



**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Zithromax® i.v.  
Wirkstoff: Azithromycin

**2. Verschreibungsstatus/  
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig.

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in den Indikationen „im ambulanten Bereich erworbene Pneumonie inklusive Legionellose“ sowie „Unkomplizierte ascendierende Adnexitis“ in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Der pharmazeutische Unternehmer hat deshalb für dieses Arzneimittel der zuständigen Bundesoberbehörde einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.

**3. Zusammensetzung des Arzneimittels**

**3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**

Azolid-Antibiotikum

Azithromycin ist ein Antibiotikum einer chemisch als Azalide definierten Antibiotikaklasse, das durch Einfügung eines Stickstoffatoms in den Laktone-Ring von Erythromycin A erhalten wird. Die chemische Bezeichnung lautet 9-Deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A; das Molekulargewicht beträgt 749.

**3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile**

Eine Durchstechflasche enthält 500 mg Azithromycin-Pulver (als Dihydrat) entsprechend 100 mg/ml nach Rekonstitution eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung. Die herzustellende Infusionslösung soll eine Endkonzentration von 1 mg Azithromycin pro ml aufweisen.

**3.3 Sonstige Bestandteile**

Citronensäure, Natriumhydroxid

**4. Anwendungsