienten indiziert ist]

Es gibt keinen relevanten Nutzen von <Produktname> zur Behandlung von akuten Exazerbationen der chronischen Bronchitis bei pädiatrischen Patienten.

[Falls das Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Mycobacterium avium-Komplex-Infektionen indiziert ist]

Die Sicherheit und Wirksamkeit von <Produktname> zur Prophylaxe oder Behandlung von Mycobacterium-avium-Komplex-Infektionen bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren ist nicht erwiesen.

[Tabletten/Kapseln: alle Arzneimittel mit einer dieser Darreichungsformen sollten die folgenden Informationen enthalten]

Es sind weitere Darreichungsformen verfügbar, die möglicherweise besser für die Behandlung von Patienten geeignet sind, die keine <Tabletten/Kapseln> schlucken können und pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht unter 45 kg.

[Dispergierbare Tabletten: alle Arzneimittel mit dieser Darreichungsform sollten die folgenden Informationen enthalten]

Es sind weitere Arzneimittel mit Stärken verfügbar, die besser für die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht unter 45 kg geeignet sind.

Art der Anwendung

[Die entsprechenden produktspezifischen Angaben sollten entsprechend den Angaben in Abschnitt 3 gewählt werden; werden mehrere Stärken und/oder Formulierungen in derselben Fachinformation behandelt, sollte statt der Darreichungsform der Produktname des Arzneimittels angegeben werden.]

[Tabletten (ohne Bruchkerbe)]

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten als tägliche Einzeldosis im Ganzen geschluckt werden und können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme unmittelbar vor einer Mahlzeit kann die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern.

[Tabletten (mit Bruchkerbe, nur zum Erleichtern des Schluckens)]

Zum Einnehmen.

Die Tabletten können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme unmittelbar vor einer Mahlzeit kann die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern.

Die Tabletten sollten im Ganzen geschluckt werden; alternativ können sie zur Erleichterung der Einnahme geteilt und als tägliche Einzeldosis eingenommen werden.

[Tabletten (mit Bruchkerbe für Dosisanpassungen)]

Zum Einnehmen.

Die Tabletten können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme unmittelbar vor einer Mahlzeit kann die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern.

Die Tabletten können in zwei gleiche Hälften geteilt werden, um die Dosis anzupassen. Die ganze oder eine halbe Tablette sollte als tägliche Einzeldosis entsprechend den Dosierungsempfehlungen eingenommen werden.

[Hartkapseln]

Zum Einnehmen.

Kapseln sollten im Ganzen als tägliche Einzeldosis geschluckt werden, entweder mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit.

[Dispergierbare Tabletten (mit Angaben zu Kompatibilität und Volumen)]

Zum Einnehmen.

Die Tablette sollte durch Umrühren in einer ausreichenden Menge Flüssigkeit (mindestens 30 ml), wie Wasser, Apfel- oder Orangensaft, aufgelöst werden, bis eine feine Suspension hergestellt ist, die sofort eingenommen werden sollte. Reste der Suspension müssen mit etwas Wasser erneut suspendiert und geschluckt werden. Die Suspension kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme unmittelbar vor einer Mahlzeit kann die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern.

[Dispergierbare Tabletten (ohne Angaben zu Kompatibilität und Volumen)]

Zum Einnehmen.

Die ganze Tablette sollte durch Umrühren in einem Glas Wasser aufgelöst werden, bis eine feine Suspension hergestellt ist, die sofort eingenommen werden sollte. Reste der Suspension müssen mit etwas Wasser erneut suspendiert und geschluckt werden. Die Suspension kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme unmittelbar vor einer Mahlzeit kann die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern.

4.3 Gegenanzeigen

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Möglichkeit der Resistenzbildung

Aufgrund der lang anhaltenden und nach Ende der Behandlung abnehmenden Azithromycin-Konzentrationen im Plasma und in den Geweben könnte Azithromycin die Entwicklung von Resistenzen begünstigen (siehe Abschnitt 5.2). Eine Behandlung mit Azithromycin sollte nur dann nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzprävalenz eingeleitet werden, wenn bevorzugte Therapieschemata nicht angezeigt sind.

Schwere Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen

In Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin wurden seltene, schwerwiegende allergische Reaktionen, einschließlich Angioödem und Anaphylaxie (selten mit Todesfolge), sowie schwere Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), der Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und des akut generalisierenden pustulösen Exanthems (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig im Hinblick auf Hautreaktionen überwacht werden. Einige dieser Reaktionen unter Azithromycin führten zu rezidivierenden Symptomen und erforderten eine längerfristige Beobachtung und Behandlung. Bei Auftreten einer allergischen Reaktion sollte Azithromycin abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Ärzte sollten sich bewusst sein, dass es bei Absetzen der symptomatischen Behandlung zu einem Wiederauftreten der allergischen Symptomatik kommen kann.

QT-Intervall-Verlängerung

In Zusammenhang mit der Anwendung anderer Makrolid-Antibiotika einschließlich Azithromycin wurden Verlängerungen der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls beobachtet, welche ein Risiko der Entwicklung kardialer Arrhythmien und von Torsade-de-Pointes-Tachykardien bergen (siehe Abschnitt 4.8). Da die folgenden Situationen zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsade-de-Pointes-Tachykardien) mit möglichem Herzstillstand führen können, sollte Azithromycin bei Patienten mit anhaltenden proarrhythmischen Zuständen (insbesondere Frauen und älteren Patienten), mit Vorsicht angewendet werden, wie z.B. bei:

- Patienten mit angeborener oder dokumentierter QT-Verlängerung
- Patienten, die derzeit andere Wirkstoffe anwenden, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten mit Elektrolytstörungen, insbesondere bei Vorliegen einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie
- Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie, kardialen Arrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz
- älteren Patienten, da diese anfälliger für arzneimittelbedingte Effekte auf das QT-Intervall sein können

Lebertoxizität

Da Azithromycin hauptsächlich über die Leber eliminiert wird, sollte Azithromycin bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen mit Vorsicht angewendet werden. In Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin wurde über Fälle von fulminanter Hepatitis berichtet, die potenziell zu lebensbedrohlichem Leberversagen führte. Unter der Behandlung mit Azithromycin wurden auch Fälle von Hepatitis, cholestatischem Ikterus, hepatischer Nekrose und Leberversagen berichtet, teilweise mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten hatten möglicherweise bereits eine vorbestehende Lebererkrankung oder nahmen andere hepatotoxische Arzneimittel ein. Patienten sollten angewiesen werden, die Anwendung von Azithromycin abubrechen und ihren Arzt zu kontaktieren, wenn Anzeichen und Symptome einer Leberfunktionsstörung auftreten, z.B. eine sich rasch entwickelnde Asthenie in Verbindung mit Gelbsucht, dunklem Urin, Blutungsneigung oder hepatischer Enzephalopathie. In solchen Fällen sollten umgehend Leberfunktionstests/Untersuchungen der Leber durchgeführt werden.

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) und pseudomembranöse Kolitis

In Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin wurde über CDAD und pseudomembranöse Kolitis berichtet, wobei der Schweregrad von leichtem Durchfall bis hin zu einer Kolitis mit letalem Ausgang reichen kann (siehe Abschnitt 4.8). CDAD und pseudomembranöse Kolitis müssen bei Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen während oder nach der Anwendung von Azithromycin eine Diarrhö auftritt. Es sollten ein Abbruch der Behandlung mit Azithromycin und die Einleitung unterstützender Maßnahmen zusammen mit einer spezifischen Behandlung gegen *C. difficile* in Betracht gezogen werden. Peristaltik-hemmende Arzneimittel sollten nicht gegeben werden.

Sexuell übertragbare Infektionen

Es ist sehr wahrscheinlich, dass *Neisseria gonorrhoeae* gegen Makrolid-Antibiotika, einschließlich des Azalids Azithromycin, resistent ist (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird Azithromycin nicht für die Behandlung einer unkomplizierten Gonorrhoe und entzündlicher Beckenerkrankungen empfohlen, es sei denn, die Empfindlichkeit des Erregers gegenüber Azithromycin wurde durch Laborergebnisse bestätigt. Wird die Erkrankung nicht oder nur suboptimal behandelt, können im späteren Verlauf Komplikationen auftreten, wie z.B. Unfruchtbarkeit und ektope Schwangerschaften.

Wenn darüber hinaus eine Einzeldosis Azithromycin für die Behandlung einer Urethritis oder Zervizitis verursacht durch *N. gonorrhoeae* oder *C. trachomatis* in Betracht gezogen wird (siehe Abschnitt 4.2), sollte eine begleitende urogenitale Infektion durch *Mycoplasma genitalium* ausgeschlossen werden, da bei diesem Erreger ein hohes Risiko für das Auftreten einer Resistenz besteht.

Darüber hinaus sollte eine durch *Treponema pallidum* verursachte Begleitinfektion ausgeschlossen werden, da andernfalls die Symptome einer sich entwickelnden Syphilis möglicherweise maskiert werden und dadurch die Diagnosestellung verzögert werden könnte.

Bei allen Patienten mit sexuell übertragbaren urogenitalen Infektionen sollten eine geeignete antibakterielle Therapie eingeleitet und mikrobiologische Nachuntersuchungen durchgeführt werden.

Myasthenia gravis

In Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin wurde über Exazerbationen der Symptome einer Myasthenia gravis oder das erstmalige Auftreten eines Myasthenie-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Nicht-empfindliche Erreger

Die Anwendung von Azithromycin kann zu einem übermäßigen Wachstum nicht-empfindlicher Erreger führen. Das Auftreten einer Superinfektion kann eine Unterbrechung der Behandlung oder die Einleitung anderer adäquater Maßnahmen erforderlich machen.

Ergotalkaloid-Derivate

Bei Patienten, die Ergotalkaloid-Derivate erhielten, wurde ein Ergotismus durch die gleichzeitige Anwendung bestimmter Makrolid-Antibiotika ausgelöst. Es liegen keine Daten zu einer möglichen Wechselwirkung zwischen Ergotalkaloiden und Azithromycin vor. Aufgrund der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus dürfen Azithromycin und Ergotalkaloid-Derivate nicht gleichzeitig verabreicht werden.

<Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung>

[Zu allen sonstigen Bestandteilen, die z. B. bei Patienten mit bestimmten Stoffwechselstörungen (z. B. Phenylketonurie, Fructoseintoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption, Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz) unerwünschte Wirkungen oder Allergien hervorrufen könnten, sollte in diesem Abschnitt gemäß QRD Template ein Warnhinweis hinzugefügt werden. Jeder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) muss alle relevanten sonstigen Bestandteile und (den) entsprechende(n) Warnhinweis(e) für seine Formulierung(en) angeben.]

<Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.>

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Obwohl Azithromycin ein schwacher CYP450-Inhibitor ist und keine signifikanten Wechselwirkungen mit CYP450-Substraten hat, kann eine CYP3A4-Hemmung nicht vollständig ausgeschlossen werden. Daher ist bei einer gleichzeitigen Verabreichung mit CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite Vorsicht geboten.

Azithromycin ist ein Inhibitor des Transporters P-Glykoprotein (P-gp). Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin mit P-gp-Substraten, wie z. B. Digoxin und Colchicin, kann die Exposition gegenüber solchen Arzneimitteln erhöhen. Bei Arzneimitteln mit einer geringen therapeutischen Breite werden Vorsicht, eine klinische Überwachung und/oder Arzneimittelspiegelbestimmung sowie, bei Bedarf, eine Anpassung der Dosis empfohlen. In diesem Zusammenhang sollte die relativ lange Halbwertszeit von Azithromycin berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Substanzen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

Azithromycin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4), wie z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin und Procainamid) und der Klasse III (z. B. Dofetilid, Amiodaron und

Sotalol), Antipsychotika (z. B. Pimozid), Antidepressiva (z. B. Citalopram), Fluorchinolone (z. B. Moxifloxacin und Levofloxacin), Cisaprid, Chloroquin und Hydroxychloroquin.

Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen für Azithromycin mit potenziell gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der Tabelle und im Text unten zusammengefasst. Die beschriebenen Arzneimittelwechselwirkungen basieren auf klinischen Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Azithromycin oder sind, wo angegeben, mögliche Arzneimittelwechselwirkungen mit Azithromycin.

Tabelle 2: Klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Azithromycin und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel (therapeutischer Bereich)	Auswirkung auf Exposition	Mechanismus	Empfehlung für die gleichzeitige Anwendung
Atorvastatin (HMG-CoA- Reduktase-Hemmer) Azithromycin 500 mg einmal täglich oral über 3 Tage. Atorvastatin 10 mg einmal täglich oral.	Azithromycin: ND Atorvastatin: ↔ AUC ↔ C _{max}	Atorvastatin ist ein CYP3A4- und P-gp- Substrat.	Es ist Vorsicht geboten, da nach der Markteinführung Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten berichtet wurden, die Azithromycin gleichzeitig mit Statinen erhielten.
Ciclosporin (Immunsuppressivum) Azithromycin 500 mg einmal täglich oral über 3 Tage. Ciclosporin 10 mg/kg als orale Einzeldosis.	Azithromycin: ND Ciclosporin: ↔ AUC ↑ C _{max} . 24 %	Ciclosporin ist ein CYP3A4- und P-gp- Substrat mit einer geringen therapeutischen Breite und/oder konkurriert um die biliäre Ausscheidung.	Während und nach der Behandlung mit Azithromycin sollte eine klinische Überwachung sowie gegebenenfalls eine Arzneimittelspiegelbe- stimmung erfolgen. Bei Bedarf sollte die Ciclosporin-Dosis angepasst werden.
Colchicin (Gicht)	Azithromycin: ND Colchicin: ↑ 57 % AUC _{0-t} ↑ 22 % C _{max}	Colchicin ist ein P- gp-Substrat mit einer geringen therapeutischen Breite.	Während und nach der Behandlung mit Azithromycin ist eine klinische Überwachung erforderlich.
Dabigatran (orales Antikoagulans)	ND <i>Erwartet:</i> ↑ Dabigatran	Dabigatran ist ein P- gp-Substrat mit einer geringen therapeutischen Breite.	Es ist Vorsicht geboten, da Daten nach der Markteinführung bei Patienten, die Azithromycin gleichzeitig mit Dabigatran erhielten, auf ein erhöhtes Risiko für Blutungen hindeuten.
Digoxin (Herzglykoside)	ND <i>Erwartet:</i> ↑ Digoxin	Digoxin ist ein P-gp- Substrat mit einer geringen therapeutischen Breite.	Während und nach der Behandlung mit Azithromycin ist eine klinische Überwachung sowie

			möglicherweise eine Überwachung des Digoxin-Spiegels erforderlich.
Warfarin (orales Antikoagulans) Azithromycin 500 mg einmal täglich oral für 1 Tag und anschließend 250 mg einmal täglich oral für 4 Tage. Warfarin 15 mg als orale Einzeldosis.	Azithromycin: ND Warfarin: ND In einer klinischen Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen wurde keine Veränderung der Prothrombinzeit beobachtet. Es liegen jedoch Berichte nach der Markteinführung über eine verstärkte Antikoagulation nach gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin und oralen Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ vor.	Nicht bekannt.	Während und nach der Behandlung mit Azithromycin sollten häufigere Kontrollen der Prothrombinzeit in Betracht gezogen werden.
Hinweis: Statistisch signifikante Veränderungen um mehr als 10 % sind mit „↑“ oder „↓“ angegeben, keine Veränderung mit „↔“, nicht bestimmt mit „ND“ (not determined).			

In klinischen Studien zur Bewertung potenzieller Arzneimittelwechselwirkungen von Azithromycin mit oralen Antazida (Aluminium- und Magnesiumhydroxid), Carbamazepin, Cetirizin, Cimetidin, Efavirenz, Fluconazol, Methylprednisolon, Midazolam, Rifabutin, Sildenafil, Theophyllin, Triazolam, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Zidovudin wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Exposition gegenüber Azithromycin oder den gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Schwangerschaft

Es wurden tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit für das Muttertier bis zu mäßig toxischen Dosiskonzentrationen durchgeführt. In diesen Studien wurden keine teratogenen Effekte beobachtet. Es liegen jedoch keine geeigneten und gut kontrollierten Studien bei Schwangeren vor.

Es liegen weitreichende Erfahrungen aus Beobachtungsstudien zur Exposition gegenüber Azithromycin während der Schwangerschaft vor (über 7 000 Azithromycin-Expositionen in der Schwangerschaft). Die meisten dieser Studien deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen beim Fötus hin, wie z. B. schwere angeborene oder kardiovaskuläre Fehlbildungen.

Epidemiologische Evidenz bezüglich des Risikos für Fehlgeburten nach Azithromycin-Exposition in der Frühschwangerschaft sind nicht eindeutig. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf eine Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3).

Azithromycin sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es klinisch erforderlich ist.

Stillzeit

Azithromycin wird in erheblichem Maße in die Muttermilch ausgeschieden. Es wurden keine schwerwiegenden nachteiligen Wirkungen von Azithromycin auf gestillte Säuglinge beobachtet. Nebenwirkungen wie Durchfall, Pilzinfektion der Schleimhäute sowie Überempfindlichkeit können bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen auch bei subtherapeutischen Dosen auftreten. 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.

Fertilität

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

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

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

<Produktname> hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurden unter der Einnahme von Azithromycin Schwindelgefühl, Benommenheit und Krämpfe berichtet, und einige Patienten berichteten über Seh- und/oder Hörstörungen. Dies sollte bei der Beurteilung eines Patienten bezüglich seiner Verkehrstüchtigkeit und seiner Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unter der Behandlung am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen umfassen Diarrhö, Kopfschmerzen, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Übelkeit und abnorme Laborwerte. Weitere wichtige Nebenwirkungen umfassen anaphylaktische Reaktionen, Torsade-de-Pointes-Tachykardien, Arrhythmien einschließlich ventrikulärer Tachykardie, pseudomembranöse Kolitis und Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4). In Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin wurden schwere Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), der Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und des akut generalisierenden pustulösen Exanthems (AGEP), berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, welche in klinischen Studien und im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung identifiziert wurden, sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

[Informationen zu Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung und/oder Prophylaxe von MAC-Infektionen sollten nur bei entsprechender Indikation des Arzneimittels für solche Behandlungen aufgenommen werden.]

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach Schweregrad absteigend geordnet.

Tabelle 3: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candida-Infektion Pneumonie Pilzinfektion Bakterielle Infektion Vaginalinfektion Pharyngitis Gastroenteritis Rhinitis Orale Candidose		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphozytenzahl erniedrigt Eosinophilenzahl erhöht Basophilenzahl erhöht Monozytenzahl erhöht Neutrophilenzahl erhöht	Leukopenie Neutropenie Eosinophilie Thrombozytenzahl erhöht Hämatokrit erniedrigt		Thrombozytopenie Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem Überempfindlichkeit (siehe Abschnitt 4.4)		Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetit vermindert ^{#2}		
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität Schlaflosigkeit	Agitiertheit	Angst Delirium Halluzination Aggression
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindelgefühl ^{#2} Dysgeusie ^{#2} Parästhesie ^{#2} Somnolenz		Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4) Krampfanfall Anosmie Ageusie Hypästhesie ^{#3} Psychomotorische Hyperaktivität

					Parosmie Synkope
Augenerkrankungen			Sehverschlechterung ^{#2}		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ohrenerkrankung Vertigo		Taubheit ^{#2} Hypakusis ^{#3} Tinnitus ^{#3}
Herzerkrankungen			Palpitationen		Torsade-de-Pointes-Tachykardie (siehe Abschnitt 4.4) Arrhythmie einschließlich ventrikulärer Tachykardie (siehe Abschnitt 4.4) Elektrokardiogramm QT verlängert (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen			Hitzewallung		Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe Atemerkrankung Epistaxis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Abdominale Beschwerden *	Erbrechen Abdominalschmerz ^{#1} Übelkeit ^{#1}	Gastritis Obstipation Dyspepsie Dysphagie Bauch aufgetrieben Mundtrockenheit Mundulzeration Hypersalivation Aufstoßen Flatulenz ^{#1}		Pankreatitis Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4) Zungenverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis* Aspartataminotransferase erhöht Alanin-	Leberfunktionsanomal Gelbsucht cholestatisch	Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)

			aminotransferase erhöht Bilirubin im Blut erhöht Alkalische Phosphatase im Blut erhöht		Hepatitis fulminant verlaufend Lebernekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Ausschlag ^{#2} Pruritus ^{#2} Urtikaria Dermatitis Trockene Haut Hyperhidrosen	Akut generalisierendes pustulöses Exanthem (AGEP) Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) Lichtempfindlichkeitsreaktion ^{#3}	Toxische epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson-Syndrom ^{#3} Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Osteoarthritis Myalgie Rückenschmerzen Nackenschmerzen		Arthralgie ^{#2}
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie Nierenschmerz Blutharnstoff erhöht Kreatinin im Blut erhöht		Akute Nierenfunktions Einschränkung Tubulointerstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Zwischenblutung Hodenerkrankung		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Ödem Asthenie Unwohlsein Ermüdung ^{#2} Gesichtsödem Brustkorbschmerz Fieber Schmerz		

			Peripheres Ödem		
Untersuchungen		Bikarbonat im Blut erniedrigt	Kalium im Blut anomal Chlorid im Blut erhöht Glukose im Blut erhöht Bikarbonat im Blut erhöht Natrium im Blut anomal		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Komplikation nach einem Eingriff		

* Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden nur während der Anwendung von Azithromycin zur MAC-Infektionsprophylaxe und/oder -behandlung beobachtet.

#1 Bei MAC war die Häufigkeit dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen „sehr häufig“ ($> 1/10$).

#2 Bei MAC war die Häufigkeit dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen „häufig“ ($> 1/100$, $< 1/10$).

#3 Bei MAC war die Häufigkeit dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen „gelegentlich“ ($> 1/1\,000$, $< 1/100$).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Symptome

Die bei Dosierungen oberhalb der jeweils empfohlenen Dosis beobachteten Nebenwirkungen waren denen nach normalen Dosen ähnlich (siehe Abschnitt 4.8). Die typischen Symptome einer Überdosierung mit Azithromycin sind gastrointestinale Symptome, d. h. Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerz und Übelkeit.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sind eine allgemeine symptomatische Behandlung, eine Unterstützung der Vitalfunktionen und, falls erforderlich, die Verabreichung von Aktivkohle oder eine Magenspülung indiziert.

Zur Wirkung einer Dialyse auf die Elimination von Azithromycin liegen keine Daten vor. Aufgrund des Eliminationsmechanismus von Azithromycin ist es jedoch unwahrscheinlich, dass eine Dialyse zu einer signifikanten Ausscheidung des Wirkstoffs führt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Makrolide

ATC-Code: J01FA10

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Azithromycin beruht auf der Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des Ribosoms und Hemmung der Translokation der Peptide.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen vom Quotienten aus AUC (Area Under the Curve, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Azithromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Efflux: Eine Resistenz kann durch Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran hervorgerufen werden, von der ausschließlich 14- und 15-gliedrige Makrolide betroffen sind (sog. M-Phänotyp).
- Veränderung der Zielstruktur: Durch Methylierung der 23S-rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Lincosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (S_B) kommt (sog. MLS_B-Phänotyp). Zu einer Resistenz führende Methylasen werden durch *erm* (*erythromycin ribosome methylation*)-Gene kodiert. Die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen wird auch durch Mutationen in der 23S-rRNS-Zielstruktur oder durch Mutationen in den ribosomalen Proteinen der großen Untereinheit verringert.
- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

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

Aufgrund der geringen Permeabilität der äußeren Membran sind die meisten Gram-negativen Spezies von Natur aus resistent gegen Makrolide.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung anhand der Bestimmung der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) für Azithromycin festgelegt und sind hier aufgeführt:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prävalenz der erworbenen Resistenz

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erstrebenswert. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation der Nutzen des Wirkstoffs zumindest bei einigen Infektionsarten infrage gestellt ist, sollte bei Bedarf eine Beratung 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.

[In der folgenden Tabelle sollten nur Spezies aufgeführt werden, die für die zugelassenen Anwendungsgebiete relevant sind, z. B. sollte Borrelia burgdorferi nur aufgenommen werden, wenn das Arzneimittel für die Behandlung einer Lyme-Borreliose im Frühstadium indiziert ist.]

Tabelle 4: Prävalenz der erworbenen Resistenz

Üblicherweise empfindliche Spezies

<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Mycobacterium avium</i> -Komplex [°]
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (früher <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
<i>Prevotella intermedia</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
Viridans-Streptokokken
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Von Natur aus resistente Organismen
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Bacteroides</i> spp.

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

+ In mindestens einer Region liegen die Resistenzraten für Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* bei über 50 %.

++ Bei Penicillin-empfindlichen *Streptococcus pneumoniae*-Stämmen ist die Wahrscheinlichkeit einer Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin höher als bei Penicillin-resistenten *Streptococcus pneumoniae*-Stämmen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Resorption

Die maximalen Konzentrationen von Azithromycin im Serum ($C_{\max}$) nach der Gabe von 500 mg Suspension zum Einnehmen (40 mg/ml), 1 000 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 500 mg (2 x 250 mg) Tabletten bzw. 1 000 mg (4 x 250 mg) Kapseln bei gesunden Probanden unter nüchternen Bedingungen betrugen 0,29; 0,75; 0,34 bzw. 1,07 mg/l. Nach oraler Anwendung von Azithromycin werden die Plasmaspitzenkonzentrationen ($T_{\max}$) nach 2 bis 3 Stunden erreicht. Nach Gabe von 500 mg Suspension zum Einnehmen bzw. 1 000 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einem Beutel unter nüchternen Bedingungen betrug die mittlere absolute Bioverfügbarkeit bei gesunden Probanden 37 % bzw. 44 %.

Die Wirkung von Nahrung auf die relative orale Bioverfügbarkeit von Azithromycin hängt von der Darreichungsform ab. Nach Gabe von 500 mg Suspension zum Einnehmen (40 mg/ml), 1 000 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und 500 mg Azithromycin-Tabletten (2 x 250 mg) wurde nach einer fettreichen Mahlzeit eine ähnliche Exposition wie unter nüchternen Bedingungen erreicht. Nach Gabe einer Einzeldosis mit 500 mg (2 x 250 mg) Kapseln zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit waren die mittleren $C_{\max}$ - bzw. AUC_{0-24} -Werte im Vergleich zu nüchternen Bedingungen um 52 % bzw. 43 % niedriger.

Tabelle 5 zeigt die mittleren (SD) pharmakokinetischen Parameter bei erwachsenen gesunden Probanden nach Standarddosierungsschemata mit Tabletten und Kapseln.

Tabelle 5: AUC_{0-24} und $C_{\max}$ von Azithromycin für das 3-tägige und 5-tägige Dosierungsschema am Tag der letzten Gabe an gesunde Probanden

Dosierungsschema, Formulierung	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)
3-tägiges Schema (500 mg täglich), Tablette	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
5-tägiges Schema (500 mg an Tag 1, 250 mg an Tag 2 bis Tag 5), Tablette	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
5-tägiges Schema (500 mg an Tag 1, 250 mg an Tag 2 bis Tag 5), Kapsel	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Verteilung

Azithromycin wird schnell und weitreichend aus dem Plasma in das extravaskuläre Kompartiment verteilt, einschließlich Geweben wie Mandeln, Lunge und gynäkologische Gewebe, sowie in das intrazelluläre Kompartiment, insbesondere in polymorphkernige Leukozyten, Makrophagen und Monozyten.

Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass in bestimmten Geweben deutlich höhere Azithromycin-Konzentrationen erreicht werden (bis zum 50-Fachen der im Plasma beobachteten maximalen Konzentration). Dies deutet auf eine umfangreiche Bindung an diese Gewebe mit einem Verteilungsvolumen im *Steady State* im Bereich von 23 bis 31 l/kg hin. Die Umverteilungsphase vom intrazellulären in das extrazelluläre Kompartiment und ins Plasma kann nach Behandlungsende zu länger anhaltenden niedrigen Konzentrationen führen.

Die Plasmaproteinbindung von Azithromycin, vorwiegend an saures Alpha-1-Glykoprotein, ist niedrig, und nimmt mit steigender Konzentration des Antibiotikums ab: 50 %, 23 % bzw. 7 % Proteinbindung bei Konzentrationen von 0,05, 0,1 bzw. 1 mg/l.

Biotransformation

Azithromycin wird in der Leber nur in geringem Maße metabolisiert. Der wichtigste Weg der Biotransformation ist die N-Demethylierung des Aminosuckers Desosamin. Andere Stoffwechselwege sind u. a. O-Demethylierung, Hydrolyse der Cladinose (Spaltung des Cladinose-Konjugats) und Hydroxylierung des Desosamin-Zuckers und des Makrolidrings.

Es gibt keine Hinweise für eine klinisch relevante Induktion oder Inhibition von Cytochrom P450 3A4 in der Leber durch die Bildung eines Cytochrom-Metabolit-Komplexes. Auch ein durch diesen Stoffwechselweg selbst induzierter Metabolismus von Azithromycin wurde nicht nachgewiesen.

Elimination

Azithromycin wird hauptsächlich unverändert über (aktive) biliäre Exkretion ausgeschieden sowie in Form von Metaboliten, die keine antibakterielle Wirkung aufweisen. Die Ausscheidung über den Urin stellt mit weniger als 6 % einer oral eingenommenen Dosis und ungefähr 20 % des in den systemischen Kreislauf gelangenden Wirkstoffs einen untergeordneten Ausscheidungsweg dar.

Mehr als 50 % der Ausscheidung über den Stuhl und 12 % der Ausscheidung über den Urin erfolgen in unveränderter Form des Wirkstoffs.

Nach Gabe einer Einzeldosis von 500 mg Azithromycin wurde eine Plasma-Clearance von 630 ml/min mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von etwa 68 Stunden geschätzt. Die renale Clearance liegt im Allgemeinen im Bereich zwischen 100 und 189 ml/min und ist somit deutlich niedriger als die Plasma-Clearance, was aufgrund der relativ geringen Beteiligung der Nieren an der Elimination zu erwarten ist.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach oraler Gabe einer Darreichungsform mit sofortiger Freisetzung lag die Dosisproportionalität für die AUC_{0-24} und C_{max} im Bereich von 250 mg bis 1 000 mg.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Azithromycin wurde bei 43 Erwachsenen (im Alter von 21 bis 85 Jahren) nach oraler Gabe einer Einzeldosis mit 1,0 g Azithromycin (4 x 250 mg Kapseln) an Probanden mit einer GFR > 80 ml/min (n = 12), einer GFR zwischen 10 und 80 ml/min (n = 12) und mit einer GFR < 10 ml/min (n = 19) untersucht.

Bei Probanden mit einer GFR zwischen 10 und 80 ml/min wurde die Pharmakokinetik von Azithromycin nicht beeinflusst (Anstieg der mittleren C_{max} - bzw. AUC_{0-120} -Werte um 5,1 % bzw. 4,2 %, im Vergleich zu Probanden mit einer GFR > 80 ml/min). Bei Probanden mit einer GFR < 10 ml/min stiegen die mittleren C_{max} - bzw. AUC_{0-120} -Werte um 61 % bzw. 35 % im Vergleich zu Probanden mit einer GFR > 80 ml/min an.

Es liegen keine Daten zu dialysepflichtigen Patienten vor. Aufgrund des Eliminationsmechanismus von Azithromycin ist es jedoch unwahrscheinlich, dass eine Dialyse zu einer signifikanten Ausscheidung des Wirkstoffs führt.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Azithromycin wurde bei 22 Erwachsenen nach oraler Gabe einer Einzeldosis mit 500 mg Azithromycin (2 x 250 mg Kapseln) an Probanden mit normaler Leberfunktion (n = 6), mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A, n = 10) und mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B, n = 6) untersucht. Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion war die Pharmakokinetik von Azithromycin bei Probanden mit Child-Pugh-Klasse A bzw. B 3 % bzw. 19 % niedriger bezüglich der $AUC_{0-\infty}$ und 34 % bzw. 72 % höher bezüglich der C_{max} .

Ältere Patienten

Bei älteren Probanden (> 65 Jahre), die 500 mg Azithromycin (2 x 250 mg Kapseln) an Tag 1, gefolgt von 250 mg an Tag 2 bis 5 in nüchternem Zustand erhielten, betrug die AUC_{0-24} an den Tagen 1 und 5 jeweils 3,0 bzw. 2,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Im Vergleich zu jüngeren Probanden (< 40 Jahre) wurde an Tag 5 ein Anstieg der AUC_{0-24} um 29 %, der C_{max} um 8 % und der T_{max} um 37,5 % beobachtet. Da diese Differenzen nicht als klinisch signifikant betrachtet werden, ist bei älteren Teilnehmern mit normaler Nieren- und Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Azithromycin Suspension zum Einnehmen wurde bei 14 Kindern im Alter von 6 bis 15 Jahren mit Pharyngitis und bei 7 Kindern im Alter von 1–5 Jahren mit Otitis media untersucht. In den beiden Studien wurde Azithromycin Suspension zum Einnehmen in einer Dosierung von 10 mg/kg an Tag 1, gefolgt von 5 mg/kg an den Tagen 2 bis 5, verabreicht. Nach 5 Behandlungstagen lagen die mittleren AUC_{0-24} -Werte bei 3,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bzw. 1,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Der mittlere C_{max} -Wert betrug 0,38 $\mu\text{g}/\text{ml}$ und der entsprechende mittlere T_{max} -Wert 2,4 Stunden bei Kindern im Alter von 6 bis 15 Jahren sowie jeweils 0,22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ und 1,9 Stunden bei Kindern im Alter von 1 bis 5 Jahren. Die mittleren C_{max} - und AUC_{0-24} -Werte sind bei Kindern im Alter von 6 bis 15 Jahren 1,7-mal höher als bei Kindern im Alter von 1 bis 4 Jahren.

Die PK eines 3-tägigen Behandlungszyklus mit Azithromycin Suspension zum Einnehmen in einer Dosis von 10 mg/kg täglich wurde auch bei 16 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 10 Jahren mit bakteriellen Infektionen untersucht. Die mittlere AUC_{0-24} bei 7 Kindern im Alter von 2 bis 4 Jahren betrug 2,90 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, während der Wert bei 8 Kindern im Alter von 5 bis 10 Jahren bei 2,08 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ lag. Ein niedriger AUC_{0-24} -Wert von 0,74 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ wurde bei einem einzelnen Kind der Gruppe im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren gemessen.

Die Pharmakokinetik einer Einzeldosis Azithromycin nach der Gabe von Dosen mit 30 mg/kg an pädiatrische Patienten wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine Nebenwirkungen erkennen, die für den Menschen eindeutig relevant sind und nicht bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation berücksichtigt wurden.

Phospholipidose (intrazelluläre Phospholipidansammlung) wurde jedoch in verschiedenen Geweben bei Mäusen, Ratten und Hunden nach mehreren Azithromycin-Dosen festgestellt. In ähnlichem Ausmaß wurde Phospholipidose im Gewebe von neugeborenen Ratten und Hunden beobachtet. Es wurde gezeigt, dass die Wirkung nach Absetzen der Azithromycin-Therapie reversibel war. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist im Allgemeinen nicht bekannt.

In tierexperimentellen Studien zur Untersuchung einer möglichen Embryotoxizität bei für das Muttertier bis zu mäßig toxischen Dosen (dem 2- bis 3-Fachen der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen

täglichen Dosis von 500 mg basierend auf der Körperoberfläche) wurden bei Mäusen und Ratten keine teratogenen Effekte beobachtet. Es wurde gezeigt, dass Azithromycin die Plazentaschranke passiert. Bei Ratten führten Azithromycin-Dosen von 100 und 200 mg/kg Körpergewicht/Tag (das 2- bis 3-Fache der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Dosis von 500 mg basierend auf der Körperoberfläche) zu einer leichten Verzögerung der fetalen Ossifikation und der mütterlichen Körpergewichtszunahme. In Peri- und Postnatalstudien wurden bei Ratten nach Azithromycin-Dosen von 200 mg/kg/Tag (das 3-Fache der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Dosis von 500 mg basierend auf der Körperoberfläche) leichte Verzögerungen beobachtet.

PACKUNGSBEILAGE

Feste Darreichungsformen zum Einnehmen (Filmdtabletten und Hartkapseln) (zugelassene Stärken: 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg) und Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (zugelassene Stärken: 250 mg, 500 mg, 600 mg, 1 000 mg)

1. Was ist <Produktname> und wofür wird es angewendet?

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

<Produktname> enthält den Wirkstoff Azithromycin. Azithromycin ist ein Antibiotikum, das zu einer Gruppe von Antibiotika gehört, die als Makrolide bezeichnet werden. Makrolid-Antibiotika hemmen das Wachstum von Bakterien, die für den Wirkstoff empfindlich sind.

<Produktname> wird zur Behandlung der folgenden Infektionen angewendet:

Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht ab 45 kg

- Infektionen der Mandeln (Tonsillitis) oder des Rachens (Pharyngitis), die durch Streptokokken-Bakterien verursacht werden
- Bakterielle Infektionen der Nasennebenhöhlen (Sinusitis)
- Bakterielle Infektionen des Mittelohrs (Otitis media)
- Lungenentzündung (ambulant, d. h. nicht in einem Krankenhaus erworbene Pneumonie)
- Bakterielle Infektionen der Haut und des darunterliegenden Gewebes (Haut- und Weichteilinfektionen)
- Lokalisierte Lyme-Borreliose im Frühstadium (Erythema migrans, hauptsächlich durch Zeckenbisse verursacht)
- Bakterielle Infektionen des Zahnfleisches (Parodontitis) oder Abszess am Zahnfleisch (parodontaler Abszess)
- Infektionen der Harnröhre und des Gebärmutterhalses, verursacht durch *Chlamydia trachomatis*-Bakterien
- Infektionen der Harnröhre und des Gebärmutterhalses, verursacht durch *Neisseria gonorrhoeae*-Bakterien. <Produktname> sollte hier in Kombination mit einem anderen Antibiotikum angewendet werden, das von Ihrem Arzt oder Apotheker ausgewählt wird
- Chronische Entzündung der Prostata, verursacht durch *Chlamydia trachomatis*-Bakterien
- Bakterielle Genitalinfektionen mit schmerzhaften Geschwüren (Ulcus molle)
- Infektionen durch Bakterien des *Mycobacterium avium*-Komplexes (MAC) bei Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion. <Produktname> sollte in Kombination mit einem anderen Antibiotikum namens Ethambutol angewendet werden.

<Produktname> wird auch zur Vorbeugung (Prophylaxe) von Infektionen angewendet, die durch Bakterien des *Mycobacterium avium*-Komplexes (MAC) bei Personen mit HIV-Infektion verursacht werden.

Erwachsene:

- Bakterielle Infektionen bei Patienten mit einer lang anhaltenden Entzündung der Lunge (chronische Bronchitis)
- Bakterielle Infektion der Gebärmutter, der Eileiter und der Eierstöcke (Beckenentzündung), immer in Kombination mit einem anderen Antibiotikum oder mehreren anderen Antibiotika, das/die von Ihrem Arzt oder Apotheker ausgewählt wird/werden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von <Produktname> beachten?

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

<Produktname> darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Azithromycin, Erythromycin, andere Makrolid- oder Ketolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie <Produktname> einnehmen, wenn Sie an einer der folgenden Erkrankungen leiden oder in der Vergangenheit litten:

- Herzprobleme (z.B. Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz) oder niedrige Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut: Diese Erkrankungen können zu schwerwiegenden Nebenwirkungen von Azithromycin auf das Herz beitragen.
- Leberprobleme: Möglicherweise muss Ihr Arzt Ihre Leberfunktion überwachen oder die Behandlung abbrechen.
- schwerer Durchfall nach der Anwendung anderer Antibiotika
- lokalisierte Muskelschwäche (Myasthenia gravis), da sich die Symptome dieser Erkrankung während der Behandlung verschlechtern können
- oder wenn Sie Mutterkornalkaloide wie Ergotamin (zur Behandlung von Migräne) anwenden, da diese Arzneimittel nicht zusammen mit <Produktname> angewendet werden sollten

Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels ab und kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt (siehe auch „Schwerwiegende Nebenwirkungen“ in Abschnitt 4):

- wenn Sie das Auftreten einer allergischen Reaktion bemerken (z.B. Schwierigkeiten beim Atmen, Schwellung von Gesicht oder Rachen, Ausschlag, Blasenbildung).
- wenn Sie eines der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome im Zusammenhang mit schwerwiegenden Hautreaktionen wie dem Stevens-Johnson-Syndrom, der toxischen epidermalen Nekrolyse, der Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) oder dem akut generalisierenden pustulösen Exanthem (AGEP) bemerken, die in Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin berichtet wurden.
- wenn Sie während der Einnahme von <Produktname> einen ungewöhnlichen Herzschlag oder Herzklopfen bemerken, Ihnen schwindelig wird oder Sie ohnmächtig werden.
- wenn Sie Anzeichen von Leberproblemen entwickeln (z.B. dunklen Urin, Appetitlosigkeit oder Gelbfärbung der Haut oder des weißen Teils der Augen).
- wenn Sie während oder nach der Behandlung schweren Durchfall bekommen. Nehmen Sie keine Arzneimittel gegen den Durchfall ein, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn der Durchfall weiter anhält oder innerhalb der ersten Wochen nach der Behandlung erneut auftritt.

Superinfektion

Möglicherweise überwacht Sie Ihr Arzt auf Anzeichen zusätzlicher Infektionen durch Bakterien oder Pilze, die nicht mit <Produktname> behandelt werden können (Superinfektion).

Sexuell übertragbare Infektionen

Gegebenenfalls untersucht Sie Ihr Arzt, um eine mögliche Infektion mit Syphilis auszuschließen, eine sexuell übertragbare Krankheit, die anderenfalls unerkannt fortschreiten und somit verzögert diagnostiziert werden könnte. Darüber hinaus wird Ihr Arzt bei jeder sexuell übertragbaren bakteriellen Infektion Nachkontrollen im Labor veranlassen, um den Erfolg der Therapie zu überwachen.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel wird nicht empfohlen bei:

- *[Falls das Produkt zur Behandlung von entzündlichen Beckenerkrankungen bei Erwachsenen indiziert ist]* Patienten unter 18 Jahren, bei denen eine entzündliche Beckenerkrankung diagnostiziert wurde.
- *[Bei bestehender Indikation für eine Prophylaxe oder Therapie von MAC-Infektionen]* Patienten unter 12 Jahren mit Infektionen oder einem Risiko für eine Infektion mit Erregern, die zum *Mycobacterium avium*-Komplex gehören und in der Regel Personen mit HIV befallen, die geringe Abwehrkräfte haben, da die Wirksamkeit und Sicherheit in diesen Fällen nicht untersucht wurden.

Wenn Sie weniger als 45 kg wiegen, sind andere Arzneimittel verfügbar, die Azithromycin enthalten und besser für Sie zum Einnehmen geeignet sein könnten.

Einnahme von <Produktname> zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Die Einnahme von <Produktname> zusammen mit anderen Arzneimitteln kann Nebenwirkungen auslösen. Daher ist es besonders wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, ob Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Atorvastatin und andere Arzneimittel aus der Gruppe der Statine (zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut und Vorbeugung von Herzerkrankungen, einschließlich Herzinfarkt und Schlaganfall)
- Ciclosporin (zur Verhinderung der Abstoßung von transplantierten Organen durch den Körper)
- Colchicin (zur Behandlung von Gicht und familiärem Mittelmeerfieber)
- Dabigatran (zur Verhinderung der Bildung und Behandlung von Blutgerinnseln [Antikoagulans])
- Digoxin (zur Behandlung von Herzerkrankungen)
- Warfarin oder ähnliche Arzneimittel zur Verdünnung des Blutes (Antikoagulantien)
- Arzneimittel, die dazu führen können, dass das Herz länger als gewöhnlich braucht, um sich zusammenziehen und wieder zu entspannen (QT-Verlängerung), wie beispielsweise:
 - Chinidin, Procainamid, Dofetilid, Amiodaron und Sotalol (zur Behandlung von unregelmäßigem Herzschlag, einschließlich eines zu schnellen oder zu langsamen Herzschlags – Herzrhythmusstörungen)
 - Pimozid (zur Behandlung von psychischen Erkrankungen)
 - Citalopram (zur Behandlung von Depression)
 - Moxifloxacin und Levofloxacin (Antibiotika)
 - Cisaprid (zur Behandlung von Magen-Darm-Beschwerden)
 - Hydroxychloroquin oder Chloroquin (zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, einschließlich rheumatoider Arthritis, oder zur Behandlung oder Vorbeugung von Malaria)

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Ihr Arzt wird prüfen, ob der Nutzen die möglichen Risiken überwiegt, und erst im Anschluss entscheiden, ob Sie dieses Arzneimittel in der Schwangerschaft einnehmen sollten.

Stillzeit

<Produktname> geht in die Muttermilch über. Ihr Arzt wird daher entscheiden, ob Sie das Stillen unterbrechen oder die Behandlung mit <Produktname> vermeiden sollten, wobei sowohl der Nutzen des Stillens für Ihr Kind als auch der Nutzen der Therapie für Sie berücksichtigt wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

<Produktname> hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Anwendung von <Produktname> wurde über Schwindelgefühl, Benommenheit und Krampfanfälle sowie bei manchen Personen über Probleme mit dem Seh- und Hörvermögen berichtet. Diese möglichen Nebenwirkungen können Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

<<Produktname> enthält {Bezeichnung <des> <der> sonstigen Bestandteil(s)(e)}>

[Zu allen sonstigen Bestandteilen, die z. B. bei Patienten mit bestimmten Stoffwechselstörungen (z. B. Phenylketonurie, Fructoseintoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption, Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz)

unerwünschte Wirkungen oder Allergien hervorrufen könnten, sollte in diesem Abschnitt gemäß QRD Template ein Warnhinweis hinzugefügt werden. Jeder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) muss alle relevanten sonstigen Bestandteile und (den) entsprechende(n) Warnhinweis(e) für seine Formulierung(en) angeben.]

3. Wie ist <Produktname> einzunehmen?

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die von Ihnen täglich einzunehmende Menge an <Produktname> hängt von der Art der zu behandelnden bakteriellen Infektion und vom spezifischen Behandlungsschema ab, welches Sie nach Anweisung Ihres Arztes oder Apothekers einhalten müssen.

[Die Dosierungsempfehlungen in der folgenden Tabelle sollten den Anwendungsgebieten in Abschnitt 1 entsprechen. Das 5-tägige Behandlungsschema sollte nur aufgenommen werden, wenn es mit den verfügbaren Darreichungsformen angewendet werden kann, z. B. Tabletten mit 250 mg oder Tabletten mit 500 mg mit einer Bruchkerbe zum Teilen der Tablette in gleiche Dosen.]

Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg

Infektion	Behandlungsschema mit Azithromycin
Infektionen der Mandeln (Tonsillitis) oder des Rachens (Pharyngitis), die durch Streptokokken-Bakterien verursacht werden. Bakterielle Infektionen der Nasennebenhöhlen (Sinusitis) Bakterielle Infektionen des Mittelohrs (Otitis media) Bakterielle Infektionen bei Patienten mit einer langanhaltenden Entzündung der Lunge (chronische Bronchitis)* Lungenentzündung (ambulant, d. h. nicht in einem Krankenhaus erworbene Pneumonie)[#] Bakterielle Infektionen der Haut und des darunterliegenden Gewebes (Haut- und Weichteilinfektionen) Bakterielle Infektionen des Zahnfleisches (Parodontitis) oder Abszess am Zahnfleisch (parodontaler Abszess)	Für diese Infektionen gibt es ein 3- oder 5-tägiges Behandlungsschema, und die täglich einzunehmende Menge an <Produktname> ist für diese Behandlungsschemata unten beschrieben. <i>3-tägiges Behandlungsschema</i> 500 mg einmal täglich über 3 Tage. <i>5-tägiges Behandlungsschema</i> 500 mg am ersten Behandlungstag und anschließend 250 mg einmal täglich für die nachfolgenden 4 Tage.
Lokalisierte Lyme-Borreliose im Frühstadium (Erythema migrans, hauptsächlich durch Zeckenbisse verursacht)	1 000 mg am ersten Behandlungstag und anschließend 500 mg einmal täglich für die nachfolgenden 9 Tage.
Infektionen der Harnröhre und des Gebärmutterhalses verursacht durch <i>Chlamydia trachomatis</i> -Bakterien	1 000 mg als Einzeldosis

Infektionen der Harnröhre und des Gebärmutterhalses verursacht durch <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -Bakterien. <Produktname> sollte in Kombination mit einem anderen Antibiotikum angewendet werden, das Ihr Arzt oder Apotheker auswählt.	1 000 mg oder 2 000 mg* als Einzeldosis
Bakterielle Infektion der Gebärmutter, der Eileiter und der Eierstöcke (Beckenentzündung). <Produktname> sollte in Kombination mit einem anderen Antibiotikum, das Ihr Arzt oder Apotheker auswählt, angewendet werden*#	Nur wenn die Behandlung mit intravenös verabreichtem Azithromycin begonnen wurde: 250 mg einmal täglich für den Abschluss einer 7-tägigen Behandlung
Chronische Entzündung der Prostata, verursacht durch <i>Chlamydia trachomatis</i> -Bakterien	500 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen pro Woche für insgesamt 3 Wochen
Bakterielle Genitalinfektionen mit schmerzhaften Geschwüren (Ulcus molle)	1 000 mg als Einzeldosis
Infektionen durch Bakterien des <i>Mycobacterium avium</i> -Komplexes (MAC) bei Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion. <Produktname> sollte in Kombination mit einem anderen Antibiotikum namens Ethambutol angewendet werden.	<500 mg> oder <600 mg> einmal täglich
Vorbeugung (Prophylaxe) von Infektionen, die durch Bakterien des <i>Mycobacterium avium</i> -Komplexes (MAC) bei Personen mit HIV-Infektion verursacht werden.	<1 200 mg> oder <1 250 mg> einmal wöchentlich
* Nur für erwachsene Patienten # Bei erwachsenen Patienten kann eine ursprünglich intravenöse Behandlung mit einer oralen Behandlung fortgesetzt werden.	

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Bei einem Körpergewicht unter 45 kg <oder wenn das Arzneimittel nicht geschluckt werden kann>, sollte der Arzt oder Apotheker gefragt werden, da auch andere Arzneimittel verfügbar sind, die Azithromycin enthalten und möglicherweise besser geeignet sind.

Art der Anwendung

[Entsprechende produktspezifische Angaben auswählen]

[Tabletten (ohne Bruchkerbe)]:

Zum Einnehmen.

<Produktname> sollte einmal täglich als Einzeldosis über den Mund eingenommen werden. Die Tabletten sollten im Ganzen mit etwas Wasser geschluckt werden und mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme dieses Arzneimittels unmittelbar vor einer Mahlzeit kann die Verträglichkeit für den Magen verbessern.

[Tabletten (mit Bruchkerbe, nur zum Erleichtern des Schluckens)]:

Zum Einnehmen.

<Produktname> sollte einmal täglich als Einzeldosis über den Mund eingenommen werden. Die Bruchkerbe auf den Tabletten dient nur zum Teilen der Tablette, wenn Schwierigkeiten bestehen, diese im Ganzen zu schlucken. Die beiden Hälften sind unmittelbar nacheinander einzunehmen.

Die Tabletten können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme dieses Arzneimittels unmittelbar vor einer Mahlzeit kann die Verträglichkeit für den Magen verbessern.

[Tabletten (mit Bruchkerbe für Dosisanpassungen)]

Zum Einnehmen.

<Produktname> sollte einmal täglich als Einzeldosis über den Mund eingenommen werden. Die Tabletten können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme dieses Arzneimittels unmittelbar vor einer Mahlzeit kann die Verträglichkeit für den Magen verbessern.

Die Tabletten können in zwei gleiche Hälften geteilt werden, um die Dosis, wie von Ihrem Arzt oder Apotheker angeordnet, anzupassen.

[Hartkapseln]

Zum Einnehmen.

<Produktname> sollte einmal täglich als Einzeldosis über den Mund eingenommen werden. Die Kapseln sollten im Ganzen mit etwas Wasser geschluckt werden. Die Kapseln sollten mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

[Dispergierbare Tabletten (mit Angaben zu Kompatibilität und Volumen)]

Zum Einnehmen nach Auflösen.

Dieses Arzneimittel sollte einmal täglich als Einzeldosis über den Mund eingenommen werden. Lösen Sie die ganze Tablette unmittelbar vor der Einnahme, durch Hinzufügen einer geeigneten Menge (mindestens 30 ml) sauberen Trinkwassers oder Orangen- oder Apfelsaft, in einem Glas auf. Rühren Sie die Mischung so lange um, bis die Tablette vollständig aufgelöst ist, und schlucken Sie sie dann. Sollte etwas von der Suspension im Glas zurückbleiben, fügen Sie erneut etwas Wasser hinzu, schwenken Sie das Glas und schlucken Sie dann den Rest der Suspension.

Die Suspension kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme dieses Arzneimittels unmittelbar vor einer Mahlzeit kann die Verträglichkeit für den Magen verbessern.

[Dispergierbare Tabletten (ohne Angaben zu Kompatibilität und Volumen)]

Zum Einnehmen nach Auflösen.

Dieses Arzneimittel sollte einmal täglich als Einzeldosis über den Mund eingenommen werden. Lösen Sie die ganze Tablette unmittelbar vor der Einnahme in einem Glas mit sauberem Trinkwasser auf. Rühren Sie die Mischung so lange um, bis die Tablette vollständig aufgelöst ist, und schlucken Sie sie dann. Sollte etwas von der Suspension im Glas zurückbleiben, fügen Sie erneut etwas Wasser hinzu, schwenken Sie das Glas und schlucken Sie dann den Rest der Suspension. Die Suspension kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme dieses Arzneimittels unmittelbar vor einer Mahlzeit kann die Verträglichkeit für den Magen verbessern.

Wenn Sie eine größere Menge von <Produktname> eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von <Produktname> eingenommen haben, als Sie sollten, fühlen Sie sich möglicherweise unwohl. Typische Anzeichen einer Überdosierung sind Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen und Übelkeit. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder suchen Sie sofort die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses auf.

Wenn Sie die Einnahme von <Produktname> vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme von <Produktname> vergessen haben, nehmen Sie die fehlende Dosis so bald wie möglich ein, sofern dies spätestens 12 Stunden vor der nächsten fälligen Dosis erfolgt. Wenn bis zur nächsten Einnahme weniger als 12 Stunden verbleiben, lassen Sie die vergessene Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von <Produktname> abbrechen

Wenn Sie die Einnahme von <Produktname> zu früh abbrechen, kann die Infektion zurückkehren. Nehmen Sie <Produktname> daher über die gesamte Behandlungsdauer ein, auch wenn es Ihnen schon wieder besser geht.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Brechen Sie die Einnahme von <Produktname> ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

- plötzliche keuchende Atmung, Atembeschwerden, Schwellung von Augenlidern, Gesicht oder Lippen, Ausschlag oder Juckreiz, insbesondere am ganzen Körper (*anaphylaktische Reaktion*, Häufigkeit nicht bekannt).
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag (*Herzrhythmusstörungen oder Torsade-de-Pointes-Tachykardie*, Häufigkeit nicht bekannt).
- dunkler Urin, Appetitlosigkeit oder Gelbfärbung der Haut oder des weißen Teils der Augen. Dies sind Anzeichen für eine Leberfunktionsstörung (*Leberversagen* oder *Lebernekrose* [Häufigkeit nicht bekannt], *Hepatitis** [gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen]).
- schwerer Durchfall mit Bauchkrämpfen, Blut im Stuhl und/oder Fieber können auf eine Infektion des Dickdarms hindeuten (*Antibiotika-assoziierte Kolitis*, Häufigkeit nicht bekannt). Nehmen Sie keine Medikamente gegen Durchfall ein, welche die Darmtätigkeit hemmen (*Peristaltik-hemmende Arzneimittel*).
- rötliche, nicht erhabene, zielscheibenartige oder kreisrunde Flecken am Rumpf, häufig mit in der Mitte gelegenen Blasen, Abschälungen der Haut, Geschwüren in Mund, Rachen und Nase sowie an Genitalien und Augen. Diesen schwerwiegenden Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome vorausgehen (*Stevens-Johnson-Syndrom*[#] oder *toxische epidermale Nekrolyse*, Häufigkeit nicht bekannt).
- großflächiger Ausschlag, hohe Körpertemperatur und vergrößerte Lymphknoten (*DRESS-Syndrom* oder *Arzneimittelüberempfindlichkeitssyndrom*, selten [kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen]).
- großflächiger, roter, schuppiger Ausschlag mit Beulen unter der Haut und Bläschenbildung, begleitet von Fieber. Die Symptome treten in der Regel zu Beginn der Behandlung auf (*akut generalisierendes pustulöses Exanthem*, selten [kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen]).

Weitere Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Durchfall
- Bauchbeschwerden*

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Erbrechen, Magenschmerzen[#], Übelkeit[#]
- Veränderungen von Bluttestergebnissen (*Lymphozytenzahl erniedrigt, Eosinophilenzahl erhöht, Basophilenzahl erhöht, Monozytenzahl erhöht, Neutrophilenzahl erhöht, Bikarbonat im Blut erniedrigt*)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Soor (*Candidose*) – eine Pilzinfektion des Mundes und der Vagina, andere Pilzinfektionen
- Lungenentzündung, bakterielle Infektion des Rachens, Entzündung des Magen-Darm-Trakts, Atemwegserkrankung, Entzündung der Nasenschleimhaut, Vaginalinfektion
- Veränderungen der Anzahl weißer Blutkörperchen (*Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie*)
- Erhöhung der Anzahl von Blutplättchen (*Thrombozytenzahl erhöht*)
- Verringerung des Anteils aller Blutzellen am gesamten Blutvolumen (*Hämatokrit erniedrigt*)
- allergische Reaktionen, Schwellung von Händen, Füßen und Gesicht (*Angioödem*)
- Appetitlosigkeit[#]
- Nervosität, Schlafstörungen (*Schlaflosigkeit*)
- Schwindelgefühl[#], Schläfrigkeit (*Somnolenz*), Veränderung des Geschmackssinns (*Dysgeusie*)[#], Kribbeln oder Taubheitsgefühl (*Parästhesie*)[#]
- beeinträchtigtes Sehen[#]
- Ohrenerkrankung
- Gefühl des Drehens (*Vertigo*)
- Herzklopfen (*Palpitationen*)
- Hitzewallung
- plötzliche keuchende Atmung, Nasenbluten
- Verstopfung, Blähungen[#], Verdauungsstörung (*Dyspepsie*), Entzündung der Magenschleimhaut (*Gastritis*), Schluckbeschwerden (*Dysphagie*), geschwollener Bauch, trockener Mund, Aufstoßen (*Eruktion*), wunde Stellen im Mund, erhöhte Speichelproduktion
- Ausschlag[#], Juckreiz[#], Nesselausschlag (*Urtikaria*), Dermatitis, trockene Haut, ungewöhnlich verstärktes Schwitzen (*Hyperhidrose*)
- Gelenkschwellung und Gelenkschmerzen (*Osteoarthritis*), Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen
- Schmerzen beim Wasserlassen (*Dysurie*), Nierenschmerzen
- unregelmäßig auftretende Menstruationsblutung (*Metrorrhagie*), Hodenerkrankung
- Schwellung durch Flüssigkeitsansammlung, insbesondere von Gesicht, Knöcheln und Füßen (*Ödem, Gesichtsödem, peripheres Ödem*)
- Schwäche, Müdigkeit[#], allgemeines Unwohlsein, Fieber
- Brustkorbschmerzen, Schmerzen
- auffällige Laborwerte (z.B. Blut- oder Lebertests)
- Komplikation nach einem Eingriff

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Zustand der Unruhe
- Leberprobleme, Gelbfärbung der Haut oder der Augen
- erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht[#]

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

- verringerte Anzahl roter Blutkörperchen aufgrund eines verstärkten Zellabbaus, was zu Müdigkeit und blasser Haut führen kann (*hämolytische Anämie*)
- Abnahme der Anzahl von Blutplättchen, was zu Blutungen und Blutergüssen führen kann (*Thrombozytopenie*)
- Gefühl der Aggression, Angstgefühle und Besorgnis (Angst), akuter Verwirrtheitszustand (*Delirium*)
- Halluzinationen
- Ohnmachtsanfall (*Synkope*)
- Anfälle (*Krampfanfälle*)
- herabgesetztes Berührungs-, Schmerz- und Temperaturempfinden (*Hypästhesie*)[#]
- Gefühl der Hyperaktivität
- Veränderung des Geruchssinns (*Anosmie, Parosmie*)

- vollständiger Verlust des Geschmackssinns (*Ageusie*)
- Muskelschwäche (*Myasthenia gravis*)
- ungewöhnliche Herzaktivität (*QT-Verlängerung*) im Elektrokardiogramm (EKG)
- Taubheit[#], vermindertes Hörvermögen[#] oder Ohrensausen (*Tinnitus*)[#]
- niedriger Blutdruck
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, was zu starken Bauch- und Rückenschmerzen führen kann (*Pankreatitis*)
- Veränderung der Farbe der Zunge
- Gelenkschmerzen (*Arthralgie*)[#]
- Nierenentzündung (*interstitielle Nephritis*) und Nierenversagen

[Informationen zu Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung und/oder Prophylaxe von MAC-Infektionen sollten nur bei entsprechender Indikation des Arzneimittels für solche Behandlungen aufgenommen werden.]

* Diese Nebenwirkungen wurden nur bei Anwendung von Azithromycin zur Prophylaxe und/oder Therapie von Infektionen durch den *Mycobacterium avium*-Komplex bei Personen mit HIV-Infektion und unzureichender Wiederherstellung des Immunsystems beobachtet.

Diese Nebenwirkungen waren häufiger bei Verabreichung von Azithromycin zur Prophylaxe und/oder Therapie von Infektionen durch den *Mycobacterium avium*-Komplex bei Personen mit HIV-Infektion und unzureichender Wiederherstellung des Immunsystems.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Flüssige Darreichungsformen zum Einnehmen (Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einer Flasche) (zugelassene Stärken: 20 mg/ml, 40 mg/ml) oder (in einem Beutel) (zugelassene Stärken: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1 000 mg) oder (Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einer Flasche) (zugelassene Stärke: 40 mg/ml)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

[Dieser Abschnitt sollte wie nachstehend angegeben formuliert werden. Indikationen sollten nur dann aufgenommen werden, wenn das Arzneimittel bereits für die Erkrankung zugelassen war.

Die folgenden Anwendungsgebiete sind zu streichen:

- Durch *Helicobacter pylori* verursachte gastroduodenale Infektionen
- Behandlung von (mittelschwerer) Akne vulgaris
- Vorbeugung von Exazerbationen von eosinophilem und nicht-eosinophilem Asthma]

<Produktname> wird angewendet zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

Pädiatrische Patienten ab 6 Monaten und mit einem Körpergewicht unter 45 kg

- Akute Streptokokken-Tonsillopharyngitis
- Akute bakterielle Sinusitis
- Akute bakterielle Otitis media
- Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)
- Akute bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen (ABSSSI)
- Erythema migrans (lokalisierte Lyme-Borreliose im Frühstadium)
- Parodontale Abszesse und Parodontitis

Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, die keine festen Darreichungsformen schlucken können:

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Anwendungsgebieten wird dieses Arzneimittel auch angewendet für die Behandlung von:

- Urethritis und Zervizitis, verursacht durch *Chlamydia trachomatis*
- Urethritis und Zervizitis, verursacht durch *Neisseria gonorrhoeae* in Kombination mit einem anderen geeigneten Antibiotikum (z. B. Ceftriaxon)
- Chronische Prostatitis, verursacht durch *Chlamydia trachomatis*
- Ulcus molle
- Disseminierte *Mycobacterium-avium*-Komplex(DMAC) Infektion bei Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion, in Kombination mit Ethambutol
- Prophylaxe einer *Mycobacterium-avium*-Komplex (MAC) Infektion bei HIV-infizierten Personen mit geschwächtem Immunsystem.
- Erwachsene Patienten mit akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis oder mit entzündlicher Beckenerkrankung, letzteres immer in Kombination mit einem anderen geeigneten Antibiotikum/anderen geeigneten Antibiotika (z. B. Metronidazol).

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[Dieser Abschnitt sollte wie nachstehend angegeben formulieren werden:]

Dosierung

*Pädiatrische Patienten ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht unter 45 kg
[Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Flaschen, 20 mg/ml und 40 mg/ml, und Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 40 mg/ml. Die folgende Tabelle sollte nur Informationen zur Dosierung für die in Abschnitt 4.1 genannten zugelassenen Anwendungsgebiete enthalten.]*

Azithromycin sollte als tägliche Einzeldosis angewendet werden (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten ab 6 Monaten und mit einem Körpergewicht unter 45 kg

Anwendungsgebiet	Dosierungsschema für Azithromycin
Akute bakterielle Sinusitis Ambulant erworbene Pneumonie Akute bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen Parodontale Abszesse und Parodontitis	10 mg/kg/Tag für 3 Tage oder 10 mg/kg an Tag 1, gefolgt von 5 mg/kg/Tag an den Tagen 2–5
Akute bakterielle Otitis media	Einzeldosis von 30 mg/kg oder 10 mg/kg/Tag für 3 Tage oder 10 mg/kg an Tag 1, gefolgt von 5 mg/kg/Tag an den Tagen 2–5
Akute Streptokokken-Tonsillopharyngitis	20 mg/kg/Tag für 3 Tage oder 12 mg/kg/Tag für 5 Tage
Erythema migrans (lokalisierte Lyme-Borreliose im Frühstadium)	20 mg/kg am ersten Tag, gefolgt von einer Einzeldosis von 10 mg/kg an den Tagen 2–10
Die in den aktualisierten Behandlungsleitlinien für jedes Anwendungsgebiet empfohlenen Behandlungsschemata, Dosierungen und die jeweilige Dauer der Behandlung sind zu beachten.	

Die Tagesdosis von Azithromycin sollte die Tagesdosis von 500 mg für Erwachsene nicht überschreiten. Hiervon ausgenommen ist der 1-tägige Behandlungszyklus (Einzeldosis) bei akuter bakterieller Otitis media, bei der die maximale Gesamtdosis von 1 500 mg nicht überschritten werden sollte. Die empfohlene maximale Gesamtdosis für jede Behandlung von pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von weniger als 45 kg beträgt 1 500 mg, mit Ausnahme des 5-tägigen Dosierschemas bei akuter Streptokokken-Tonsillitis und Pharyngitis sowie bei Erythema migrans (frühe lokalisierte Lyme-Borreliose), siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Maximal empfohlene Tagesdosen von Azithromycin pro Dosierungsschema

Körpergewicht (kg)	maximale Tagesdosis von Azithromycin				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg

	(5-tägiges Dosierungsschema, Tage 2 bis 5)	(3-tägiges Dosierungsschema oder 5-tägiges Dosierungsschema, Tag 1; 10-tägiges Dosierungsschema, Tage 2 bis 10 Erythema migrans)	(5-tägiges Dosierungsschema Streptokokken-Tonsillopharyngitis)	(3-tägiges Dosierungsschema Streptokokken-Tonsillopharyngitis; 10-tägiges Dosierungsschema, Tag 1 Erythema migrans)	(Einzeldosis bei akuter Otitis media)
7	35 mg	70 mg	84 mg	140 mg	210 mg
8	40 mg	80 mg	96 mg	160 mg	240 mg
9	45 mg	90 mg	108 mg	180 mg	270 mg
10	50 mg	100 mg	120 mg	200 mg	300 mg
11	55 mg	110 mg	132 mg	220 mg	330 mg
12	60 mg	120 mg	144 mg	240 mg	360 mg
13	65 mg	130 mg	156 mg	260 mg	390 mg
14	70 mg	140 mg	168 mg	280 mg	420 mg
15	75 mg	150 mg	180 mg	300 mg	450 mg
16 - 25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26 - 35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36 - <45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1 200 mg

#Tagesdosis von 500 mg für Erwachsene ist nicht zu überschreiten.

Das Volumen, das eingenommen werden muss, um die oben genannten Dosen zu erhalten, ist in Tabelle 3 dargestellt.

[Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Flaschen, 20 mg/ml für eine Dosierhilfe mit Markierungen in 0,5-ml-Schritten]

Tabelle 3: Maximale Tagesdosierungsempfehlungen und entsprechende Volumina der Suspension zum Einnehmen (20 mg/ml) für pädiatrische Patienten ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht von weniger als 45 kg

Körpergewicht (kg)	maximale Tagesdosis von Azitromycin				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 ml (40 mg)+	3,50 ml (70 mg)	4,50 ml (90 mg)++	7,00 ml (140 mg)*	10,50 ml (210 mg)*
8	2,00 ml (40 mg)	4,00 ml (80 mg)	5,00 ml (100 mg)++	8,00 ml (160 mg)*	12,00 ml (240 mg)*
9	2,50 ml (50 mg)+	4,50 ml (90 mg)	5,50 ml (110 mg)++*	9,00 ml (180 mg)*	13,50 ml (270 mg)*
10	2,50 ml (50 mg)	5,00 ml (100 mg)	6,00 ml (120 mg)*	10,00 ml (200 mg)*	15,0 ml (300 mg)*
11	3,00 ml (60 mg)+	5,50 ml (110 mg)*	6,50 ml (130 mg)++*	11,00 ml (220 mg)*	16,50 ml (330 mg)*
12	3,00 ml (60 mg)	6,00 ml (120 mg)*	7,50 ml (150 mg)++*	12,00 ml (240 mg)*	18,00 ml (360 mg)*
13	3,50 ml (70 mg)+	6,50 ml (130 mg)*	8,00 ml (160 mg)++*	13,00 ml (260 mg)*	19,50 ml (390 mg)*
14	3,50 ml (70 mg)	7,00 ml (140 mg)*	8,50 ml (170 mg)++*	14,00 ml (280 mg)*	21,00 ml (420 mg)*

15	4,00 ml (80 mg) ⁺	7,50 ml (150 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	22,50 ml (450 mg)*
16-25	5,00 ml (100 mg)	10,00 ml (200 mg)*	12,50 ml (250 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	30,00 ml (600 mg)*
26-35	7,50 ml (150 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	17,50 ml (350 mg)*	25,00 ml (500 mg) *#	45,00 ml (900 mg)*
36- < 45	10,00 ml (200 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	22,50 ml (450 mg)*	25,00 ml (500 mg) *#	60,00 ml (1 200 mg)*

⁺ 5 mg/kg Dosis: Die empfohlenen Dosen betragen 1,75 ml (35 mg), 2,25 ml (45 mg), 2,75 ml (55 mg), 3,25 ml (65 mg) und 3,75 ml (75 mg), die nur mit einer Dosierspritze verabreicht werden können, welche in 0,25 ml-Teilstriche unterteilt ist. Diese Werte wurden gerundet, um eine angemessene Dosis zu erhalten, falls die Verabreichung mit einer Dosierspritze, die in 0,50 ml-Teilstriche unterteilt ist, erfolgt.

⁺⁺ 12 mg/kg Dosis: Die empfohlenen Dosen betragen 4,20 ml (84 mg), 4,8 ml (96 mg), 5,4 ml (108 mg), 6,6 ml (132 mg), 7,2 ml (144 mg), 7,8 ml (156 mg) und 8,4 ml (168 mg), die nur mit einer Dosierspritze verabreicht werden können, die in 0,20 ml-Teilstriche unterteilt ist. Diese Werte wurden gerundet, um eine angemessene Dosis zu erhalten, falls die Verabreichung mit einer Dosierspritze, die in 0,50 ml-Teilstriche unterteilt ist, erfolgt.

*Azithromycin 40 mg/ml (200 mg/5 ml) Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist zur Behandlung dieser Patienten am besten geeignet.

#Tagesdosis von 500 mg für Erwachsene ist nicht zu überschreiten.

[Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Flaschen, 40 mg/ml; mit einer Dosierhilfe mit Markierungen in 0,25 ml-Schritten]

Tabelle 3: Maximale Tagesdosierungsempfehlungen und entsprechende Volumina der Suspension zum Einnehmen (40 mg/ml) für pädiatrische Patienten ab 6 Monaten mit einem Gewicht von weniger als 45 kg

Körpergewicht (kg)	maximale Tagesdosis von Azitromycin				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 ml (40 mg) ⁺ *	1,75 ml (70 mg)*	2,25 ml (90 mg) ⁺⁺	3,50 ml (140 mg)	5,25 ml (210 mg)
8	1,00 ml (40 mg)*	2,00 ml (80 mg)*	2,50 ml (100 mg) ⁺⁺	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)
9	1,25 ml (50 mg) ⁺ *	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg) ⁺⁺	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg)*	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg) ⁺ *	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg) ⁺⁺	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg)*	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg) ⁺⁺	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg) ⁺ *	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg) ⁺⁺	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg)*	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg) ⁺⁺	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg) ⁺ *	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16-25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)
26-35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg)#	22,50 ml (900 mg)
36-< 45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg)#	30,00 ml (1 200 mg)

⁺ 5 mg/kg Dosis: Die empfohlenen Dosen betragen 0,875 ml (35 mg), 1,125 ml (45 mg), 1,375 ml (55 mg), 1,625 ml (65 mg) und 1,875 ml (75 mg). Diese Werte wurden gerundet, um eine angemessene Dosis für die Verabreichung zu erhalten.

⁺⁺ 12 mg/kg: Die empfohlenen Dosen betragen 2,10 ml (84 mg), 2,40 ml (96 mg), 2,70 ml (108 mg), 3,30 ml (132 mg), 3,60 ml (144 mg), 3,9 ml (156 mg) und 4,2 ml (168 mg). Diese Werte wurden gerundet, um eine angemessene Dosis für die Verabreichung zu erhalten.

*Azithromycin 20 mg/ml (100 mg/5 ml) Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist zur Behandlung dieser Patienten am besten geeignet.

[#]Tagesdosis von 500 mg für Erwachsene ist nicht zu überschreiten.

[Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Flaschen, 20 mg/ml und 40 mg/ml; Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 40 mg/ml]

Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, die keine festen Darreichungsformen schlucken können

Azithromycin sollte als tägliche Einzeldosis eingenommen werden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Dosierungsempfehlungen für Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, die keine festen Darreichungsformen schlucken können

Anwendungsgebiet	Dosierungsschema für Azithromycin
Akute Streptokokken-Tonsillopharyngitis Akute bakterielle Sinusitis Akute bakterielle Otitis media Akute Exazerbationen der chronischen Bronchitis* Ambulant erworbene Pneumonie# Akute bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen Parodontale Abszesse und Parodontitis	500 mg/Tag für 3 Tage oder 500 mg an Tag 1, gefolgt von 250 mg/Tag an den Tagen 2–5
Erythema migrans (lokalisierte Lyme-Borreliose im Frühstadium)	1 000 mg an Tag 1, gefolgt von 500 mg/Tag an den Tagen 2–10
Urethritis und Zervizitis verursacht durch <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg als Einzeldosis
Urethritis und Zervizitis verursacht durch <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , in Kombination mit einem anderen geeigneten Antibiotikum (z. B. Ceftriaxon)	1 000 mg oder 2 000 mg* als Einzeldosis
Chronische Prostatitis, verursacht durch <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen pro Woche für 3 Wochen (Gesamtdosis: 4 500 mg)

Ulcus molle	1 000 mg als Einzeldosis
Behandlung der disseminierten <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (DMAC)-Infektion bei Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion (in Kombination mit Ethambutol)	600 mg einmal täglich
Prophylaxe einer <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (MAC)-Infektion bei HIV-infizierten Personen mit geschwächtem Immunsystem	1 200 mg einmal wöchentlich
Entzündliche Beckenerkrankung, in Kombination mit einem anderen geeigneten Antibiotikum/anderen geeigneten Antibiotika (z. B. Metronidazol)* ⁺	Nur für die Umstellung auf eine perorale Gabe nach intravenöser Verabreichung bei entsprechender klinischer Indikation: 250 mg einmal täglich für den Abschluss einer 7-tägigen Behandlung
* Nur für die Behandlung von Erwachsenen # Falls klinisch indiziert, kann bei Erwachsenen auf die intravenöse Anwendung eine orale Behandlung folgen, um ein Behandlungsschema von insgesamt 7 bis 10 Tagen abzuschließen (Einzelheiten siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu intravenösen Darreichungsformen von Azithromycin). ⁺ Orales Azithromycin sollte nicht für die Erstbehandlung entzündlicher Beckenerkrankungen verwendet werden (Einzelheiten siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu intravenösen Darreichungsformen von Azithromycin). Die in den aktualisierten Behandlungsleitlinien für jedes Anwendungsgebiet empfohlenen Behandlungsschemata, Dosierungen und die jeweilige Dauer der Behandlung sind zu beachten.	

[Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln]

Pädiatrische Patienten ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht unter 45 kg

Azithromycin sollte als tägliche Einzeldosis eingenommen werden (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Pädiatrische Patienten ab 6 Monaten und mit einem Körpergewicht unter 45 kg

Anwendungsgebiet	Dosierungsschema für Azithromycin
Akute bakterielle Sinusitis Ambulant erworbene Pneumonie Akute bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen Parodontale Abszesse und Parodontitis	10 mg/kg/Tag für 3 Tage oder 10 mg/kg an Tag 1, gefolgt von 5 mg/kg/Tag an den Tagen 2–5
Akute bakterielle Otitis media	Einzeldosis von 30 mg/kg oder 10 mg/kg/Tag für 3 Tage oder 10 mg/kg an Tag 1, gefolgt von 5 mg/kg/Tag an den Tagen 2–5
Akute Streptokokken-Tonsillopharyngitis	20 mg/kg/Tag für 3 Tage oder 12 mg/kg/Tag für 5 Tage
Erythema migrans (lokalisierte Lyme-	20 mg/kg am ersten Tag, gefolgt von einer Einzeldosis von 10 mg/kg an den Tagen 2–10

Borreliose im Frühstadium)	
Die in den aktualisierten Behandlungsleitlinien für jedes Anwendungsgebiet empfohlenen Behandlungsschemata, Dosierungen und die jeweilige Dauer der Behandlung sind zu beachten.	

Die Tagesdosis von Azithromycin sollte die Tagesdosis von 500 mg für Erwachsene nicht überschreiten. Hiervon ausgenommen ist der 1-tägige Behandlungszyklus (Einzeldosis) bei akuter bakterieller Otitis media, bei der die maximale Gesamtdosis von 1 500 mg nicht überschritten werden sollte. Die empfohlene maximale Gesamtdosis für jede Behandlung von pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von weniger als 45 kg beträgt 1 500 mg, mit Ausnahme des 5-tägigen Dosierschemas bei akuter Streptokokken-Tonsillitis und Pharyngitis sowie bei Erythema migrans (frühe lokalisierte Lyme-Borreliose), siehe Tabelle 2.

Mangels geeigneter Stärken darf das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einem Beutel nicht für die Anwendung bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 16 kg verwendet werden (siehe Tabelle 2). Bei solchen Kindern sollte das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der Flasche oder andere geeignete Formulierungen verwendet werden.

Tabelle 2: Maximal empfohlene Tagesdosen von Azithromycin pro Dosierungsschema

Körpergewicht (kg)	maximale Tagesdosis von Azithromycin				
	5 mg/kg (5- tägliches Dosierungsschema, Tage 2 bis 5)	10 mg/kg (3- tägliches Dosierungsschema oder 5- tägliches Dosierungsschema Tag 1; 10- tägliches Dosierschema, Tage 2 bis 10 Erythema migrans)	12 mg/kg (5- tägliches Dosierungsschema Streptokokken-Tonsillopharyngitis)	20 mg/kg (3- tägliches Dosierungsschema Streptokokken-Tonsillopharyngitis; 10-tägiges Dosierungsschema, Tag 1 Erythema migrans)	30 mg/kg (Einzeldosis bei akuter akuter Otitis media)
16-25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26-35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36- <45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1 200 mg

#Tagesdosis von 500 mg für Erwachsene ist nicht zu überschreiten.

Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, die keine festen Darreichungsformen schlucken können

Azithromycin sollte als tägliche Einzeldosis eingenommen werden (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Dosierungsempfehlungen für Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, die keine festen Darreichungsformen schlucken können

Anwendungsgebiet	Dosierungsschema für Azithromycin
Akute Streptokokken-Tonsillopharyngitis	500 mg/Tag für 3 Tage oder 500 mg an Tag 1, gefolgt von 250 mg/Tag an den
Akute bakterielle Sinusitis	
Akute bakterielle Otitis media	
Akute Exazerbationen der chronischen Bronchitis*	

Ambulant erworbene Pneumonie#	Tagen 2–5
Akute bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen	
Parodontale Abszesse und Parodontitis	
Erythema migrans (lokalisierte Lyme-Borreliose im Frühstadium)	1 000 mg an Tag 1, gefolgt von 500 mg/Tag an den Tagen 2–10
Urethritis und Zervizitis verursacht durch <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg als Einzeldosis
Urethritis und Zervizitis verursacht durch <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , in Kombination mit einem anderen geeigneten Antibiotikum (z. B. Ceftriaxon)	1 000 mg oder 2 000 mg* als Einzeldosis
Chronische Prostatitis, verursacht durch <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen pro Woche für 3 Wochen (Gesamtdosis: 4 500 mg)
Ulcus molle	1 000 mg als Einzeldosis
Behandlung der disseminierten <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (DMAC)-Infektion bei Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion (in Kombination mit Ethambutol)	600 mg einmal täglich
Prophylaxe einer <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex (MAC)-Infektion bei HIV-infizierten Personen mit geschwächtem Immunsystem	1 200 mg einmal wöchentlich
Entzündliche Beckenerkrankung, in Kombination mit einem anderen geeigneten Antibiotikum/anderen geeigneten Antibiotika (z. B. Metronidazol)* ⁺	Nur für die Umstellung auf eine perorale Gabe nach intravenöser Verabreichung bei entsprechender klinischer Indikation: 250 mg einmal täglich für den Abschluss einer 7-tägigen Behandlung
* Nur für die Behandlung von Erwachsenen # Falls klinisch indiziert, kann bei Erwachsenen auf die intravenöse Anwendung eine orale Behandlung folgen, um ein Behandlungsschema von insgesamt 7 bis 10 Tagen abzuschließen (Einzelheiten siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu intravenösen Darreichungsformen von Azithromycin). ⁺ Orales Azithromycin sollte nicht für die Erstbehandlung entzündlicher Beckenerkrankungen verwendet werden (Einzelheiten siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu intravenösen Darreichungsformen von Azithromycin). Die in den aktualisierten Behandlungsleitlinien für jedes Anwendungsgebiet empfohlenen Behandlungsschemata, Dosierungen und die jeweilige Dauer der Behandlung sind zu beachten.	

Versäumte Dosis

Sind seit der versäumten Dosis weniger als 12 Stunden vergangen, sollte der Patient angewiesen werden, die Dosis so bald wie möglich einzunehmen und anschließend die nächste Dosis zum regulär

vorgesehenen Zeitpunkt einzunehmen. Sind seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt mehr als 12 Stunden vergangen, sollte der Patient angewiesen werden, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer GFR ≥ 10 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit einer GFR < 10 ml/min sollte Azithromycin mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) vor. Daher sollte Azithromycin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Da ältere Patienten anfälliger für Arrhythmien sind, ist wegen des Risikos für die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und Torsade-de-Pointes-Tachykardie besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Azithromycin bei Kindern unter 6 Monaten sind für keine der in Abschnitt 4.1 aufgeführten Anwendungsgebiete erwiesen.

[Falls das Arzneimittel zur Behandlung von entzündlichen Beckenerkrankungen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg indiziert ist, die keine festen Darreichungsformen schlucken können]

Die Sicherheit und Wirksamkeit von <Produktname> zur Behandlung von entzündlichen Beckenerkrankungen bei jugendlichen Mädchen sind nicht erwiesen.

[Falls das Arzneimittel zur Behandlung von akuten Exazerbationen der chronischen Bronchitis bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg indiziert ist, die keine festen Darreichungsformen schlucken können]

Es gibt keinen relevanten Nutzen von <Produktname> zur Behandlung von akuten Exazerbationen der chronischen Bronchitis bei pädiatrischen Patienten.

[Falls das Arzneimittel zur Behandlung von und/oder Prophylaxe von Mycobacterium avium-Komplex-Infektionen indiziert ist]

Die Sicherheit und Wirksamkeit von <Produktname> zur Prophylaxe oder Behandlung von Mycobacterium avium-Komplex-Infektionen bei Patienten < 12 Jahren ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

[Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einer Flasche]

Zum Einnehmen nach Rekonstitution.

Das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sollte als tägliche Einzeldosis mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme unmittelbar vor einer Mahlzeit kann die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern.

Patienten sollten angewiesen werden, die Flasche der rekonstituierten Suspension zum Einnehmen vor jeder neuen Anwendung zu schütteln.

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

[Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einem Beutel]

Zum Einnehmen nach Rekonstitution.

Der gesamte Inhalt des Beutels sollte mit etwa 60 ml Wasser gründlich zu einer homogenen Suspension vermischt werden. Die rekonstituierte Suspension sollte sofort als tägliche Einzeldosis mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Reste der Suspension müssen mit etwas Wasser erneut suspendiert und geschluckt werden. Die Einnahme unmittelbar vor einer Mahlzeit kann die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern.

[Falls zwei Beutel für die Zubereitung der Dosis erforderlich sind]

Zum Einnehmen nach Rekonstitution.

Der gesamte Inhalt von 2 Beuteln sollte mit etwa 60 ml Wasser gründlich zu einer homogenen Suspension vermischt werden. Die rekonstituierte Suspension sollte sofort als tägliche Einzeldosis mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Reste der Suspension müssen mit etwas Wasser erneut suspendiert und geschluckt werden. Die Einnahme unmittelbar vor einer Mahlzeit kann die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern.

[Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen]

[Die nachstehenden Anweisungen gelten speziell für das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, die zum Zeitpunkt dieses Verfahrens genehmigt wurden, und sollten sorgfältig auf Genauigkeit überprüft werden]

Zum Einnehmen nach Rekonstitution.

Das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sollte als tägliche Einzeldosis mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme unmittelbar vor einer Mahlzeit kann die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern.

Patienten sollten angewiesen werden, die Flasche mit der rekonstituierten Suspension zum Einnehmen vor jeder neuen Anwendung zu schütteln.

Hinweise zur Rekonstitution

Jede Flasche enthält ein zusätzliches Volumen von 5 ml Suspension, um die Gabe einer vollständigen Dosis zu gewährleisten. Geben Sie für die Rekonstitution mithilfe der Applikationsspritze (in der Packung enthalten) die geeignete Menge Wasser in die Flasche mit dem Granulat, bis Sie eine homogene Suspension erhalten.

- Für 20 ml (X mg): 12 ml Wasser hinzufügen.
- Für 30 ml (X mg): 16,5 ml Wasser hinzufügen.
- Für 37,5 ml (X mg): 20 ml Wasser hinzufügen.

Die Arzneimitteldosis sollte mithilfe der mitgelieferten Applikationsspritze abgemessen werden.

4.3 Gegenanzeigen

[Dieser Abschnitt sollte wie nachstehend angegeben formulieren werden:]

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Möglichkeit der Resistenzbildung

Aufgrund der lang anhaltenden und nach Ende der Behandlung abnehmenden Azithromycin-Konzentrationen im Plasma und in den Geweben könnte Azithromycin die Entwicklung von Resistenzen begünstigen (siehe Abschnitt 5.2). Eine Behandlung mit Azithromycin sollte nur dann nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzprävalenz eingeleitet werden, wenn bevorzugte Therapieschemata nicht angezeigt sind.

Schwere Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen

In Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin wurden seltene, schwerwiegende allergische Reaktionen, einschließlich Angioödem und Anaphylaxie (selten mit Todesfolge), sowie schwere Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), der Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und des akut generalisierenden pustulösen Exanthems (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig im Hinblick auf Hautreaktionen überwacht werden. Einige dieser Reaktionen unter Azithromycin führten zu rezidivierenden Symptomen und erforderten eine längerfristige Beobachtung und Behandlung. Bei Auftreten einer allergischen Reaktion sollte Azithromycin abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Ärzte sollten sich bewusst sein, dass es bei Absetzen der symptomatischen Behandlung zu einem Wiederauftreten der allergischen Symptomatik kommen kann.

QT-Intervall-Verlängerung

In Zusammenhang mit der Anwendung anderer Makrolid-Antibiotika einschließlich Azithromycin wurden Verlängerungen der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls beobachtet, welche ein Risiko der Entwicklung kardialer Arrhythmien und von Torsade-de-Pointes-Tachykardien bergen (siehe Abschnitt 4.8). Da die folgenden Situationen zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsade-de-Pointes-Tachykardien) mit möglichem Herzstillstand führen können, sollte Azithromycin bei Patienten mit anhaltenden proarrhythmischen Zuständen (insbesondere Frauen und älteren Patienten), mit Vorsicht angewendet werden, wie z.B. bei:

- Patienten mit angeborener oder dokumentierter QT-Verlängerung
- Patienten, die derzeit andere Wirkstoffe anwenden, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten mit Elektrolytstörungen, insbesondere bei Vorliegen einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie
- Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie, kardialen Arrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz
- älteren Patienten, da diese anfälliger für arzneimittelbedingte Effekte auf das QT-Intervall sein können

Lebertoxizität

Da Azithromycin hauptsächlich über die Leber eliminiert wird, sollte Azithromycin bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen mit Vorsicht angewendet werden. In Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin wurde über Fälle von fulminanter Hepatitis berichtet, die potenziell zu lebensbedrohlichem Leberversagen führte. Unter der Behandlung mit Azithromycin wurden auch Fälle von Hepatitis, cholestatischem Ikterus, hepatischer Nekrose und Leberversagen berichtet, teilweise mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten hatten möglicherweise bereits eine vorbestehende Lebererkrankung oder nahmen andere hepatotoxische Arzneimittel ein. Patienten sollten angewiesen werden, die Anwendung von Azithromycin abzubrechen und ihren Arzt zu kontaktieren, wenn Anzeichen und Symptome einer Leberfunktionsstörung auftreten, z.B. eine sich rasch entwickelnde Asthenie in Verbindung mit Gelbsucht, dunklem Urin, Blutungsneigung oder hepatischer Enzephalopathie. In solchen Fällen sollten umgehend Leberfunktionstests/Untersuchungen der Leber durchgeführt werden.

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) und pseudomembranöse Kolitis

In Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin wurde über CDAD und pseudomembranöse Kolitis berichtet, wobei der Schweregrad von leichtem Durchfall bis hin zu einer Kolitis mit letalem Ausgang reichen kann (siehe Abschnitt 4.8). CDAD und pseudomembranöse Kolitis müssen bei Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen während oder nach der Anwendung von Azithromycin eine Diarrhö auftritt. Es sollten ein Abbruch der Behandlung mit Azithromycin und die Einleitung unterstützender Maßnahmen zusammen mit einer spezifischen Behandlung gegen *C. difficile* in Betracht gezogen werden. Peristaltik-hemmende Arzneimittel sollten nicht gegeben werden.

Sexuell übertragbare Infektionen

Es ist sehr wahrscheinlich, dass *Neisseria gonorrhoeae* gegen Makrolid-Antibiotika, einschließlich des Azalids Azithromycin, resistent ist (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird Azithromycin nicht für die Behandlung einer unkomplizierten Gonorrhoe und entzündlicher Beckenerkrankungen empfohlen, es sei denn, die Empfindlichkeit des Erregers gegenüber Azithromycin wurde durch Laborergebnisse bestätigt. Wird die Erkrankung nicht oder nur suboptimal behandelt, können im späteren Verlauf Komplikationen auftreten, wie z.B. Unfruchtbarkeit und ektope Schwangerschaften.

Wenn darüber hinaus eine Einzeldosis Azithromycin für die Behandlung einer Urethritis oder Zervizitis verursacht durch *N. gonorrhoeae* oder *C. trachomatis* in Betracht gezogen wird (siehe Abschnitt 4.2), sollte eine begleitende urogenitale Infektion durch *Mycoplasma genitalium* ausgeschlossen werden, da bei diesem Erreger ein hohes Risiko für das Auftreten einer Resistenz besteht.

Darüber hinaus sollte eine durch *Treponema pallidum* verursachte Begleitinfektion ausgeschlossen werden, da andernfalls die Symptome einer sich entwickelnden Syphilis möglicherweise maskiert werden und dadurch die Diagnosestellung verzögert werden könnte.

Bei allen Patienten mit sexuell übertragbaren urogenitalen Infektionen sollten eine geeignete antibakterielle-Therapie eingeleitet und mikrobiologische Nachuntersuchungen durchgeführt werden.

Myasthenia gravis

In Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin wurde über Exazerbationen der Symptome einer Myasthenia gravis oder das erstmalige Auftreten eines Myasthenie-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Nicht-empfindliche Erreger

Die Anwendung von Azithromycin kann zu einem übermäßigen Wachstum nicht-empfindlicher Erreger führen. Das Auftreten einer Superinfektion kann eine Unterbrechung der Behandlung oder die Einleitung anderer adäquater Maßnahmen erforderlich machen.

Ergotalkaloid-Derivate

Bei Patienten, die Ergotalkaloid-Derivate erhielten, wurde ein Ergotismus durch die gleichzeitige Anwendung bestimmter Makrolid-Antibiotika ausgelöst. Es liegen keine Daten zu einer möglichen Wechselwirkung zwischen Ergotalkaloiden und Azithromycin vor. Aufgrund der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus sollten Azithromycin und Ergotalkaloid-Derivate nicht gleichzeitig verabreicht werden.

Pädiatrische Population

Infantile hypertrophe Pylorusstenose (IHPS)

Nach Anwendung von Azithromycin in den ersten 42 Tagen nach der Geburt wurden Fälle von infantiler hypertropher Pylorusstenose (IHPS) berichtet. Eltern und Betreuungspersonen sollten gebeten werden, ihren Arzt zu kontaktieren, wenn es zu schwallartigem Erbrechen oder Gereiztheit des Kindes beim Füttern kommt.

<Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung>

[Zu allen sonstigen Bestandteilen, die z. B. bei Patienten mit bestimmten Stoffwechselstörungen (z. B. Phenylketonurie, Fructoseintoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption, Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz) unerwünschte Wirkungen oder Allergien hervorrufen könnten, sollte in diesem Abschnitt gemäß QRD Template ein Warnhinweis hinzugefügt werden. Jeder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) muss alle relevanten sonstigen Bestandteile und (den) entsprechende(n) Warnhinweis(e) für seine Formulierung(en) angeben.]

<Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.>

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Obwohl Azithromycin ein schwacher CYP450-Inhibitor ist und keine signifikanten Wechselwirkungen mit CYP450-Substraten hat, kann eine CYP3A4-Hemmung nicht vollständig ausgeschlossen werden. Daher ist bei einer gleichzeitigen Verabreichung mit CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite Vorsicht geboten.

Azithromycin ist ein Inhibitor des Transporters P-Glykoprotein (P-gp). Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin mit P-gp-Substraten, wie z. B. Digoxin und Colchicin, kann die Exposition gegenüber solchen Arzneimitteln erhöhen. Bei Arzneimitteln mit einer geringen therapeutischen Breite werden Vorsicht, eine klinische Überwachung und/oder Arzneimittelspiegelbestimmung sowie, bei Bedarf, eine Anpassung der Dosis empfohlen. In diesem Zusammenhang sollte die relativ lange Halbwertszeit von Azithromycin berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Substanzen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

Azithromycin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4), wie z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin und Procainamid) und der Klasse III (z. B. Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Antipsychotika (z. B. Pimozid), Antidepressiva (z. B. Citalopram), Fluorchinolone (z. B. Moxifloxacin und Levofloxacin), Cisaprid, Chloroquin und Hydroxychloroquin.

Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen für Azithromycin mit potenziell gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der Tabelle und im Text unten zusammengefasst. Die beschriebenen Arzneimittelwechselwirkungen basieren auf klinischen Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Azithromycin oder sind, wo angegeben, mögliche Arzneimittelwechselwirkungen mit Azithromycin.

Tabelle 4: Klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Azithromycin und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel (therapeutischer Bereich)	Auswirkung auf Exposition	Mechanismus	Empfehlung für die gleichzeitige Anwendung
Atorvastatin (HMG-CoA- Reduktase-Hemmer) Azithromycin 500 mg einmal täglich oral über 3 Tage. Atorvastatin 10 mg einmal täglich oral.	Azithromycin: ND Atorvastatin: ↔ AUC ↔ C _{max}	Atorvastatin ist ein CYP3A4- und P-gp- Substrat.	Es ist Vorsicht geboten, da nach der Markteinführung Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten berichtet wurden, die Azithromycin gleichzeitig mit Statinen erhielten.
Ciclosporin (Immunsuppressivum) Azithromycin 500 mg einmal täglich oral über	Azithromycin: ND Ciclosporin: ↔ AUC ↑ C _{max} . 24 %	Ciclosporin ist ein CYP3A4- und P-gp- Substrat mit einer geringen therapeutischen	Während und nach der Behandlung mit Azithromycin sollte eine klinische Überwachung sowie

3 Tage. Ciclosporin 10 mg/kg als orale Einzeldosis.		Breite und/oder konkurriert um die biliäre Ausscheidung.	gegebenenfalls eine Arzneimittelspiegelbestimmung erfolgen. Bei Bedarf sollte die Ciclosporin-Dosis angepasst werden.
Colchicin (Gicht)	Azithromycin: ND Colchicin: ↑ 57 % AUC _{0-t} ↑ 22 % C _{max}	Colchicin ist ein P-gp-Substrat mit einer geringen therapeutischen Breite.	Während und nach der Behandlung mit Azithromycin ist eine klinische Überwachung erforderlich.
Dabigatran (orales Antikoagulans)	ND <i>Erwartet:</i> ↑ Dabigatran	Dabigatran ist ein P-gp-Substrat mit einer geringen therapeutischen Breite.	Es ist Vorsicht geboten, da Daten nach der Markteinführung bei Patienten, die Azithromycin gleichzeitig mit Dabigatran erhielten, auf ein erhöhtes Risiko für Blutungen hindeuten.
Digoxin (Herzglykoside)	ND <i>Erwartet:</i> ↑ Digoxin	Digoxin ist ein P-gp-Substrat mit einer geringen therapeutischen Breite.	Während und nach der Behandlung mit Azithromycin ist eine klinische Überwachung sowie möglicherweise eine Überwachung des Digoxin-Spiegels erforderlich.
Warfarin (orales Antikoagulans) Azithromycin 500 mg einmal täglich oral für 1 Tag und anschließend 250 mg einmal täglich oral für 4 Tage. Warfarin 15 mg als orale Einzeldosis.	Azithromycin: ND Warfarin: ND In einer klinischen Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen wurde keine Veränderung der Prothrombinzeit beobachtet. Es liegen jedoch Berichte nach der Markteinführung über eine verstärkte Antikoagulation nach gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin und oralen Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ vor.	Nicht bekannt.	Während und nach der Behandlung mit Azithromycin sollten häufigere Kontrollen der Prothrombinzeit in Betracht gezogen werden.
Hinweis: Statistisch signifikante Veränderungen um mehr als 10 % sind mit „↑“ oder „↓“ angegeben, keine Veränderung mit „↔“, nicht bestimmt mit „ND“ (not determined).			

--

In klinischen Studien zur Bewertung potenzieller Arzneimittelwechselwirkungen von Azithromycin mit oralen Antazida (Aluminium- und Magnesiumhydroxid), Carbamazepin, Cetirizin, Cimetidin, Efavirenz, Fluconazol, Methylprednisolon, Midazolam, Rifabutin, Sildenafil, Theophyllin, Triazolam, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Zidovudin wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Exposition gegenüber Azithromycin oder den gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Schwangerschaft

Es wurden tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit für das Muttertier bis zu mäßig toxischen Dosiskonzentrationen durchgeführt. In diesen Studien wurden keine teratogenen Effekte beobachtet. Es liegen jedoch keine geeigneten und gut kontrollierten Studien bei Schwangeren vor.

Es liegen weitreichende Erfahrungen aus Beobachtungsstudien zur Exposition gegenüber Azithromycin während der Schwangerschaft vor (über 7 000 Azithromycin-Expositionen in der Schwangerschaft). Die meisten dieser Studien deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen beim Fötus hin, wie z. B. schwere angeborene oder kardiovaskuläre Fehlbildungen.

Epidemiologische Evidenz bezüglich des Risikos für Fehlgeburten nach Azithromycin-Exposition in der Frühschwangerschaft sind nicht eindeutig. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf eine Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3).

Azithromycin sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es klinisch erforderlich ist.

Stillzeit

Azithromycin wird in erheblichem Maße in die Muttermilch ausgeschieden. Es wurden keine schwerwiegenden nachteiligen Wirkungen von Azithromycin auf gestillte Säuglinge beobachtet. Nebenwirkungen wie Durchfall, Pilzinfektion der Schleimhäute sowie Überempfindlichkeit können bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen auch bei subtherapeutischen Dosen auftreten. 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.

Fertilität

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

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

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

<Produktname> hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurden unter der Einnahme von Azithromycin Schwindelgefühl, Benommenheit und Krämpfe berichtet, und einige Patienten berichteten über Seh- und/oder Hörstörungen. Dies sollte bei der Beurteilung eines Patienten bezüglich seiner Verkehrstüchtigkeit und seiner Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unter der Behandlung am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen umfassen Diarrhö, Kopfschmerzen, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Übelkeit und abnorme Laborwerte. Weitere wichtige Nebenwirkungen umfassen anaphylaktische Reaktionen, Torsade-de-Pointes-Tachykardien, Arrhythmien einschließlich ventrikulärer Tachykardie, pseudomembranöse Kolitis und Lebersversagen (siehe Abschnitt 4.4). In Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin wurden schwere Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), der Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und des akut generalisierenden pustulösen Exanthems (AGEP), berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, welche in klinischen Studien und im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung identifiziert wurden, sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

[Informationen zu Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung und/oder Prophylaxe von MAC-Infektionen sollten nur bei entsprechender Indikation des Arzneimittels für solche Behandlungen aufgenommen werden.]

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach Schweregrad absteigend geordnet.

Tabelle 5: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candida-Infektion Pneumonie Pilzinfektion Bakterielle Infektion Vaginalinfektion Pharyngitis Gastroenteritis Rhinitis Orale Candidose		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphozytenzahl erniedrigt Eosinophilenzahl erhöht Basophilenzahl erhöht Monozytenzahl erhöht	Leukopenie Neutropenie Eosinophilie Thrombozytenzahl erhöht Hämatokrit erniedrigt		Thrombozytopenie Hämolytische Anämie

		Neutrophilenzahl erhöht			
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem Überempfindlichkeit (siehe Abschnitt 4.4)		Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetit vermindert ^{#2}		
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität Schlaflosigkeit	Agitiertheit	Angst Delirium Halluzination Aggression
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindelgefühl ^{#2} Dysgeusie ^{#2} Parästhesie ^{#2} Somnolenz		Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4) Krampfanfall Anosmie Ageusie Hypästhesie ^{#3} Psychomotorische Hyperaktivität Parosmie Synkope
Augenerkrankungen			Sehverschlechterung ^{#2}		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ohrenerkrankung Vertigo		Taubheit ^{#2} Hypakusis ^{#3} Tinnitus ^{#3}
Herzerkrankungen			Palpitationen		Torsade-de-Pointes- Tachykardie (siehe Abschnitt 4.4) Arrhythmie einschließlich ventrikulärer Tachykardie (siehe Abschnitt 4.4) Elektrokardiogramm QT verlängert (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen			Hitzewallung		Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums			Dyspnoe Atemerkrankung Epistaxis		

und Mediastinums					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Abdominale Beschwerden [*]	Erbrechen Abdominalschmerz ^{#1} Übelkeit ^{#1}	Gastritis Obstipation Dyspepsie Dysphagie Bauch aufgetrieben Mundtrockenheit Mundulzeration Hypersalivation Aufstoßen Flatulenz ^{#1}		Pankreatitis Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4) Zungenverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis [*] Aspartataminotransferase erhöht Alaninaminotransferase erhöht Bilirubin im Blut erhöht Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Leberfunktion anomal Gelbsucht cholestatisch	Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4) Hepatitis fulminant verlaufend Lebernekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Ausschlag ^{#2} Pruritus ^{#2} Urtikaria Dermatitis Trockene Haut Hyperhidrosissen	Akut generalisierendes pustulöses Exanthem (AGEP) Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) Lichtempfindlichkeitsreaktion ^{#3}	Toxische epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson-Syndrom ^{#3} Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und			Osteoarthritis Myalgie Rückenschmerzen		Arthralgie ^{#2}

Knochenerkrankungen			Nackenschmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie Nierenschmerz Blutharnstoff erhöht Kreatinin im Blut erhöht		Akute Nierenfunktions einschränkung Tubulointerstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Zwischenblutung Hodenerkrankung		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Ödem Asthenie Unwohlsein Ermüdung ^{#2} Gesichtsödem Brustkorbschmerz Fieber Schmerz Peripheres Ödem		
Untersuchungen		Bikarbonat im Blut erniedrigt	Kalium im Blut anomal Chlorid im Blut erhöht Glukose im Blut erhöht Bikarbonat im Blut erhöht Natrium im Blut anomal		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Komplikationen nach einem Eingriff		

* Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden nur während der Anwendung von Azithromycin zur MAC-Infektionsprophylaxe und/oder -behandlung beobachtet.

#1 Bei MAC war die Häufigkeit dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen „sehr häufig“ (> 1/10).

#2 Bei MAC war die Häufigkeit dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen „häufig“ (> 1/100, < 1/10).

#3 Bei MAC war die Häufigkeit dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen „gelegentlich“ (> 1/1 000, < 1/100).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Symptome

Die bei Dosierungen oberhalb der jeweils empfohlenen Dosis beobachteten Nebenwirkungen waren denen nach normalen Dosen ähnlich (siehe Abschnitt 4.8). Die typischen Symptome einer Überdosierung mit Azithromycin sind gastrointestinale Symptome, d. h. Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerz und Übelkeit.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sind eine allgemeine symptomatische Behandlung, eine Unterstützung der Vitalfunktionen und, falls erforderlich, die Verabreichung von Aktivkohle oder eine Magenspülung indiziert.

Zur Wirkung einer Dialyse auf die Elimination von Azithromycin liegen keine Daten vor. Aufgrund des Eliminationsmechanismus von Azithromycin ist es jedoch unwahrscheinlich, dass eine Dialyse zu einer signifikanten Ausscheidung des Wirkstoffs führt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Makrolide
ATC-Code: J01FA10

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Azithromycin beruht auf der Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des Ribosoms und Hemmung der Translokation der Peptide.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen vom Quotienten aus AUC (Area Under the Curve, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Azithromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Efflux: Eine Resistenz kann durch Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran hervorgerufen werden, von der ausschließlich 14- und 15-gliedrige Makrolide betroffen sind (sog. M-Phänotyp).
- Veränderung der Zielstruktur: Durch Methylierung der 23S-rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Lincosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (S_B) kommt (sog. MLS_B-Phänotyp). Zu einer Resistenz führende Methylasen werden durch *erm*(erythromycin ribosome methylation)-Gene kodiert. Die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen wird auch durch Mutationen in der 23S-rRNS-Zielstruktur oder durch Mutationen in den ribosomalen Proteinen der großen Untereinheit verringert.
- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

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

Aufgrund der geringen Permeabilität der äußeren Membran sind die meisten Gram-negativen Spezies von Natur aus resistent gegen Makrolide.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung anhand der Bestimmung der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) für Azithromycin festgelegt und sind hier aufgeführt:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prävalenz der erworbenen Resistenz

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erstrebenswert. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation der Nutzen des Wirkstoffs zumindest bei einigen Infektionsarten infrage gestellt ist, sollte bei Bedarf eine Beratung 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.

[In der folgenden Tabelle sollten nur Spezies aufgeführt werden, die für die zugelassenen Anwendungsgebiete relevant sind, z. B. sollte *Borrelia burgdorferi* nur aufgenommen werden, wenn das Arzneimittel für die Behandlung einer Lyme-Borreliose im Frühstadium indiziert ist.]

Tabelle 4: Prävalenz der erworbenen Resistenz

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Mycobacterium avium</i> -Komplex [°]
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (früher <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
<i>Prevotella intermedia</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>

<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
Viridans-Streptokokken
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Von Natur aus resistente Organismen
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Bacteroides</i> spp.

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

⁺ In mindestens einer Region liegen die Resistenzraten für Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* bei über 50 %.

⁺⁺ Bei Penicillin-empfindlichen *Streptococcus pneumoniae*-Stämmen ist die Wahrscheinlichkeit einer Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin höher als bei Penicillin-resistenten *Streptococcus pneumoniae*-Stämmen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Resorption

Die maximalen Konzentrationen von Azithromycin im Serum ($C_{\max}$) nach der Gabe von 500 mg Suspension zum Einnehmen (40 mg/ml), 1 000 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 500 mg (2 x 250 mg) Tabletten bzw. 1 000 mg (4 x 250 mg) Kapseln an gesunde Probanden unter nüchternen Bedingungen betrugen 0,29; 0,75; 0,34 bzw. 1,07 mg/l. Nach oraler Anwendung von Azithromycin werden die Plasmaspitzenkonzentrationen ($T_{\max}$) nach 2 bis 3 Stunden erreicht. Nach Gabe von 500 mg Suspension zum Einnehmen bzw. 1 000 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einem Beutel unter nüchternen Bedingungen betrug die mittlere absolute Bioverfügbarkeit bei gesunden Probanden 37 % bzw. 44 %.

Die Wirkung von Nahrung auf die relative orale Bioverfügbarkeit von Azithromycin hängt von der Darreichungsform ab. Nach Gabe von 500 mg Suspension zum Einnehmen (40 mg/ml), 1 000 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und 500 mg Azithromycin-Tabletten (2 x 250 mg) wurde nach einer fettreichen Mahlzeit eine ähnliche Exposition wie unter nüchternen Bedingungen erreicht. Nach Gabe einer Einzeldosis mit 500 mg (2 x 250 mg) Kapseln zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit waren die mittleren $C_{\max}$ - bzw. AUC_{0-24} -Werte im Vergleich zu nüchternen Bedingungen um 52 % bzw. 43 % niedriger.

Tabelle 5 zeigt die mittleren (SD) pharmakokinetischen Parameter bei erwachsenen gesunden Probanden nach Standarddosierungsschemata mit Tabletten und Kapseln.

Tabelle 5: AUC₀₋₂₄ und C_{max} von Azithromycin am Tag der letzten Gabe für das 3-tägige und 5-tägige Dosierungsschema bei gesunden Probanden

Dosierungsschema, Formulierung	AUC ₀₋₂₄ (µg•h/ml)	C _{max} (µg/ml)
3-tägiges Schema (500 mg täglich), Tablette	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
5-tägiges Schema (500 mg an Tag 1, 250 mg an Tag 2 bis Tag 5), Tablette	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
5-tägiges Schema (500 mg an Tag 1, 250 mg an Tag 2 bis Tag 5), Kapsel	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Verteilung

Azithromycin wird schnell und weitreichend aus dem Plasma in das extravaskuläre Kompartiment verteilt, einschließlich Geweben wie Mandeln, Lunge und gynäkologische Gewebe, sowie in das intrazelluläre Kompartiment, insbesondere in polymorphkernige Leukozyten, Makrophagen und Monozyten. Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass in bestimmten Geweben deutlich höhere Azithromycin-Konzentrationen erreicht werden (bis zum 50-Fachen der im Plasma beobachteten maximalen Konzentration). Dies deutet auf eine umfangreiche Bindung an diese Gewebe mit einem Verteilungsvolumen im *Steady State* im Bereich von 23 bis 31 l/kg hin. Die Umverteilungsphase vom intrazellulären in das extrazelluläre Kompartiment und ins Plasma kann nach Behandlungsende zu länger anhaltenden niedrigen Konzentrationen führen.

Die Plasmaproteinbindung von Azithromycin, vorwiegend an saures Alpha-1-Glykoprotein, ist niedrig, und nimmt mit steigender Konzentration des Antibiotikums ab: 50 %, 23 % bzw. 7 % Proteinbindung bei Konzentrationen von 0,05, 0,1 bzw. 1 mg/l.

Biotransformation

Azithromycin wird in der Leber nur in geringem Maße metabolisiert. Der wichtigste Weg der Biotransformation ist die N-Demethylierung des Aminozuckers Desosamin. Andere Stoffwechselwege sind u. a. O-Demethylierung, Hydrolyse der Cladinose (Spaltung des Cladinose-Konjugats) und Hydroxylierung des Desosamin-Zuckers und des Makrolidrings.

Es gibt keine Hinweise für eine klinisch relevante Induktion oder Inhibition von Cytochrom P450 3A4 in der Leber durch die Bildung eines Cytochrom-Metabolit-Komplexes. Auch ein durch diesen Stoffwechselweg selbst induzierter Metabolismus von Azithromycin wurde nicht nachgewiesen.

Elimination

Azithromycin wird hauptsächlich unverändert über (aktive) biliäre Exkretion ausgeschieden sowie in Form von Metaboliten, die keine antibakterielle Wirkung Aktivität aufweisen. Die Ausscheidung über den Urin stellt mit weniger als 6 % einer oral eingenommenen Dosis und ungefähr 20 % des in den systemischen Kreislauf gelangenden Wirkstoffs einen untergeordneten Ausscheidungsweg dar. Mehr als 50 % der Ausscheidung über den Stuhl und 12 % der Ausscheidung über den Urin erfolgen in unveränderter Form des Wirkstoffs.

Nach Gabe einer Einzeldosis von 500 mg Azithromycin wurde eine Plasma-Clearance von 630 ml/min mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von etwa 68 Stunden geschätzt. Die renale Clearance liegt

im Allgemeinen im Bereich zwischen 100 und 189 ml/min und ist somit deutlich niedriger als die Plasma-Clearance, was aufgrund der relativ geringen Beteiligung der Nieren an der Elimination zu erwarten ist.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach oraler Gabe einer Darreichungsform mit sofortiger Freisetzung lag die Dosisproportionalität für die AUC_{0-24} und C_{max} im Bereich von 250 mg bis 1 000 mg.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Azithromycin wurde bei 43 Erwachsenen (im Alter von 21 bis 85 Jahren) nach oraler Gabe einer Einzeldosis mit 1,0 g Azithromycin (4 x 250 mg Kapseln) an Probanden mit einer GFR > 80 ml/min (n = 12), einer GFR zwischen 10 und 80 ml/min (n = 12) und mit einer GFR < 10 ml/min (n = 19) untersucht.

Bei Probanden mit einer GFR zwischen 10 und 80 ml/min wurde die Pharmakokinetik von Azithromycin nicht beeinflusst (Anstieg der mittleren C_{max} - bzw. AUC_{0-120} -Werte um 5,1 % bzw. 4,2 %, im Vergleich zu Probanden mit einer GFR > 80 ml/min). Bei Probanden mit einer GFR < 10 ml/min stiegen die mittleren C_{max} - bzw. AUC_{0-120} -Werte um 61 % bzw. 35 % im Vergleich zu Teilnehmern mit einer GFR > 80 ml/min an.

Es liegen keine Daten zu dialysepflichtigen Patienten vor. Aufgrund des Eliminationsmechanismus von Azithromycin ist es jedoch unwahrscheinlich, dass eine Dialyse zu einer signifikanten Ausscheidung des Wirkstoffs führt.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Azithromycin wurde bei 22 Erwachsenen nach oraler Gabe einer Einzeldosis mit 500 mg Azithromycin (2 x 250 mg Kapseln) an Probanden mit normaler Leberfunktion (n = 6), mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A, n = 10) und mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B, n = 6) untersucht. Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion war die Pharmakokinetik von Azithromycin bei Probanden mit Child-Pugh-Klasse A bzw. B 3 % bzw. 19 % niedriger bezüglich der AUC_{0-inf} und 34 % bzw. 72 % höher bezüglich der C_{max} .

Ältere Patienten

Bei älteren Probanden (> 65 Jahre), die 500 mg Azithromycin (2 x 250 mg Kapseln) an Tag 1, gefolgt von 250 mg an Tag 2 bis 5 in nüchternem Zustand erhielten, betrug die AUC_{0-24} an den Tagen 1 und 5 jeweils 3,0 bzw. 2,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Im Vergleich zu jüngeren Probanden (< 40 Jahre) wurde an Tag 5 ein Anstieg der AUC_{0-24} um 29 %, der C_{max} um 8 % und der T_{max} um 37,5 % beobachtet. Da diese Differenzen nicht als klinisch signifikant betrachtet werden, ist bei älteren Teilnehmern mit normaler Nieren- und Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Azithromycin Suspension zum Einnehmen wurde bei 14 Kindern im Alter von 6 bis 15 Jahren mit Pharyngitis und bei 7 Kindern im Alter von 1–5 Jahren mit Otitis media untersucht. In den beiden Studien wurde Azithromycin Suspension zum Einnehmen in einer Dosierung von 10 mg/kg an Tag 1, gefolgt von 5 mg/kg an den Tagen 2 bis 5, verabreicht. Nach 5 Behandlungstagen lagen die mittleren AUC_{0-24} -Werte bei 3,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bzw. 1,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Der mittlere C_{max} -Wert betrug 0,38 $\mu\text{g}/\text{ml}$ und der entsprechende mittlere T_{max} -Wert 2,4 Stunden bei Kindern im Alter von 6 bis 15 Jahren sowie jeweils 0,22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ und 1,9 Stunden bei Kindern im Alter von 1 bis 5 Jahren. Die mittleren C_{max} - und AUC_{0-24} -Werte sind bei Kindern im Alter von 6 bis 15 Jahren 1,7-mal höher als bei Kindern im Alter von 1 bis 4 Jahren.

Die PK eines 3-tägigen Behandlungszyklus mit Azithromycin Suspension zum Einnehmen in einer Dosis von 10 mg/kg täglich wurde auch bei 16 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 10 Jahren mit bakteriellen Infektionen untersucht. Die mittlere AUC_{0-24} bei 7 Kindern im Alter von 2 bis 4 Jahren betrug

2,90 µg•h/ml, während der Wert bei 8 Kindern im Alter von 5 bis 10 Jahren bei 2,08 µg•h/ml lag. Ein niedriger AUC₀₋₂₄-Wert von 0,74 µg•h/ml wurde bei einem einzelnen Kind der Gruppe im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren gemessen.

Die Pharmakokinetik einer Einzeldosis Azithromycin nach der Gabe von Dosen mit 30 mg/kg an pädiatrische Patienten wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine Nebenwirkungen erkennen, die für den Menschen eindeutig relevant sind und nicht bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation berücksichtigt wurden.

Phospholipidose (intrazelluläre Phospholipidansammlung) wurde jedoch in verschiedenen Geweben bei Mäusen, Ratten und Hunden nach mehreren Azithromycin-Dosen festgestellt. In ähnlichem Ausmaß wurde Phospholipidose im Gewebe von neugeborenen Ratten und Hunden beobachtet. Es wurde gezeigt, dass die Wirkung nach Absetzen der Azithromycin-Therapie reversibel war. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist im Allgemeinen nicht bekannt.

In tierexperimentellen Studien zur Untersuchung einer möglichen Embryotoxizität bei für das Muttertier bis zu mäßig toxischen Dosen (dem 2- bis 3-Fachen der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Dosis von 500 mg basierend auf der Körperoberfläche) wurden bei Mäusen und Ratten keine teratogenen Effekte beobachtet. Es wurde gezeigt, dass Azithromycin die Plazentaschranke passiert. Bei Ratten führten Azithromycin-Dosen von 100 und 200 mg/kg Körpergewicht/Tag (das 2- bis 3-Fache der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Dosis von 500 mg basierend auf der Körperoberfläche) zu einer leichten Verzögerung der fetalen Ossifikation und der mütterlichen Körpergewichtszunahme. In Peri- und Postnatalstudien wurden bei Ratten nach Azithromycin-Dosen von 200 mg/kg/Tag (das 3-Fache der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Dosis von 500 mg basierend auf der Körperoberfläche) leichte Verzögerungen beobachtet.

PACKUNGSBEILAGE

Flüssige Darreichungsformen zum Einnehmen (Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Flaschen) (zugelassene Stärken: 20 mg/ml, 40 mg/ml) oder (in Beuteln) (zugelassene Stärken: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1 000 mg)

1. Was ist <Produktname> und wofür wird es angewendet?

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

<Produktname> enthält den Wirkstoff Azithromycin. Azithromycin ist ein Antibiotikum, das zu einer Gruppe von Antibiotika gehört, die als Makrolide bezeichnet werden. Makrolid-Antibiotika hemmen das Wachstum von Bakterien, die für den Wirkstoff empfindlich sind.

<Produktname> wird angewendet zur Behandlung der folgenden Infektionen:

Kinder im Alter ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht unter 45 kg

- Infektionen der Mandeln (Tonsillitis) oder des Rachens (Pharyngitis), verursacht durch Streptokokken-Bakterien
- Bakterielle Infektionen der Nasennebenhöhlen (Sinusitis)
- Bakterielle Infektionen des Mittelohrs (Otitis media)
- Lungenentzündung (ambulant, d. h. nicht in einem Krankenhaus erworbene Pneumonie)
- Bakterielle Infektionen der Haut und des darunterliegenden Gewebes (Haut- und Weichteilinfektionen)
- Lokalisierte Lyme-Borreliose im Frühstadium (Erythema migrans, hauptsächlich durch Zeckenbisse verursacht)
- Bakterielle Infektionen des Zahnfleisches (Parodontitis) oder Abszess am Zahnfleisch (parodontaler Abszess)

Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben:

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Anwendungsgebieten wird <Produktname> angewendet zur Behandlung der folgenden Infektionen:

- Infektionen der Harnröhre und des Gebärmutterhalses, durch *Chlamydia trachomatis* verursacht
- Infektionen der Harnröhre und des Gebärmutterhalses, durch *Neisseria gonorrhoeae* verursacht . <Produktname> sollte hier in Kombination mit einem anderen Antibiotikum angewendet werden, das von Ihrem Arzt oder Apotheker ausgewählt wird.
- Chronische Entzündung der Prostata, durch *Chlamydia trachomatis* verursacht
- Bakterielle Genitalinfektionen mit schmerzhaften Geschwüren (Ulcus molle)
- Infektionen durch Bakterien des *Mycobacterium avium*-Komplexes (MAC) bei Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion. <Produktname> sollte in Kombination mit einem anderen Antibiotikum namens Ethambutol angewendet werden
- Bakterielle Infektionen bei erwachsenen Patienten mit einer lang anhaltenden Entzündung der Lunge (chronische Bronchitis) oder mit einer bakteriellen Infektion der Gebärmutter, der Eileiter und der Eierstöcke (Beckenentzündung). Letzteres immer in Kombination mit einem anderen Antibiotikum oder mehreren anderen Antibiotika, das/die von Ihrem Arzt oder Apotheker ausgewählt wird/werden.

<Produktname> wird auch zur Vorbeugung (Prophylaxe) von Infektionen angewendet, die durch Bakterien des *Mycobacterium avium*-Komplexes (MAC) bei Personen mit HIV-Infektion verursacht werden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von <Produktname> beachten?

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

<Produktname> darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Azithromycin, Erythromycin, andere Makrolid- oder Ketolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie <Produktname> einnehmen, wenn Sie an einer der folgenden Erkrankungen leiden oder in der Vergangenheit litten:

- Herzprobleme (z.B. Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz) oder niedrige Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut: Diese Erkrankungen können zu schwerwiegenden Nebenwirkungen von Azithromycin auf das Herz beitragen.
- Leberprobleme: Möglicherweise muss Ihr Arzt Ihre Leberfunktion überwachen oder die Behandlung abbrechen.
- schwerer Durchfall nach der Anwendung anderer Antibiotika
- lokalisierte Muskelschwäche (Myasthenia gravis), da sich die Symptome dieser Erkrankung während der Behandlung verschlechtern können
- oder wenn Sie Mutterkornalkaloide wie Ergotamin (zur Behandlung von Migräne) anwenden, da diese Arzneimittel nicht zusammen mit <Produktname> angewendet werden sollten

Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels ab und kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt (siehe auch „Schwerwiegende Nebenwirkungen“ in Abschnitt 4):

- wenn Sie das Auftreten einer allergischen Reaktion bemerken (z. B. Schwierigkeiten beim Atmen, Schwellung von Gesicht oder Rachen, Ausschlag, Blasenbildung).
- wenn Sie eines der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome im Zusammenhang mit schwerwiegenden Hautreaktionen wie dem Stevens-Johnson-Syndrom, der toxischen epidermalen Nekrolyse, der Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) oder dem akut generalisierenden pustulösen Exanthem (AGEP) bemerken, die in Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin berichtet wurden.
- wenn Sie während der Einnahme von <Produktname> einen ungewöhnlichen Herzschlag oder Herzklopfen bemerken, Ihnen schwindelig wird oder Sie ohnmächtig werden.
- wenn Sie Anzeichen von Leberproblemen entwickeln (z. B. dunklen Urin, Appetitlosigkeit oder Gelbfärbung der Haut oder des weißen Teils der Augen).
- wenn Sie während oder nach der Behandlung schweren Durchfall bekommen. Nehmen Sie keine Arzneimittel gegen den Durchfall ein, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn der Durchfall weiter anhält oder innerhalb der ersten Wochen nach der Behandlung erneut auftritt.

Superinfektion

Möglicherweise überwacht Sie Ihr Arzt auf Anzeichen zusätzlicher Infektionen durch Bakterien oder Pilze, die nicht mit <Produktname> behandelt werden können (Superinfektion).

Sexuell übertragbare Infektionen

Gegebenenfalls untersucht Sie Ihr Arzt, um eine mögliche Infektion mit Syphilis auszuschließen, eine sexuell übertragbare Krankheit, die anderenfalls unerkannt fortschreiten und somit verzögert diagnostiziert werden könnte. Darüber hinaus wird Ihr Arzt bei jeder sexuell übertragbaren bakteriellen Infektion Nachkontrollen im Labor veranlassen, um den Erfolg der Therapie zu überwachen.

Kinder und Jugendliche

[Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Flaschen, Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen]

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Ihr Kind jünger als 6 Monate ist, da die Wirksamkeit und Sicherheit dieses Arzneimittels bei Kindern in diesem Alter nicht erwiesen sind.

Dieses Arzneimittel wird nicht empfohlen bei:

- *[Falls das Produkt zur Behandlung von entzündlichen Beckenerkrankungen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg indiziert ist, die keine festen Darreichungsformen schlucken können]* Patienten unter 18 Jahren, bei denen eine entzündliche Beckenerkrankung diagnostiziert wurde
- *[Bei bestehender Indikation für eine Prophylaxe oder Therapie von MAC-Infektionen]* Patienten unter 12 Jahren mit Infektionen oder einem Risiko für eine Infektion mit Erregern, die zum *Mycobacterium*

avium-Komplex gehören und in der Regel Personen mit HIV befallen, die geringe Abwehrkräfte haben, da die Wirksamkeit und Sicherheit in diesen Fällen nicht untersucht wurden

[Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln]

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Ihr Kind jünger als 6 Monate ist, da die Wirksamkeit und Sicherheit dieses Arzneimittels bei Kindern in diesem Alter nicht erwiesen sind. Fragen Sie auch Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Ihr Kind weniger als 16 kg wiegt, da andere Arzneimittel verfügbar sind, die Azithromycin enthalten und möglicherweise besser für die Behandlung Ihres Kindes geeignet sind.

Dieses Arzneimittel wird nicht empfohlen bei:

- *[Falls das Produkt zur Behandlung von entzündlichen Beckenerkrankungen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg indiziert ist, die keine festen Darreichungsformen schlucken können]* Patienten unter 18 Jahren, bei denen eine entzündliche Beckenerkrankung diagnostiziert wurde
- *[Bei bestehender Indikation für eine Prophylaxe oder Therapie von MAC-Infektionen]* Patienten unter einem Alter von 12 Jahren mit Infektionen oder einem Risiko für eine Infektion mit Erregern, die zum *Mycobacterium avium*-Komplex gehören und in der Regel Personen mit HIV befallen, die geringe Abwehrkräfte haben, da die Wirksamkeit und Sicherheit in diesen Fällen nicht untersucht wurden

Infantile hypertrophe Pylorusstenose (IHPS)

Wenn Ihr Kind jünger als 6 Monate ist und Ihr Arzt eine Behandlung mit Azithromycin empfohlen hat, brechen Sie die Verabreichung des Arzneimittels ab und wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn es bei Ihrem Kind zu schwallartigem Erbrechen oder Gereiztheit beim Füttern oder kurz danach kommt.

Einnahme von <Produktname> zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Die Einnahme von <Produktname> zusammen mit anderen Arzneimitteln kann Nebenwirkungen auslösen. Daher ist es besonders wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, ob Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Atorvastatin und andere Arzneimittel aus der Gruppe der Statine (zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut und Vorbeugung von Herzerkrankungen, einschließlich Herzinfarkt und Schlaganfall)
- Ciclosporin (zur Verhinderung der Abstoßung von transplantierten Organen durch den Körper)
- Colchicin (zur Behandlung von Gicht und familiärem Mittelmeerfieber)
- Dabigatran (zur Verhinderung der Bildung und Behandlung von Blutgerinnseln [Antikoagulans])
- Digoxin (zur Behandlung von Herzerkrankungen)
- Warfarin oder ähnliche Arzneimittel zur Verdünnung des Blutes (Antikoagulanzen)
- Arzneimittel, die dazu führen können, dass das Herz länger als gewöhnlich braucht, um sich zusammenziehen und wieder zu entspannen (QT-Verlängerung), wie beispielsweise:
 - Chinidin, Procainamid, Dofetilid, Amiodaron und Sotalol (zur Behandlung von unregelmäßigem Herzschlag, einschließlich eines zu schnellen oder zu langsamen Herzschlags – Herzrhythmusstörungen)
 - Pimozid (zur Behandlung von psychischen Erkrankungen)
 - Citalopram (zur Behandlung von Depression)
 - Moxifloxacin und Levofloxacin (Antibiotika)
 - Cisaprid (zur Behandlung von Magen-Darm-Beschwerden)

- Hydroxychloroquin oder Chloroquin (zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, einschließlich rheumatoider Arthritis, oder zur Behandlung oder Vorbeugung von Malaria)

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Ihr Arzt wird prüfen, ob der Nutzen die möglichen Risiken überwiegt, und erst im Anschluss entscheiden, ob Sie dieses Arzneimittel in der Schwangerschaft einnehmen sollten.

Stillzeit

<Produktname> geht in die Muttermilch über. Ihr Arzt wird daher entscheiden, ob Sie das Stillen unterbrechen oder die Behandlung mit <Produktname> vermeiden sollten, wobei sowohl der Nutzen des Stillens für Ihr Kind als auch der Nutzen der Therapie für Sie berücksichtigt wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

<Produktname> hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Anwendung von <Produktname> wurde über Schwindelgefühl, Benommenheit und Krampfanfälle sowie bei manchen Personen über Probleme mit dem Seh- und Hörvermögen berichtet. Diese möglichen Nebenwirkungen können Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

<<Produktname> enthält {Bezeichnung <des> <der> sonstigen Bestandteil(s)(e)}>

[Zu allen sonstigen Bestandteilen, die z. B. bei Patienten mit bestimmten Stoffwechselstörungen (z. B. Phenylketonurie, Fructoseintoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption, Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz) unerwünschte Wirkungen oder Allergien hervorrufen könnten, sollte in diesem Abschnitt gemäß QRD Template ein Warnhinweis hinzugefügt werden. Jeder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) muss alle relevanten sonstigen Bestandteile und (den) entsprechende(n) Warnhinweis(e) für seine Formulierung(en) angeben.]

3. Wie ist <Produktname> einzunehmen?

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlenen Dosen und die Dauer der Behandlung sind wie folgt:

Kinder im Alter ab 6 Monaten und mit einem Körpergewicht unter 45 kg

Infektion	Behandlungsschema mit Azithromycin
Bakterielle Infektionen der Nasennebenhöhlen (Sinusitis)	Für diese Infektionen gibt es ein 3- oder 5-tägiges Behandlungsschema. <i>3-tägiges Behandlungsschema</i>
Lungenentzündung (ambulant, d. h. nicht in einem Krankenhaus erworbene Pneumonie)	10 mg/kg/Tag über 3 Tage <i>5-tägiges Behandlungsschema</i>
Bakterielle Infektionen der Haut und des	10 mg/kg am ersten Behandlungstag und anschließend 5 mg/kg einmal täglich für die nachfolgenden 4 Tage

darunterliegenden Gewebes (Haut- und Weichteilinfektionen) Bakterielle Infektionen des Zahnfleisches (Parodontitis) oder Abszess am Zahnfleisch (parodontaler Abszess)	
Bakterielle Infektionen des Mittelohrs (Otitis media)	Für diese Infektion gibt es ein 1-tägiges, 3-tägiges oder 5-tägiges Behandlungsschema. <i>1-tägiges Behandlungsschema</i> Einzeldosis von 30 mg/kg <i>3-tägiges Behandlungsschema</i> 10 mg/kg/Tag über 3 Tage <i>5-tägiges Behandlungsschema</i> 10 mg/kg am ersten Behandlungstag und anschließend 5 mg/kg einmal täglich für die nachfolgenden 4 Tage
Infektionen der Mandeln (Tonsillitis) oder des Rachens (Pharyngitis), die durch Streptokokken-Bakterien verursacht werden.	Für diese Infektionen gibt es ein 3- oder 5-tägiges Behandlungsschema. <i>3-tägiges Behandlungsschema</i> 20 mg/kg einmal täglich über 3 Tage <i>5-tägiges Behandlungsschema</i> 12 mg/kg einmal täglich über 5 Tage
Lokalisierte Lyme-Borreliose im Frühstadium (Erythema migrans, hauptsächlich durch Zeckenbisse verursacht)	20 mg/kg am ersten Behandlungstag und anschließend 10 mg/kg einmal täglich für die nachfolgenden 9 Tage

Es ist wichtig, die in der folgenden Tabelle genannten Mengen von <Produktname> entsprechend dem Körpergewicht des Patienten, der zu behandelnden Infektion und dem spezifischen Behandlungsschema (1-tägig, 3-tägig, 5-tägig, 10-tägig), welches Sie nach Anweisung Ihres Arztes oder Apothekers einhalten müssen, anzuwenden.

[Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Flaschen, 20 mg/ml; für eine Dosierhilfe mit Markierungen in 0,5-ml-Schritten]

Körpergewicht (kg)	maximale Tagesdosis von Azithromycin 20 mg/ml Suspension zum Einnehmen in einer Flasche nach Zubereitung (X ml)^				
	5 mg/kg+	10 mg/kg	12 mg/kg++	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 ml (40 mg)	3,50 ml (70 mg)	4,50 ml (90 mg)	7,00 ml (140 mg)*	10,50 ml (210 mg)*
8	2,00 ml (40 mg)	4,00 ml (80 mg)	5,00 ml (100 mg)	8,00 ml (160 mg)*	12,00 ml (240 mg)*
9	2,50 ml (50 mg)	4,50 ml (90 mg)	5,50 ml (110 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	13,50 ml (270 mg)*
10	2,50 ml (50 mg)	5,00 ml (100 mg)	6,00 ml (120 mg)*	10,00 ml (200 mg)*	15,0 ml (300 mg)*
11	3,00 ml (60 mg)	5,50 ml (110 mg)*	6,50 ml (130 mg)*	11,00 ml (220 mg)*	16,50 ml (330 mg)*

12	3,00 ml (60 mg)	6,00 ml (120 mg)*	7,50 ml (150 mg)*	12,00 ml (240 mg)*	18,00 ml (360 mg)*
13	3,5 ml (70 mg)	6,50 ml (130 mg)*	8,00 ml (160 mg)*	13,00 ml (260 mg)*	19,50 ml (390 mg)*
14	3,50 ml (70 mg)	7,00 ml (140 mg)*	8,50 ml (170 mg)*	14,00 ml (280 mg)*	21,00 ml (420 mg)*
15	4,00 ml (80 mg)	7,50 ml (150 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	22,50 ml (450 mg)*
16–25	5,00 ml (100 mg)	10,00 ml (200 mg)*	12,50 ml (250 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	30,00 ml (600 mg)*
26–35	7,50 ml (150 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	17,50 ml (350 mg)*	25,00 ml (500 mg)*#	45,00 ml (900 mg)*
36 – < 45	10,00 ml (200 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	22,50 ml (450 mg)*	25,00 ml (500 mg)*#	60,00 ml (1 200 mg)*

^Nach der Rekonstitution beträgt die Konzentration der Suspension zum Einnehmen 20 mg/ml und das Gesamtvolumen der Suspension in der Flasche X ml (Y <mg, g>)

+ Die Dosen wurden gerundet, um eine angemessene Dosis zu erhalten, die mit einer Dosierspritze verabreicht werden kann, welche in 0,50 ml-Teilstriche unterteilt ist. Exakte Dosen können mit einer Dosierspritze verabreicht werden, die in 0,25 ml-Teilstriche unterteilt ist.

++ Die Dosen wurden gerundet, um eine angemessene Dosis zu erhalten, die mit einer Dosierspritze verabreicht werden kann, welche in 0,50 ml-Teilstriche unterteilt ist. Exakte Dosen können mit einer Dosierspritze verabreicht werden, die in 0,20 ml-Teilstriche unterteilt ist.

*Azithromycin 40 mg/ml (200 mg/5 ml) Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist für diese Patienten am besten geeignet

#Tagesdosis von 500 mg für Erwachsene ist nicht zu überschreiten.

[Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Flaschen, 40 mg/ml für eine Dosierhilfe mit Markierungen in 0,25-ml-Schritten]

Körpergewicht (kg)	maximale Tagesdosis von Azithromycin 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen in einer Flasche nach Zubereitung (X ml)^				
	5 mg/kg+	10 mg/kg	12 mg/kg++	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 ml (40 mg)*	1,75 ml (70 mg)*	2,25 ml (90 mg)	3,50 ml (140 mg)	5,25 ml (210 mg)
8	1,00 ml (40 mg)*	2,00 ml (80 mg)*	2,50 ml (100 mg)	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)
9	1,25 ml (50 mg)*	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg)	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg)*	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg)*	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg)	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg)*	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg)	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg)*	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg)	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg)*	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg)	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg)*	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16–25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)
26–35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg)#	22,50 ml (900 mg)

36 – <45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg)#	30,00 ml (1 200 mg)
----------	---------------------	----------------------	----------------------	-----------------------	------------------------

^Nach der Rekonstitution beträgt die Konzentration der Suspension zum Einnehmen 40 mg/ml und das Gesamtvolumen der Suspension in der Flasche X ml (Y <mg, g>)

+ Die Dosen wurden gerundet, um eine angemessene Dosis für die Verabreichung zu erhalten.

++ Die Dosen wurden gerundet, um eine angemessene Dosis für die Verabreichung zu erhalten.

*Azithromycin 20 mg/ml (100 mg/5 ml) Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist für diese Patienten am besten geeignet

#Tagesdosis von 500 mg für Erwachsene ist nicht zu überschreiten.

[Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einer Flasche, 20 mg/ml]

Erwachsene und jugendliche Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben

Infektion	Behandlungsschema mit Azithromycin
Infektionen der Mandeln (Tonsillitis) oder des Rachens (Pharyngitis), die durch Streptokokken-Bakterien verursacht werden.	Für diese Infektionen gibt es ein 3- oder 5-tägiges Behandlungsschema, und die täglich anzuwendende Menge an <Produktname> ist für diese Behandlungsschemata unten beschrieben.
Bakterielle Infektionen der Nasennebenhöhlen (Sinusitis)	
Bakterielle Infektionen des Mittelohrs (Otitis media)	<i>3-tägiges Behandlungsschema</i> 25 ml (500 mg) einmal täglich über 3 Tage
Bakterielle Infektionen bei Patienten mit einer langanhaltenden Entzündung der Lunge (chronische Bronchitis)*	<i>5-tägiges Behandlungsschema</i> 25 ml (500 mg) am ersten Behandlungstag und anschließend 12,5 ml (250 mg) einmal täglich für die nächsten 4 Tage
Lungenentzündung (ambulant, d. h. nicht in einem Krankenhaus erworbene Pneumonie)#	
Bakterielle Infektionen der Haut und des darunterliegenden Gewebes (Haut- und Weichteilinfektionen)	
Bakterielle Infektionen des Zahnfleisches (Parodontitis) oder Abszess am Zahnfleisch (parodontaler Abszess)	
Lokalisierte Lyme-Borreliose im Frühstadium (Erythema migrans, hauptsächlich durch Zeckenbisse verursacht)	50 ml (1 000 mg) am ersten Behandlungstag und anschließend 25 ml (500 mg) einmal täglich für die nachfolgenden 9 Tage
Infektionen der Harnröhre und des Gebärmutterhalses verursacht durch <i>Chlamydia trachomatis</i> -Bakterien	50 ml (1 000 mg) oder 100 ml* (2 000 mg) als Einzeldosis
Infektionen der Harnröhre und des Gebärmutterhalses verursacht durch <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -Bakterien. <Produktname> sollte hier in Kombination mit einem anderen Antibiotikum, das Ihr Arzt oder Apotheker auswählt, angewendet werden.	50 ml (1 000 mg) oder 100 ml* (2 000 mg) als Einzeldosis
Chronische Prostatitis, verursacht durch <i>Chlamydia trachomatis</i> -Bakterien	25 ml/Tag (500 mg) an 3 aufeinander folgenden Tagen pro Woche für 3 Wochen

Bakterielle Genitalinfektionen mit schmerzhaften Geschwüren (Ulcus molle)	50 ml (1 000 mg) als Einzeldosis
Infektionen durch Bakterien des <i>Mycobacterium avium</i> -Komplexes (MAC) bei Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion. <Produktname> sollte in Kombination mit einem anderen Antibiotikum namens Ethambutol angewendet werden.	30 ml (600 mg) einmal täglich
Vorbeugung (Prophylaxe) von Infektionen, die durch Bakterien des <i>Mycobacterium avium</i> -Komplexes (MAC) bei Personen mit HIV-Infektion verursacht werden.	60 ml (1 200 mg) einmal wöchentlich
Bakterielle Infektion der Gebärmutter, der Eileiter und der Eierstöcke (Beckenentzündung). <Produktname> sollte in Kombination mit einem anderen Antibiotikum, das Ihr Arzt oder Apotheker auswählt, angewendet werden.*	Nur wenn die Behandlung mit intravenös verabreichtem Azithromycin begonnen wurde: 12,5 ml (250 mg) einmal täglich für den Abschluss einer 7-tägigen Behandlung

* Nur für erwachsene Patienten

Bei erwachsenen Patienten kann eine ursprünglich intravenöse Behandlung mit einer oralen Behandlung fortgesetzt werden.

[Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der Flasche, 40 mg/ml]

Erwachsene und jugendliche Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben

Infektion	Behandlungsschema mit Azithromycin
Infektionen der Mandeln (Tonsillitis) oder des Rachens (Pharyngitis), die durch Streptokokken-Bakterien verursacht werden.	Für diese Infektionen gibt es ein 3- oder 5-tägiges Behandlungsschema, und die täglich einzunehmende Menge an <Produktname> ist für diese Behandlungsschemata unten beschrieben.
Bakterielle Infektionen der Nasennebenhöhlen (Sinusitis)	
Bakterielle Infektionen des Mittelohrs (Otitis media)	<i>3-tägiges Behandlungsschema</i> 12,5 ml (500 mg) einmal täglich über 3 Tage.
Bakterielle Infektionen bei Patienten mit einer langanhaltenden Entzündung der Lunge (chronische Bronchitis)*	<i>5-tägiges Behandlungsschema</i> 12,5 ml (500 mg) am ersten Behandlungstag und anschließend 6,25 ml (250 mg) einmal täglich für die nächsten 4 Tage.
Lungenentzündung (ambulant, d. h. nicht in einem Krankenhaus erworbene Pneumonie)#	
Bakterielle Infektionen der Haut und des darunterliegenden Gewebes (Haut- und Weichteilinfektionen)	
Bakterielle Infektionen des Zahnfleisches (Parodontitis) oder Abszess am Zahnfleisch (parodontaler Abszess)	

Lokalisierte Lyme-Borreliose im Frühstadium (Erythema migrans, hauptsächlich durch Zeckenbisse verursacht)	25 ml (1 000 mg) am ersten Behandlungstag und anschließend 12,5 ml (500 mg) einmal täglich für die nächsten 9 Tage.
Infektionen der Harnröhre und des Gebärmutterhalses verursacht durch <i>Chlamydia trachomatis</i> -Bakterien.	25 ml (1 000 mg) als Einzeldosis
Infektionen der Harnröhre und des Gebärmutterhalses verursacht durch <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -Bakterien. <Produktname> sollte in Kombination mit einem anderen Antibiotikum, das Ihr Arzt oder Apotheker auswählt, angewendet werden.	25 ml (1 000 mg) oder 50 ml* (2 000 mg) als Einzeldosis
Chronische Entzündung der Prostata verursacht durch <i>Chlamydia trachomatis</i> -Bakterien	12,5 ml/Tag (500 mg) an 3 aufeinander folgenden Tagen pro Woche für 3 Wochen
Bakterielle Genitalinfektionen mit schmerzhaften Geschwüren (Ulcus molle)	25 ml (1 000 mg) als Einzeldosis
Infektionen durch Bakterien des <i>Mycobacterium avium</i> -Komplexes (MAC) bei Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion. <Produktname> sollte in Kombination mit einem anderen Antibiotikum namens Ethambutol angewendet werden.	15 ml (600 mg) einmal täglich
Vorbeugung (Prophylaxe) von Infektionen, die durch Bakterien des <i>Mycobacterium avium</i> -Komplexes (MAC) bei Personen mit HIV-Infektion verursacht werden.	30 ml (1 200 mg) einmal wöchentlich
Bakterielle Infektion der Gebärmutter, der Eileiter und der Eierstöcke (Beckenentzündung), in Kombination mit einem anderen Antibiotikum/anderen Antibiotika, das/die Ihr Arzt oder Apotheker auswählt*	Nur wenn die Behandlung mit intravenös verabreichtem Azithromycin begonnen wurde: 6,25 ml (250 mg) einmal täglich für den Abschluss einer 7-tägigen Behandlung

* Nur für erwachsene Patienten

Bei erwachsenen Patienten kann eine ursprünglich intravenöse Behandlung mit einer oralen Behandlung fortgesetzt werden.

[Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln]

Kinder im Alter ab 6 Monaten und Jugendliche mit einem Körpergewicht zwischen 16 kg und 45 kg

Infektion	Behandlungsschema mit Azithromycin
Bakterielle Infektionen der Nasennebenhöhlen (Sinusitis)	
Lungenentzündung (ambulant, d. h. nicht in einem Krankenhaus erworbene Pneumonie)	Für diese Infektionen gibt es ein 3- oder 5-tägiges Behandlungsschema. <i>3-tägiges Behandlungsschema</i> 10 mg/kg/Tag über 3 Tage
Bakterielle Infektionen der Haut und des	<i>5-tägiges Behandlungsschema</i> 10 mg/kg am ersten Behandlungstag und anschließend 5 mg/kg

darunterliegenden Gewebes (Haut- und Weichteilinfektionen) Bakterielle Infektionen des Zahnfleisches (Parodontitis) oder Abszess am Zahnfleisch (parodontaler Abszess)	einmal täglich für die nachfolgenden 4 Tage
Bakterielle Infektionen des Mittelohrs (Otitis media)	Für diese Infektion gibt es ein 1-tägiges, 3-tägiges oder 5-tägiges Behandlungsschema. <i>1-tägiges Behandlungsschema</i> Einzeldosis von 30 mg/kg <i>3-tägiges Behandlungsschema</i> 10 mg/kg/Tag über 3 Tage <i>5-tägiges Behandlungsschema</i> 10 mg/kg am ersten Behandlungstag und anschließend 5 mg/kg einmal täglich für die nachfolgenden 4 Tage
Infektionen der Mandeln (Tonsillitis) oder des Rachens (Pharyngitis), die durch Streptokokken-Bakterien verursacht werden.	Für diese Infektionen gibt es ein 3- oder 5-tägiges Behandlungsschema. <i>3-tägiges Behandlungsschema</i> 20 mg/kg/Tag über 3 Tage <i>5-tägiges Behandlungsschema</i> 12 mg/kg/Tag über 5 Tage
Lokalisierte Lyme- Borreliose im Frühstadium (Erythema migrans, hauptsächlich durch Zeckenbisse verursacht)	20 mg/kg am ersten Behandlungstag und anschließend 10 mg/kg einmal täglich für die nachfolgenden 9 Tage

Es ist wichtig, die in der folgenden Tabelle genannten Mengen von <Produktname> entsprechend dem Körpergewicht des Patienten, der zu behandelnden Infektion und dem spezifischen Behandlungsschema (1-tägig, 3-tägig, 5-tägig, 10-tägig), welches Sie nach Anweisung Ihres Arztes oder Apothekers einhalten müssen, anzuwenden.

Körpergewicht (kg)	maximale Tagesdosis von Azithromycin				
	Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
16–25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26–35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg	900 mg
36 – <45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg [#]	1 200 mg

[#]Tagesdosis von 500 mg für Erwachsene ist nicht zu überschreiten.

Wenn Ihr Kind weniger als 16 kg wiegt, ist das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der Flasche als Arzneimittel besser geeignet. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Erwachsene und Jugendliche Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben

Die empfohlenen Dosen und die Dauer der Behandlung sind wie folgt:

Infektion	Behandlungsschema mit Azithromycin
Infektionen der Mandeln (Tonsillitis) oder des Rachens (Pharyngitis), die durch Streptokokken-Bakterien verursacht werden. Bakterielle Infektionen der Nasennebenhöhlen (Sinusitis) Bakterielle Infektionen des Mittelohrs (Otitis media) Bakterielle Infektionen bei Patienten mit einer lang anhaltenden Entzündung der Lunge (chronische Bronchitis)* Lungenentzündung (ambulant, d. h. nicht in einem Krankenhaus erworbene Pneumonie)# Bakterielle Infektionen der Haut und des darunterliegenden Gewebes (Haut- und Weichteilinfektionen) Bakterielle Infektionen des Zahnfleisches (Parodontitis) oder Abszess am Zahnfleisch (parodontaler Abszess)	Für diese Infektionen gibt es einen 3- oder 5-tägigen Behandlungsschema, und die täglich anzuwendende Menge an <Produktname> ist für dieses Behandlungsschema unten beschrieben. <i>3-tägiger Behandlungsschema</i> 500 mg einmal täglich über 3 Tage <i>5-tägiger Behandlungsschema</i> 500 mg am ersten Behandlungstag und anschließend 250 mg einmal täglich für die nachfolgenden 4 Tage
Lokalisierte Lyme-Borreliose im Frühstadium (Erythema migrans, hauptsächlich durch Zeckenbisse verursacht)	1 000 mg am ersten Behandlungstag und anschließend 500 mg einmal täglich für die nachfolgenden 9 Tage
Infektionen der Harnröhre und des Gebärmutterhalses verursacht durch <i>Chlamydia trachomatis</i> -Bakterien	1 000 mg als Einzeldosis
Infektionen der Harnröhre und des Gebärmutterhalses verursacht durch <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -Bakterien. <Produktname> sollte in Kombination mit einem anderen Antibiotikum, das Ihr Arzt oder Apotheker auswählt, angewendet werden.	1 000 mg oder 2 000 mg* als Einzeldosis
Chronische Entzündung der Prostata verursacht durch <i>Chlamydia trachomatis</i> -Bakterien	500 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen pro Woche für 3 Wochen
Bakterielle Genitalinfektionen mit schmerzhaften Geschwüren (Ulcus molle)	1 000 mg als Einzeldosis
Infektionen durch Bakterien des <i>Mycobacterium avium</i> -Komplexes (MAC) bei Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion. <Produktname> sollte in Kombination mit einem anderen Antibiotikum namens Ethambutol angewendet werden.	600 mg einmal täglich
Vorbeugung (Prophylaxe) von Infektionen, die durch Bakterien des <i>Mycobacterium avium</i> -Komplexes (MAC) bei Personen mit HIV-Infektion verursacht werden	1 200 mg einmal wöchentlich

Bakterielle Infektion der Gebärmutter, der Eileiter und der Eierstöcke (Beckenentzündung), in Kombination mit einem anderen geeigneten Antibiotikum (z. B. Metronidazol) angewendet werden.*	Nur wenn die Behandlung mit intravenös verabreichtem Azithromycin begonnen wurde: 250 mg einmal täglich für den Abschluss einer 7-tägigen Behandlung
--	--

* Nur für erwachsene Patienten

Bei erwachsenen Patienten kann eine ursprünglich intravenöse Behandlung mit einer oralen Behandlung fortgesetzt werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

[Alle flüssigen Formulierungen]

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Azithromycin bei Kindern unter 6 Monaten sind für keine der in Abschnitt 1 aufgeführten Anwendungsgebiete erwiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen nach Rekonstitution

[Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 20 mg/ml, 40 mg/ml]

<Produktname> sollte einmal täglich als Einzeldosis über den Mund eingenommen werden. Die Suspension zum Einnehmen kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme dieses Arzneimittels unmittelbar vor einer Mahlzeit kann die Verträglichkeit für den Magen verbessern.

[Fügen Sie gemäß der lokalen Praxis weitere Hinweise zur Rekonstitution und Informationen über den Umgang mit Dosierhilfen durch medizinisches Fachpersonal und/oder Patienten hinzu, sofern zutreffend. Zur weiteren Verdeutlichung sollten Abbildungen hinzugefügt werden.]

Wenn die Flasche mit <Produktname>, die Sie von Ihrem Arzt oder Apotheker erhalten haben, nur Pulver und keine Flüssigkeit enthält, müssen Sie vor der Anwendung eine bestimmte Menge Wasser in die Flasche geben. Wurde das Pulver bereits von Ihrem Arzt oder Apotheker für Sie aufgelöst, können Sie direkt zum Abschnitt „Anweisungen für die Einnahme der täglichen Dosis von <Produktname> Suspension zum Einnehmen“ unten gehen.

Wenn Sie eine größere Menge von <Produktname> eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von <Produktname> eingenommen haben, als Sie sollten, fühlen Sie sich möglicherweise unwohl. Typische Anzeichen einer Überdosierung sind Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen und Übelkeit. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder suchen Sie sofort die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses auf.

Wenn Sie die Einnahme von <Produktname> vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme von <Produktname> vergessen haben, nehmen Sie die fehlende Dosis so bald wie möglich ein, sofern dies spätestens 12 Stunden vor der nächsten fälligen Dosis erfolgt. Wenn bis zur nächsten Einnahme weniger als 12 Stunden verbleiben, lassen Sie die vergessene Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von <Produktname> abbrechen

Wenn Sie die Einnahme von <Produktname> zu früh abbrechen, kann die Infektion zurückkehren. Nehmen Sie <Produktname> daher über die gesamte Behandlungsdauer ein, auch wenn es Ihnen schon wieder besser geht.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Brechen Sie die Einnahme von <Produktname> ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

- plötzliche keuchende Atmung, Atembeschwerden, Schwellung von Augenlidern, Gesicht oder Lippen, Ausschlag oder Juckreiz, insbesondere am ganzen Körper (*anaphylaktische Reaktion*, Häufigkeit nicht bekannt).
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag (*Herzrhythmusstörungen* oder *Torsade-de-Pointes-Tachykardie*, Häufigkeit nicht bekannt).
- dunkler Urin, Appetitlosigkeit oder Gelbfärbung der Haut oder des weißen Teils der Augen. Dies sind Anzeichen für eine Leberfunktionsstörung (*Leberversagen* oder *Lebernekrose* [Häufigkeit nicht bekannt], *Hepatitis** [gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen]).
- schwerer Durchfall mit Bauchkrämpfen, Blut im Stuhl und/oder Fieber können auf eine Infektion des Dickdarms hindeuten (*Antibiotika-assoziierte Kolitis*, Häufigkeit nicht bekannt). Nehmen Sie keine Medikamente gegen Durchfall ein, welche die Darmtätigkeit hemmen (*Peristaltik-hemmende Arzneimittel*).
- rötliche, nicht erhabene, zielscheibenartige oder kreisrunde Flecken am Rumpf, häufig mit in der Mitte gelegenen Blasen, Abschälungen der Haut, Geschwüren in Mund, Rachen und Nase sowie an Genitalien und Augen. Diesen schwerwiegenden Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome vorausgehen (*Stevens-Johnson-Syndrom*[#] oder *toxische epidermale Nekrolyse*, Häufigkeit nicht bekannt).
- großflächiger Ausschlag, hohe Körpertemperatur und vergrößerte Lymphknoten (*DRESS-Syndrom* oder *Arzneimittelüberempfindlichkeitssyndrom*, selten [kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen]).
- großflächiger, roter, schuppiger Ausschlag mit Beulen unter der Haut und Bläschenbildung, begleitet von Fieber. Die Symptome treten in der Regel zu Beginn der Behandlung auf (*akut generalisierendes pustulöses Exanthem*, selten [kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen]).

Weitere Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Durchfall
- Bauchbeschwerden*

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Erbrechen, Magenschmerzen[#], Übelkeit[#]
- Veränderungen von Bluttestergebnissen (*Lymphozytenzahl erniedrigt, Eosinophilenzahl erhöht, Basophilenzahl erhöht, Monozytenzahl erhöht, Neutrophilenzahl erhöht, Bikarbonat im Blut erniedrigt*)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Soor (*Candidose*) – eine Pilzinfektion des Mundes und der Vagina, andere Pilzinfektionen

- Lungenentzündung, bakterielle Infektion des Rachens, Entzündung des Magen-Darm-Trakts, Atemwegserkrankung, Entzündung der Nasenschleimhaut, Vaginalinfektion
- Veränderungen der Anzahl weißer Blutkörperchen (*Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie*)
- Erhöhung der Anzahl von Blutplättchen (*Thrombozytenzahl erhöht*)
- Verringerung des Anteils aller Blutzellen am gesamten Blutvolumen (*Hämatokrit erniedrigt*)
- allergische Reaktionen, Schwellung von Händen, Füßen und Gesicht (*Angioödem*)
- Appetitlosigkeit[#]
- Nervosität, Schlafstörungen (*Schlaflosigkeit*)
- Schwindelgefühl[#], Schläfrigkeit (*Somnolenz*), Veränderung des Geschmackssinns (*Dysgeusie*)[#], Kribbeln oder Taubheitsgefühl (*Parästhesie*)[#]
- beeinträchtigtes Sehen[#]
- Ohrenerkrankung
- Gefühl des Drehens (*Vertigo*)
- Herzklopfen (*Palpitationen*)
- Hitzewallung
- plötzliche keuchende Atmung, Nasenbluten
- Verstopfung, Blähungen[#], Verdauungsstörung (*Dyspepsie*), Entzündung der Magenschleimhaut (*Gastritis*), Schluckbeschwerden (*Dysphagie*), geschwollener Bauch, trockener Mund, Aufstoßen (*Eruktion*), wunde Stellen im Mund, erhöhte Speichelproduktion
- Ausschlag[#], Juckreiz[#], Nesselausschlag (*Urtikaria*), Dermatitis, trockene Haut, ungewöhnlich verstärktes Schwitzen (*Hyperhidrose*)
- Gelenkschwellung und Gelenkschmerzen (*Osteoarthritis*), Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen
- Schmerzen beim Wasserlassen (*Dysurie*), Nierenschmerzen
- unregelmäßig auftretende Menstruationsblutung (*Metrorrhagie*), Hodenerkrankung
- Schwellung durch Flüssigkeitsansammlung, insbesondere von Gesicht, Knöcheln und Füßen (*Ödem, Gesichtsödem, peripheres Ödem*)
- Schwäche, Müdigkeit[#], allgemeines Unwohlsein, Fieber
- Brustkorbschmerzen, Schmerzen
- auffällige Laborwerte (z. B. Blut- oder Lebertests)
- Komplikation nach einem Eingriff

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Zustand der Unruhe
- Leberprobleme, Gelbfärbung der Haut oder der Augen
- erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht[#]

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

- verringerte Anzahl roter Blutkörperchen aufgrund eines verstärkten Zellabbaus, was zu Müdigkeit und blasser Haut führen kann (*hämolytische Anämie*)
- Abnahme der Anzahl von Blutplättchen, was zu Blutungen und Blutergüssen führen kann (*Thrombozytopenie*)
- Gefühl der Aggression, Angstgefühle und Besorgnis (*Angst*), akuter Verwirrtheitszustand (*Delirium*), Halluzinationen
- Ohnmachtsanfall (*Synkope*)
- Anfälle (*Krampfanfälle*)
- herabgesetztes Berührungs-, Schmerz- und Temperaturempfinden (*Hypästhesie*)[#]
- Gefühl der Hyperaktivität
- Veränderung des Geruchssinns (*Anosmie, Parosmie*)
- vollständiger Verlust des Geschmackssinns (*Ageusie*)
- Muskelschwäche (*Myasthenia gravis*)
- ungewöhnliche Herzaktivität (*QT-Verlängerung*) im Elektrokardiogramm (EKG)

- Taubheit[#], vermindertes Hörvermögen[#] oder Ohrensausen (*Tinnitus*)[#]
- niedriger Blutdruck
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, was zu starken Bauch- und Rückenschmerzen führen kann (*Pankreatitis*)
- Veränderung der Farbe der Zunge
- Gelenkschmerzen (*Arthralgie*)[#]
- Nierenentzündung (*interstitielle Nephritis*) und Nierenversagen

[Informationen zu Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung und/oder Prophylaxe von MAC-Infektionen sollten nur bei entsprechender Indikation des Arzneimittels für solche Behandlungen aufgenommen werden.]

* Diese Nebenwirkungen wurden nur während der Gabe von Azithromycin zur Prophylaxe und/oder Behandlung von *Mycobacterium-avium*-Komplex-Infektionen bei Personen mit HIV-Infektion und unzureichender Wiederherstellung des Immunsystems beobachtet.

Diese Nebenwirkungen waren häufiger während der Gabe von Azithromycin zur Prophylaxe und/oder Behandlung von *Mycobacterium-avium*-Komplex-Infektionen bei Personen mit HIV-Infektion und unzureichender Wiederherstellung des Immunsystems.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Darreichungsformen zur intravenösen Anwendung (500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

<Produktname> wird angewendet zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)
- Entzündliche Beckenerkrankung, immer in Kombination mit einem anderen geeigneten Antibiotikum/anderen geeigneten Antibiotika (z. B. Metronidazol).

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Dosierung

Azithromycin sollte als tägliche Einzeldosis verabreicht werden. Dosierungsempfehlungen für erwachsene Patienten sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für die intravenöse Anwendung von Azithromycin

Anwendungsgebiet	Dosierungsschema für Azithromycin
Ambulant erworbene Pneumonie	500 mg einmal täglich für mindestens 2 Tage, gefolgt von einer oralen Dosis von 500 mg täglich für den Abschluss einer Behandlung von insgesamt 7 bis 10 Tagen.
Entzündliche Beckenerkrankung, in Kombination mit einem anderen geeigneten Antibiotikum/anderen geeigneten Antibiotika (z. B. Metronidazol)	500 mg einmal täglich für 1 bis 2 Tage, gefolgt von einer oralen Dosis von 250 mg einmal täglich für den Abschluss einer 7-tägigen Behandlung.
Die in den aktualisierten Behandlungsleitlinien für jedes Anwendungsgebiet empfohlenen Behandlungsschemata, Dosierungen und die jeweilige Dauer der Behandlung sind zu beachten. Der Zeitpunkt der Umstellung auf die orale Therapie sollte nach Ermessen des Arztes und in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen festgelegt werden.	

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer GFR ≥ 10 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit einer GFR < 10 ml/min sollte Azithromycin mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) vor. Daher sollte Azithromycin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Da ältere Patienten anfälliger für Arrhythmien sind, ist wegen des Risikos für die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und Torsade-de-Pointes-Tachykardie besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von <Produktname> zur intravenösen Behandlung von ambulant erworbener Pneumonie in der pädiatrischen Population sind nicht erwiesen.

Es gibt keinen relevanten Nutzen von <Produktname> zur Behandlung einer entzündlichen Beckenerkrankung bei Kindern unter 12 Jahren, und die Sicherheit und Wirksamkeit bei jugendlichen Mädchen sind nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

Als Art der Verabreichung wird ausschließlich die intravenöse Anwendung empfohlen. Nicht als intravenöse Bolusinjektion oder intramuskuläre Injektion verabreichen. Die Konzentration der Lösung und die Infusionsgeschwindigkeit sollten entweder 1 mg/ml über 3 Stunden oder 2 mg/ml über 1 Stunde betragen. Die Dauer einer Azithromycin-Infusion mit 500 mg sollte mindestens 1 Stunde betragen.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung dieses Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Möglichkeit der Resistenzbildung

Aufgrund der lang anhaltenden und nach Ende der Behandlung abnehmenden Azithromycin-Konzentrationen im Plasma und in den Geweben könnte Azithromycin die Entwicklung von Resistenzen begünstigen (siehe Abschnitt 5.2). Eine Behandlung mit Azithromycin sollte nur dann nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzprävalenz eingeleitet werden, wenn bevorzugte Therapieschemata nicht angezeigt sind.

Schwere Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen

In Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin wurden seltene schwerwiegende allergische Reaktionen, einschließlich Angioödem und Anaphylaxie (selten mit Todesfolge), sowie schwere Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), der Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und des akut generalisierenden pustulösen Exanthems (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig im Hinblick auf Hautreaktionen überwacht werden. Einige dieser Reaktionen unter Azithromycin führten zu rezidivierenden Symptomen und erforderten eine längerfristige Beobachtung und Behandlung. Bei Auftreten einer allergischen Reaktion sollte Azithromycin abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Ärzte sollten sich bewusst sein, dass es bei Absetzen der symptomatischen Behandlung zu einem Wiederauftreten der allergischen Symptomatik kommen kann.

QT-Intervall-Verlängerung

In Zusammenhang mit der Anwendung anderer Makrolid-Antibiotika einschließlich Azithromycin wurden Verlängerungen der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls beobachtet, welche ein Risiko der Entwicklung kardialer Arrhythmien und von Torsade-de-Pointes-Tachykardien bergen (siehe Abschnitt 4.8). Da die folgenden Situationen zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsade-de-Pointes-Tachykardien) mit möglichem Herzstillstand führen können, sollte Azithromycin bei Patienten mit anhaltenden proarrhythmischen Zuständen (insbesondere Frauen und älteren Patienten), mit Vorsicht angewendet werden, wie z.B. bei:

- Patienten mit angeborener oder dokumentierter QT-Verlängerung
- Patienten, die derzeit andere Wirkstoffe anwenden, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten mit Elektrolytstörungen, insbesondere bei Vorliegen einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie
- Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie, kardialen Arrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz
- älteren Patienten, da diese anfälliger für arzneimittelbedingte Effekte auf das QT-Intervall sein können.

Lebertoxizität

Da Azithromycin hauptsächlich über die Leber eliminiert wird, sollte Azithromycin bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen mit Vorsicht angewendet werden. In Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin wurde über Fälle von fulminanter Hepatitis berichtet, die potenziell zu lebensbedrohlichem Leberversagen führte. Unter der Behandlung mit Azithromycin wurden auch Fälle von Hepatitis, cholestatischem Ikterus, hepatischer Nekrose und Leberversagen berichtet, teilweise mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten hatten möglicherweise bereits eine vorbestehende Lebererkrankung oder nahmen andere hepatotoxische Arzneimittel ein. Patienten sollten angewiesen werden, die Anwendung von Azithromycin abubrechen und ihren Arzt zu kontaktieren, wenn Anzeichen und Symptome einer Leberfunktionsstörung auftreten, z.B. eine sich rasch entwickelnde Asthenie in Verbindung mit Gelbsucht, dunklem Urin, Blutungsneigung oder hepatischer Enzephalopathie. In solchen Fällen sollten umgehend Leberfunktionstests/Untersuchungen der Leber durchgeführt werden.

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) und pseudomembranöse Kolitis

In Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin wurde über CDAD und pseudomembranöse Kolitis berichtet, wobei der Schweregrad von leichtem Durchfall bis hin zu einer Kolitis mit letalem Ausgang reichen kann (siehe Abschnitt 4.8). CDAD und pseudomembranöse Kolitis müssen bei Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen während oder nach der Anwendung von Azithromycin eine Diarrhö auftritt. Es sollten ein Abbruch der Behandlung mit Azithromycin und die Einleitung unterstützender Maßnahmen zusammen mit einer spezifischen Behandlung gegen *C. difficile* in Betracht gezogen werden. Peristaltik-hemmende Arzneimittel sollten nicht gegeben werden.

Sexuell übertragbare Infektionen

Es ist sehr wahrscheinlich, dass *Neisseria gonorrhoeae* gegen Makrolid-Antibiotika, einschließlich des Azalids Azithromycin, resistent ist (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird Azithromycin nicht für die Behandlung einer unkomplizierten Gonorrhoe und entzündlicher Beckenerkrankungen empfohlen, es sei denn, die Empfindlichkeit des Erregers gegenüber Azithromycin wurde durch Laborergebnisse bestätigt. Wird die Erkrankung nicht oder nur suboptimal behandelt, können im späteren Verlauf Komplikationen auftreten, wie z. B. Unfruchtbarkeit und ektope Schwangerschaften.

Darüber hinaus sollte eine durch *Treponema pallidum* verursachte Begleitinfektion ausgeschlossen werden, da andernfalls die Symptome einer sich entwickelnden Syphilis möglicherweise maskiert werden und dadurch die Diagnosestellung verzögert werden könnte.

Bei allen Patienten mit sexuell übertragbaren urogenitalen Infektionen sollten eine geeignete antibakterielle Therapie eingeleitet und mikrobiologische Nachuntersuchungen durchgeführt werden.

Myasthenia gravis

In Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin wurde über Exazerbationen der Symptome einer Myasthenia gravis oder das erstmalige Auftreten eines Myasthenie-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Nicht-empfindliche Erreger

Die Anwendung von Azithromycin kann zu einem übermäßigen Wachstum nicht-empfindlicher Erreger führen. Das Auftreten einer Superinfektion kann eine Unterbrechung der Behandlung oder die Einleitung anderer adäquater Maßnahmen erforderlich machen.

Ergotalkaloid-Derivate

Bei Patienten, die Ergotalkaloid-Derivate erhielten, wurde ein Ergotismus durch die gleichzeitige Anwendung bestimmter Makrolid-Antibiotika ausgelöst. Es liegen keine Daten zu einer möglichen Wechselwirkung zwischen Ergotalkaloiden und Azithromycin vor. Aufgrund der theoretischen Möglichkeit eines Ergotismus sollten Azithromycin und Ergotalkaloid-Derivate nicht gleichzeitig verabreicht werden.

<Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung>

[Zu allen sonstigen Bestandteilen, die z. B. bei Patienten mit bestimmten Stoffwechselstörungen (z. B. Phenylketonurie, Fructoseintoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption, Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz) unerwünschte Wirkungen oder Allergien hervorrufen könnten, sollte in diesem Abschnitt gemäß QRD Template ein Warnhinweis hinzugefügt werden. Jeder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) muss alle relevanten sonstigen Bestandteile und (den) entsprechende(n) Warnhinweis(e) für seine Formulierung(en) angeben.]

<Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.>

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Obwohl Azithromycin ein schwacher CYP450-Inhibitor ist und keine signifikanten Wechselwirkungen mit CYP450-Substraten hat, kann eine CYP3A4-Hemmung nicht vollständig ausgeschlossen werden. Daher ist bei einer gleichzeitigen Verabreichung mit CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite Vorsicht geboten.

Azithromycin ist ein Inhibitor des Transporters P-Glykoprotein (P-gp). Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin mit P-gp-Substraten, wie z. B. Digoxin und Colchicin, kann die Exposition gegenüber solchen Arzneimitteln erhöhen. Bei Arzneimitteln mit einer geringen therapeutischen Breite werden Vorsicht, eine klinische Überwachung und/oder Arzneimittelspiegelbestimmung sowie, bei Bedarf, eine Anpassung der Dosis empfohlen. In diesem Zusammenhang sollte die relativ lange Halbwertszeit von Azithromycin berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Substanzen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

Azithromycin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4), wie z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin und Procainamid) und der Klasse III (z. B. Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Antipsychotika (z. B. Pimozid), Antidepressiva (z. B. Citalopram), Fluorchinolone (z. B. Moxifloxacin und Levofloxacin), Cisaprid, Chloroquin und Hydroxychloroquin.

Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen für Azithromycin mit potenziell gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der Tabelle und im Text unten zusammengefasst. Die beschriebenen Arzneimittelwechselwirkungen basieren auf klinischen Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Azithromycin oder sind, wo angegeben, mögliche Arzneimittelwechselwirkungen mit Azithromycin.

Tabelle 2: Klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Azithromycin und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel (therapeutischer Bereich)	Auswirkung auf Exposition	Mechanismus	Empfehlung für die gleichzeitige Anwendung
Atorvastatin (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer) Azithromycin 500 mg einmal täglich oral über 3 Tage. Atorvastatin 10 mg einmal täglich oral.	Azithromycin: ND Atorvastatin: ↔ AUC ↔ C_{max}	Atorvastatin ist ein CYP3A4- und P-gp-Substrat.	Es ist Vorsicht geboten, da nach der Markteinführung Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten berichtet wurden, die Azithromycin gleichzeitig mit Statinen erhielten.
Ciclosporin (Immunsuppressivum) Azithromycin 500 mg einmal täglich oral über 3 Tage. Ciclosporin 10 mg/kg als orale Einzeldosis.	Azithromycin: ND Ciclosporin: ↔ AUC ↑ C_{max}. 24 %	Ciclosporin ist ein CYP3A4- und P-gp-Substrat mit einer geringen therapeutischen Breite und/oder konkurriert um die biliäre Ausscheidung.	Während und nach der Behandlung mit Azithromycin sollte eine klinische Überwachung sowie gegebenenfalls eine Arzneimittelspiegelbestimmung erfolgen. Bei Bedarf sollte die Ciclosporin-Dosis angepasst werden.
Colchicin (Gicht)	Azithromycin: ND Colchicin: ↑ 57 % AUC_{0-t} ↑ 22 % C_{max}	Colchicin ist ein P-gp-Substrat mit einer geringen therapeutischen Breite.	Während und nach der Behandlung mit Azithromycin ist eine klinische Überwachung erforderlich.
Dabigatran (orales Antikoagulans)	ND Erwartet: ↑ Dabigatran	Dabigatran ist ein P-gp-Substrat mit einer geringen therapeutischen Breite.	Es ist Vorsicht geboten, da Daten nach der Markteinführung bei Patienten, die Azithromycin gleichzeitig mit Dabigatran erhielten, auf ein erhöhtes Risiko für Blutungen hindeuten.
Digoxin (Herzglykoside)	Azithromycin: ND Erwartet: ↑ Digoxin	Digoxin ist ein P-gp-Substrat mit einer geringen therapeutischen Breite.	Während und nach der Behandlung mit Azithromycin ist eine klinische Überwachung sowie möglicherweise eine Überwachung des Digoxin-Spiegels erforderlich.
Warfarin (orales Antikoagulans)	Azithromycin: ND Warfarin: ND	Nicht bekannt.	Während und nach der Behandlung mit Azithromycin sollten

Azithromycin 500 mg einmal täglich oral für 1 Tag und anschließend 250 mg einmal täglich oral für 4 Tage. Warfarin 15 mg als orale Einzeldosis.	In einer klinischen Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen wurde keine Veränderung der Prothrombinzeit beobachtet. Es liegen jedoch Berichte nach der Markteinführung über eine verstärkte Antikoagulation nach gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin und oralen Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ vor.		häufigere Kontrollen der Prothrombinzeit in Betracht gezogen werden.
Hinweis: Statistisch signifikante Veränderungen um mehr als 10 % sind mit „↑“ oder „↓“ angegeben, keine Veränderung mit „↔“, nicht bestimmt mit „ND“ (not determined).			

In klinischen Studien zur Bewertung potenzieller Arzneimittelwechselwirkungen von Azithromycin mit Carbamazepin, Cetirizin, Efavirenz, Fluconazol, Methylprednisolon, Midazolam, Rifabutin, Sildenafil, Theophyllin, Triazolam, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Zidovudin wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Exposition gegenüber Azithromycin oder den gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln festgestellt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Schwangerschaft

Es wurden tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit für das Muttertier bis zu mäßig toxischen Dosiskonzentrationen durchgeführt. In diesen Studien wurden keine teratogenen Effekte beobachtet. Es liegen jedoch keine geeigneten und gut kontrollierten Studien bei Schwangeren vor.

Es liegen weitreichende Erfahrungen aus Beobachtungsstudien zur Exposition gegenüber Azithromycin während der Schwangerschaft vor (über 7 000 Azithromycin-Expositionen in der Schwangerschaft). Die meisten dieser Studien deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen beim Fötus hin, wie z. B. schwere angeborene oder kardiovaskuläre Fehlbildungen.

Epidemiologische Evidenz bezüglich des Risikos für Fehlgeburten nach Azithromycin-Exposition in der Frühschwangerschaft sind nicht eindeutig. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf eine Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3).

Azithromycin sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es klinisch erforderlich ist.

Stillzeit

Azithromycin wird in erheblichem Maße in die Muttermilch ausgeschieden. Es wurden keine schwerwiegenden nachteiligen Wirkungen von Azithromycin auf gestillte Säuglinge beobachtet. Nebenwirkungen wie Durchfall, Pilzinfektion der Schleimhäute sowie Überempfindlichkeit können bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen auch bei subtherapeutischen Dosen auftreten. 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.

Fertilität

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

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

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

<Produktname> hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurden unter der Anwendung von Azithromycin Schwindelgefühl, Benommenheit und Krämpfe berichtet, und einige Patienten berichteten über Seh- und/oder Hörstörungen. Dies sollte bei der Beurteilung eines Patienten bezüglich seiner Verkehrstüchtigkeit und seiner Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unter der Behandlung am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen umfassen Diarrhö, Kopfschmerzen, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Übelkeit und abnorme Laborwerte. Weitere wichtige Nebenwirkungen umfassen anaphylaktische Reaktionen, Torsade-de-Pointes-Tachykardien, Arrhythmien einschließlich ventrikulärer Tachykardie, pseudomembranöse Kolitis und Lebersversagen (siehe Abschnitt 4.4). In Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin wurden schwere Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), der Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und des akut generalisierenden pustulösen Exanthems (AGEP), berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, welche in klinischen Studien und im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung identifiziert wurden, sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach Schweregrad absteigend geordnet.

Tabelle 3: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candida-Infektion Pneumonie Pilzinfektion Bakterielle Infektion Vaginalinfektion Pharyngitis		

			Gastroenteritis Rhinitis Orale Candidose		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphozytenzahl erniedrigt Eosinophilenzahl erhöht Basophilenzahl erhöht Monozytenzahl erhöht Neutrophilenzahl erhöht	Leukopenie Neutropenie Eosinophilie Thrombozytenzahl erhöht Hämatokrit erniedrigt		Thrombozytopenie Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem Überempfindlichkeit (siehe Abschnitt 4.4)		Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetit vermindert		
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität Schlaflosigkeit	Agitiertheit	Angst Delirium Halluzination Aggression
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindelgefühl Dysgeusie Parästhesie Somnolenz		Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4) Krampfanfall Anosmie Ageusie Hypästhesie Psychomotorische Hyperaktivität Parosmie Synkope
Augenerkrankungen			Sehverschlechterung		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ohrenerkrankung Vertigo		Taubheit Hypakusis Tinnitus
Herzerkrankungen			Palpitationen		Torsade-de-Pointes-Tachykardie (siehe

					Abschnitt 4.4) Arrhythmie einschließlich ventrikulärer Tachykardie (siehe Abschnitt 4.4) Elektrokardiogramm QT verlängert (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen			Hitzewallung		Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe Atemerkrankung Epistaxis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Abdominale Beschwerden	Erbrechen Abdominalschmerz Übelkeit	Gastritis Obstipation Dyspepsie Dysphagie Bauch aufgetrieben Mundtrockenheit Mundulzeration Hypersalivation Aufstoßen Flatulenz		Pankreatitis Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4) Zungenverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis Aspartataminotransferase erhöht Alaninaminotransferase erhöht Bilirubin im Blut erhöht Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Leberfunktionsanomal Gelbsucht cholestatisch	Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4) Hepatitis fulminant verlaufend Lebernekrose
Erkrankungen der Haut und des			Ausschlag Pruritus Urtikaria	Akut generalisierendes pustulöses	Toxische epidermale Nekrolyse

Unterhautgewebes			Dermatitis Trockene Haut Hyperhidrosis	Exanthem (AGEP) Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) Lichtempfindlichkeitsreaktion	Stevens- Johnson- Syndrom Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Osteoarthritis Myalgie Rückenschmerzen Nackenschmerzen		Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie Nierenschmerz Blutharnstoff erhöht Kreatinin im Blut erhöht		Akute Nierenfunktions- einschränkung Tubulointerstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Zwischenblutung Hodenerkrankung		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Ödem Asthenie Unwohlsein Ermüdung Gesichtsödem Brustkorbschmerz Fieber Schmerz Peripheres Ödem		
Untersuchungen		Bikarbonat im Blut erniedrigt	Kalium im Blut anomal Chlorid im Blut erhöht Glukose im Blut erhöht Bikarbonat im Blut erhöht Natrium im Blut anomal		

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Komplikationen nach einem Eingriff		
---	--	--	---	--	--

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Symptome

Die bei Dosierungen oberhalb der jeweils empfohlenen Dosis beobachteten Nebenwirkungen waren denen nach normalen Dosen ähnlich (siehe Abschnitt 4.8). Die typischen Symptome einer Überdosierung mit Azithromycin sind gastrointestinale Symptome, d. h. Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerz und Übelkeit.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sind eine allgemeine symptomatische Behandlung und eine Unterstützung der Vitalfunktionen indiziert.

Zur Wirkung einer Dialyse auf die Elimination von Azithromycin liegen keine Daten vor. Aufgrund des Eliminationsmechanismus von Azithromycin ist es jedoch unwahrscheinlich, dass eine Dialyse zu einer signifikanten Ausscheidung des Wirkstoffs führt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Makrolide
ATC-Code: J01FA10

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Azithromycin beruht auf der Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des Ribosoms und Hemmung der Translokation der Peptide.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen vom Quotienten aus AUC (Area Under the Curve, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Azithromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

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

einer Resistenz führende Methylasen werden durch *erm(erythromycin ribosome methylation)*-Gene kodiert. Die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen wird auch durch Mutationen in der 23S-rRNS-Zielstruktur oder durch Mutationen in den ribosomalen Proteinen der großen Untereinheit verringert.

- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

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

Aufgrund der geringen Permeabilität der äußeren Membran sind die meisten Gram-negativen Spezies von Natur aus resistent gegen Makrolide.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung anhand der Bestimmung der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) für Azithromycin festgelegt und sind hier aufgeführt:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prävalenz der erworbenen Resistenz

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erstrebenswert. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation der Nutzen des Wirkstoffs zumindest bei einigen Infektionsarten infrage gestellt ist, sollte bei Bedarf eine Beratung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin anzustreben.

Tabelle 4: Prävalenz der erworbenen Resistenz

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Von Natur aus resistente Organismen
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Escherichia coli</i>

<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides</i> spp.

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

+ Bei Penicillin-empfindlichen *Streptococcus pneumoniae*-Stämmen ist die Wahrscheinlichkeit einer Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin höher als bei Penicillin-resistenten *Streptococcus pneumoniae*-Stämmen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Bei hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie, die eine tägliche 1-stündige intravenöse Infusion von 500 mg Azithromycin in einer Konzentration von 2 mg/ml über 2 bis 5 Tage erhielten, betrug die mittlere $C_{\max} \pm \text{S.D.}$ $3,63 \pm 1,60 \mu\text{g/ml}$, die mittlere C_{trough} (C_{24}) nach Beginn der letzten Infusionsdosis $0,2 \mu\text{g/ml}$ und die mittlere AUC_{0-24} $9,6 \pm 4,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Bei Probanden, die eine 3-stündige intravenöse Infusion mit 500 mg Azithromycin in einer Konzentration von 1 mg/ml erhielten, betrugen die mittleren $C_{\max}$ -, C_{trough} - (C_{24}) bzw. AUC_{0-24} -Werte $1,14 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$, $0,18 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$ bzw. $8,03 \pm 0,86 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Der Vergleich der pharmakokinetischen Plasmaparameter nach der ersten und fünften täglichen intravenösen Dosis von 500 mg Azithromycin bei gesunden Probanden zeigte nahezu keine Veränderungen in der $C_{\max}$. Jedoch stieg die AUC_{0-24} um 40–61 % an, was einem 2,2- bis 3-fachen Anstieg der C_{trough} (C_{24})-Konzentrationen entspricht.

Verteilung

Azithromycin wird schnell und weitreichend aus dem Plasma in das extravaskuläre Kompartiment verteilt, einschließlich Geweben wie Mandeln, Lunge und gynäkologische Gewebe, sowie in das intrazelluläre Kompartiment, insbesondere in polymorphkernige Leukozyten, Makrophagen und Monozyten. Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass in bestimmten Geweben deutlich höhere Azithromycin-Konzentrationen erreicht werden (bis zum 50-Fachen der im Plasma beobachteten maximalen Konzentration). Dies deutet auf eine umfangreiche Bindung an diese Gewebe mit einem Verteilungsvolumen im *Steady State* im Bereich von 23 bis 31 l/kg hin. Die Umverteilungsphase vom intrazellulären in das extrazelluläre Kompartiment und ins Plasma kann nach Behandlungsende zu länger anhaltenden niedrigen Konzentrationen führen.

Die Plasmaproteinbindung von Azithromycin, vorwiegend an saures Alpha-1-Glykoprotein, ist niedrig, und nimmt mit steigender Konzentration des Antibiotikums ab: 50 %, 23 % bzw. 7 % Proteinbindung bei Konzentrationen von 0,05, 0,1 bzw. 1 mg/l.

Biotransformation

Azithromycin wird in der Leber nur in geringem Maße metabolisiert. Der wichtigste Weg der Biotransformation ist die N-Demethylierung des Aminosuckers Desosamin. Andere Stoffwechselwege sind u. a. O-Demethylierung, Hydrolyse der Cladinose (Spaltung des Cladinose-Konjugats) und Hydroxylierung des Desosamin-Zuckers und des Makrolidrings.

Es gibt keine Hinweise für eine klinisch relevante Induktion oder Inhibition von Cytochrom CYP 3A4 in der Leber durch die Bildung eines Cytochrom-Metabolit-Komplexes. Auch ein durch diesen Stoffwechselweg selbst induzierter Metabolismus von Azithromycin wurde nicht nachgewiesen.

Elimination

Azithromycin wird hauptsächlich unverändert über (aktive) biliäre Exkretion ausgeschieden sowie in Form von Metaboliten, die keine antibakterielle Wirkung aufweisen. Die Ausscheidung über den Urin stellt mit weniger als 6 % einer oral eingenommenen Dosis und ungefähr 20 % des in den systemischen Kreislauf gelangenden Wirkstoffs einen untergeordneten Ausscheidungsweg dar. Mehr als 50 % der Ausscheidung über den Stuhl und 12 % der Ausscheidung über den Urin erfolgen in unveränderter Form des Wirkstoffs.

Nach Gabe einer Einzeldosis von 500 mg Azithromycin wurde eine Plasma-Clearance von 630 ml/min mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von etwa 68 Stunden geschätzt. Die renale Clearance liegt im Allgemeinen im Bereich zwischen 100 und 189 ml/min und ist somit deutlich niedriger als die Plasma-Clearance, was aufgrund der relativ geringen Beteiligung der Nieren an der Elimination zu erwarten ist.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach oraler Gabe einer Darreichungsform mit sofortiger Freisetzung lag die Dosisproportionalität für die AUC_{0-24} und C_{max} im Bereich von 250 mg bis 1 000 mg.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Azithromycin wurde bei 43 Erwachsenen (im Alter von 21 bis 85 Jahren) nach oraler Gabe einer Einzeldosis mit 1,0 g Azithromycin (4 x 250 mg Kapseln) an Probanden mit einer GFR > 80 ml/min (n = 12), einer GFR zwischen 10 und 80 ml/min (n = 12) und mit einer GFR < 10 ml/min (n = 19) untersucht.

Bei Probanden mit einer GFR zwischen 10 und 80 ml/min wurde die Pharmakokinetik von Azithromycin nicht beeinflusst (Anstieg der mittleren C_{max} - bzw. AUC_{0-120} -Werte um 5,1 % bzw. 4,2 %, im Vergleich zu Probanden mit einer GFR > 80 ml/min). Bei Probanden mit einer GFR < 10 ml/min stiegen die mittleren C_{max} - bzw. AUC_{0-120} -Werte um 61 % bzw. 35 % im Vergleich zu Probanden mit einer GFR > 80 ml/min an.

Es liegen keine Daten zu dialysepflichtigen Patienten vor. Aufgrund des Eliminationsmechanismus von Azithromycin ist es jedoch unwahrscheinlich, dass eine Dialyse zu einer signifikanten Ausscheidung des Wirkstoffs führt.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Azithromycin wurde bei 22 Erwachsenen nach oraler Gabe einer Einzeldosis mit 500 mg Azithromycin (2 x 250 mg Kapseln) an Probanden mit normaler Leberfunktion (n = 6), mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A, n = 10) und mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B, n = 6) untersucht. Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion war die Pharmakokinetik von Azithromycin bei Probanden mit Child-Pugh-Klasse A bzw. B 3 % bzw. 19 % niedriger bezüglich der AUC_{0-inf} und 34 % bzw. 72 % höher bezüglich der C_{max} .

Ältere Patienten

Bei älteren Probanden (> 65 Jahre), die 500 mg Azithromycin (2 x 250 mg Kapseln) an Tag 1, gefolgt von 250 mg an Tag 2 bis 5 in nüchternem Zustand erhielten, betrug die AUC_{0-24} an den Tagen 1 und 5 jeweils 3,0 bzw. 2,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Im Vergleich zu jüngeren Probanden (< 40 Jahre) wurde an Tag 5 ein Anstieg der AUC_{0-24} um 29 %, der C_{max} um 8 % und der T_{max} um 37,5 % beobachtet. Da diese Differenzen nicht als klinisch signifikant betrachtet werden, ist bei älteren Teilnehmern mit normaler Nieren- und Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine Nebenwirkungen erkennen, die für den Menschen eindeutig relevant sind und nicht bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation berücksichtigt wurden.

Phospholipidose (intrazelluläre Phospholipidansammlung) wurde jedoch in verschiedenen Geweben bei Mäusen, Ratten und Hunden nach mehreren Azithromycin-Dosen festgestellt. In ähnlichem Ausmaß wurde Phospholipidose im Gewebe von neugeborenen Ratten und Hunden beobachtet. Es wurde gezeigt, dass die Wirkung nach Absetzen der Azithromycin-Therapie reversibel war. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist im Allgemeinen nicht bekannt.

In tierexperimentellen Studien zur Untersuchung einer möglichen Embryotoxizität bei für das Muttertier bis zu mäßig toxischen Dosen (dem 2- bis 3-Fachen der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Dosis von 500 mg basierend auf der Körperoberfläche) wurden bei Mäusen und Ratten keine teratogenen Effekte beobachtet. Es wurde gezeigt, dass Azithromycin die Plazentaschranke passiert. Bei Ratten führten Azithromycin-Dosen von 100 und 200 mg/kg Körpergewicht/Tag (das 2- bis 3-Fache der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Dosis von 500 mg basierend auf der Körperoberfläche) zu einer leichten Verzögerung der fetalen Ossifikation und der mütterlichen Körpergewichtszunahme. In Peri- und Postnatalstudien wurden bei Ratten nach Azithromycin-Dosen von 200 mg/kg/Tag (das 3-Fache der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Dosis von 500 mg basierend auf der Körperoberfläche) leichte Verzögerungen beobachtet.

PACKUNGSBEILAGE

Formulierungen für die intravenöse Anwendung (500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)

1. Was ist <Produktname> und wofür wird es angewendet?

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

<Produktname> enthält den Wirkstoff Azithromycin. Azithromycin ist ein Antibiotikum, das zu einer Gruppe von Antibiotika gehört, die als Makrolide bezeichnet werden. Makrolid-Antibiotika hemmen, die das Wachstum von Bakterien die für den Wirkstoff empfindlich sind.

<Produktname> wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der folgenden Infektionen:

- Lungenentzündung (ambulant, d. h. nicht in einem Krankenhaus erworbene Pneumonie)
- Bakterielle Infektion der Gebärmutter, der Eileiter und der Eierstöcke (Beckenentzündung), immer in Kombination mit einem anderen Antibiotikum oder mehreren anderen Antibiotika, das/die von Ihrem Arzt oder Apotheker ausgewählt wird/werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von <Produktname> beachten?

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

<Produktname> darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Azithromycin, Erythromycin, andere Makrolid- oder Ketolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie <Produktname> anwenden, wenn Sie an einer der folgenden Erkrankungen leiden oder in der Vergangenheit litten:

- Herzprobleme (z. B. Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz) oder niedrige Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut: Diese Erkrankungen können zu schwerwiegenden Nebenwirkungen von Azithromycin auf das Herz beitragen.
- Leberprobleme: Möglicherweise muss Ihr Arzt Ihre Leberfunktion überwachen oder die Behandlung abbrechen.
- schwerer Durchfall nach der Anwendung anderer Antibiotika
- lokalisierte Muskelschwäche (Myasthenia gravis), da sich die Symptome dieser Erkrankung während der Behandlung verschlechtern können
- oder wenn Sie Mutterkornalkaloide wie Ergotamin (zur Behandlung von Migräne) anwenden, da diese Arzneimittel nicht zusammen mit <Produktname> angewendet werden sollten

Brechen Sie die Anwendung dieses Arzneimittels ab und kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt (siehe auch „Schwerwiegende Nebenwirkungen“ in Abschnitt 4):

- wenn Sie das Auftreten einer allergischen Reaktion bemerken (z. B. Schwierigkeiten beim Atmen, Schwellung von Gesicht oder Rachen, Ausschlag, Blasenbildung).
- wenn Sie eines der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome im Zusammenhang mit schwerwiegenden Hautreaktionen wie dem Stevens-Johnson-Syndrom, der toxischen epidermalen Nekrolyse, der Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) oder dem akut generalisierenden pustulösen Exanthem (AGEP) bemerken, die in Zusammenhang mit der Anwendung von Azithromycin berichtet wurden.
- wenn Sie während der Anwendung von <Produktname> einen ungewöhnlichen Herzschlag oder Herzklopfen bemerken, Ihnen schwindelig wird oder Sie ohnmächtig werden.
- wenn Sie Anzeichen von Leberproblemen entwickeln (z.B. dunklen Urin, Appetitlosigkeit oder Gelbfärbung der Haut oder des weißen Teils der Augen).
- wenn Sie während oder nach der Behandlung schweren Durchfall bekommen. Nehmen Sie keine Arzneimittel gegen den Durchfall ein, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn der Durchfall weiter anhält oder innerhalb der ersten Wochen nach der Behandlung erneut auftritt.

Superinfektion

Möglicherweise überwacht Sie Ihr Arzt auf Anzeichen zusätzlicher Infektionen durch Bakterien oder Pilze, die nicht mit <Produktname> behandelt werden können (Superinfektion).

Sexuell übertragbare Infektionen

Gegebenenfalls untersucht Sie Ihr Arzt, um eine mögliche Infektion mit Syphilis auszuschließen, eine sexuell übertragbare Krankheit, die anderenfalls unerkannt fortschreiten und somit verzögert diagnostiziert werden könnte. Darüber hinaus wird Ihr Arzt bei jeder sexuell übertragbaren bakteriellen Infektion Nachkontrollen im Labor veranlassen, um den Erfolg der Therapie zu überwachen.

Kinder und Jugendliche

Das Arzneimittel darf bei Kindern unter 12 Jahren und Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren) nicht angewendet werden, da die Wirksamkeit und Sicherheit nicht erwiesen sind.

Anwendung von <Produktname> zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Die Anwendung von <Produktname> zusammen mit anderen Arzneimitteln kann Nebenwirkungen auslösen. Daher ist es besonders wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, ob Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Atorvastatin und andere Arzneimittel aus der Gruppe der Statine (zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut und Vorbeugung von Herzerkrankungen, einschließlich Herzinfarkt und Schlaganfall)
- Ciclosporin (zur Verhinderung der Abstoßung von transplantierten Organen durch den Körper)
- Colchicin (zur Behandlung von Gicht und familiärem Mittelmeerfieber)
- Dabigatran (zur Verhinderung der Bildung und Behandlung von Blutgerinnseln [Antikoagulans])
- Digoxin (zur Behandlung von Herzerkrankungen)
- Warfarin oder ähnliche Arzneimittel zur Verdünnung des Blutes (Antikoagulanzen)
- Arzneimittel, die dazu führen können, dass das Herz länger als gewöhnlich braucht, um sich zusammenziehen und wieder zu entspannen (QT-Verlängerung), wie beispielsweise:
 - Chinidin, Procainamid, Dofetilid, Amiodaron und Sotalol (zur Behandlung von unregelmäßigem Herzschlag, einschließlich eines zu schnellen oder zu langsamen Herzschlags – Herzrhythmusstörungen)
 - Pimozid (zur Behandlung von psychischen Erkrankungen)
 - Citalopram (zur Behandlung von Depression)
 - Moxifloxacin und Levofloxacin (Antibiotika)
 - Cisaprid (zur Behandlung von Magen-Darm-Beschwerden)
 - Hydroxychloroquin oder Chloroquin (zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, einschließlich rheumatoider Arthritis, oder zur Behandlung oder Vorbeugung von Malaria)

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor dem Erhalt dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Ihr Arzt wird prüfen, ob der Nutzen die möglichen Risiken überwiegt, und erst im Anschluss entscheiden, ob Sie dieses Arzneimittel in der Schwangerschaft anwenden sollten.

Stillzeit

<Produktname> geht in die Muttermilch über. Ihr Arzt wird daher entscheiden, ob Sie das Stillen unterbrechen oder die Behandlung mit <Produktname> vermeiden sollten, wobei sowohl der Nutzen des Stillens für Ihr Kind als auch der Nutzen der Therapie für Sie berücksichtigt wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

<Produktname> hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Anwendung von <Produktname> wurde über Schwindelgefühl, Benommenheit und Krampfanfälle sowie bei manchen Personen über Probleme mit dem Seh- und Hörvermögen berichtet. Diese möglichen Nebenwirkungen können Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

<<Produktname> enthält {Bezeichnung <des> <der> sonstigen Bestandteil(s)(e)}>

[Zu allen sonstigen Bestandteilen, die z. B. bei Patienten mit bestimmten Stoffwechselstörungen (z. B. Phenylketonurie, Fructoseintoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption, Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz) unerwünschte Wirkungen oder Allergien hervorrufen könnten, sollte in diesem Abschnitt gemäß QRD Template ein Warnhinweis hinzugefügt werden. Jeder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) muss alle relevanten sonstigen Bestandteile und (den) entsprechende(n) Warnhinweis(e) für seine Formulierung(en) angeben.]

3. Wie ist <Produktname> einzunehmen?

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Dieses Arzneimittel wird einmal täglich angewendet. Es wird von einer medizinischen Fachkraft über eine Dauer von 3 Stunden oder 1 Stunde als Infusion in eine Vene verabreicht. Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Die empfohlenen Dosierungsschemata für erwachsene Patienten sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Infektion	Behandlungsschema
Lungenentzündung (ambulant, d. h. nicht in einem Krankenhaus erworbene Pneumonie)	500 mg einmal täglich für mindestens 2 Tage, gefolgt von einer oralen Dosis von 500 mg einmal täglich für den Abschluss eine Behandlung von 7 bis 10 Tagen
Bakterielle Infektion der Gebärmutter, der Eileiter und der Eierstöcke (Beckenentzündung). <Produktname> sollte in Kombination mit einem anderen Antibiotikum, das Ihr Arzt oder Apotheker auswählt, angewendet werden.	500 mg einmal täglich für 1 bis 2 Tage, gefolgt von einer oralen Dosis von 250 mg einmal täglich für den Abschluss einer 7-tägigen Behandlung*

Art der Anwendung

[Informationen zur Art der Anwendung einschließlich EDQM-Standardbegriff sollten hier gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation {Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel} angegeben werden.]

Wenn Sie eine größere Menge von<Produktname> erhalten haben, als Sie sollten

Ihr Arzt wird entscheiden, wie Sie zu behandeln sind, einschließlich einer möglichen Beendigung der Behandlung und der Überwachung auf Anzeichen von Nebenwirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen, die auftreten, wenn Sie eine größere Menge <Produktname> erhalten haben, als Sie sollten, sind Erbrechen, Durchfall, Magenschmerzen und Übelkeit.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[Diesen Abschnitt bitte wie folgt formulieren:]

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Brechen Sie die Anwendung von <Produktname> ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

- plötzliche keuchende Atmung, Atembeschwerden, Schwellung von Augenlidern, Gesicht oder Lippen, Ausschlag oder Juckreiz, insbesondere am ganzen Körper (anaphylaktische Reaktion, Häufigkeit nicht bekannt).
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag (*Herzrhythmusstörungen* oder *Torsade-de-Pointes-Tachykardie*, Häufigkeit nicht bekannt).
- dunkler Urin, Appetitlosigkeit oder Gelbfärbung der Haut oder des weißen Teils der Augen. Dies sind Anzeichen für eine Leberfunktionsstörung (*Leberversagen* oder *Lebernekrose* [Häufigkeit nicht bekannt], *Hepatitis* [gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen]).
- schwerer Durchfall mit Bauchkrämpfen, Blut im Stuhl und/oder Fieber können auf eine Infektion des Dickdarms hindeuten (*Antibiotika-assoziierte Kolitis*, Häufigkeit nicht bekannt). Nehmen Sie keine Medikamente gegen Durchfall ein, welche die Darmtätigkeit hemmen (*Peristaltik-hemmende Arzneimittel*).
- rötliche, nicht erhabene, zielscheibenartige oder kreisrunde Flecken am Rumpf, häufig mit in der Mitte gelegenen Blasen, Abschälungen der Haut, Geschwüren in Mund, Rachen und Nase sowie an Genitalien und Augen. Diesen schwerwiegenden Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome vorausgehen (*Stevens-Johnson-Syndrom* oder *toxische epidermale Nekrolyse*, Häufigkeit nicht bekannt).
- großflächiger Ausschlag, hohe Körpertemperatur und vergrößerte Lymphknoten (*DRESS-Syndrom* oder *Arzneimittelüberempfindlichkeitssyndrom*, selten [kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen]).
- großflächiger, roter, schuppiger Ausschlag mit Beulen unter der Haut und Bläschenbildung, begleitet von Fieber. Die Symptome treten in der Regel zu Beginn der Behandlung auf (*akut generalisierendes pustulöses Exanthem*, selten [kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen]).

Weitere Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Durchfall
- Bauchbeschwerden

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Erbrechen, Magenschmerzen, Übelkeit
- Veränderungen von Bluttestergebnissen (*Lymphozytenzahl erniedrigt, Eosinophilenzahl erhöht, Basophilenzahl erhöht, Monozytenzahl erhöht, Neutrophilenzahl erhöht, Bikarbonat im Blut erniedrigt*)
- Schmerzen an der Injektionsstelle
- Entzündung an der Injektionsstelle

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Soor (*Candidose*) – eine Pilzinfektion des Mundes und der Vagina, andere Pilzinfektionen
- Lungenentzündung, bakterielle Infektion des Rachens, Entzündung des Magen-Darm-Trakts, Atemwegserkrankung, Entzündung der Nasenschleimhaut, Vaginalinfektion
- Veränderungen der Anzahl weißer Blutkörperchen (*Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie*)
- Erhöhung der Anzahl von Blutplättchen (*Thrombozytenzahl erhöht*)
- Verringerung des Anteils aller Blutzellen am gesamten Blutvolumen (*Hämatokrit erniedrigt*)
- allergische Reaktionen, Schwellung von Händen, Füßen und Gesicht (*Angioödem*)
- Appetitlosigkeit
- Nervosität, Schlafstörungen (*Schlaflosigkeit*)
- Schwindelgefühl, Schläfrigkeit (*Somnolenz*), Veränderung des Geschmackssinns (*Dysgeusie*), Kribbeln oder Taubheitsgefühl (*Parästhesie*)
- beeinträchtigtes Sehen
- Ohrenerkrankung
- Gefühl des Drehens (*Vertigo*)
- Herzklopfen (*Palpitationen*)
- Hitzewallung
- plötzliche keuchende Atmung, Nasenbluten
- Verstopfung, Blähungen, Verdauungsstörung (*Dyspepsie*), Entzündung der Magenschleimhaut (*Gastritis*), Schluckbeschwerden (*Dysphagie*), geschwollener Bauch, trockener Mund, Aufstoßen (*Eruktion*), wunde Stellen im Mund, erhöhte Speichelproduktion
- Ausschlag, Juckreiz, Nesselausschlag (*Urtikaria*), Dermatitis, trockene Haut, ungewöhnlich verstärktes Schwitzen (*Hyperhidrose*)
- Gelenkschwellung und Gelenkschmerzen (*Osteoarthritis*), Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen
- Schmerzen beim Wasserlassen (*Dysurie*), Nierenschmerzen
- unregelmäßig auftretende Menstruationsblutung (*Metrorrhagie*), Hodenerkrankung
- Schwellung durch Flüssigkeitsansammlung, insbesondere von Gesicht, Knöcheln und Füßen (*Ödem, Gesichtsödem, peripheres Ödem*)
- Schwäche, Müdigkeit, allgemeines Unwohlsein, Fieber
- Brustkorbschmerzen, Schmerzen
- auffällige Laborwerte (z. B. Blut- oder Lebertests)
- Komplikation nach einem Eingriff

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Zustand der Unruhe
- Leberprobleme, Gelbfärbung der Haut oder der Augen
- erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht

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

- verringerte Anzahl roter Blutkörperchen aufgrund eines verstärkten Zellabbaus, was zu Müdigkeit und blasser Haut führen kann (*hämolytische Anämie*)
- Abnahme der Anzahl von Blutplättchen, was zu Blutungen und Blutergüssen führen kann (*Thrombozytopenie*)
- Gefühl der Aggression, Angstgefühle und Besorgnis (*Angst*), akuter Verwirrtheitszustand (*Delirium*)
- Halluzinationen
- Ohnmachtsanfall (*Synkope*)
- Anfälle (*Krampfanfälle*)
- herabgesetztes Berührungs-, Schmerz- und Temperaturempfinden (*Hypästhesie*)
- Gefühl der Hyperaktivität
- Veränderung des Geruchssinns (*Anosmie, Parosmie*)
- vollständiger Verlust des Geschmackssinns (*Ageusie*)
- Muskelschwäche (*Myasthenia gravis*)

- ungewöhnliche Herzaktivität (*QT-Verlängerung*) im Elektrokardiogramm (EKG)
- Taubheit, vermindertes Hörvermögen oder Ohrensausen (*Tinnitus*)
- niedriger Blutdruck
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, was zu starken Bauch- und Rückenschmerzen führen kann (*Pankreatitis*)
- Veränderung der Farbe der Zunge
- Gelenkschmerzen (*Arthralgie*)
- Nierenentzündung (*interstitielle Nephritis*) und Nierenversagen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.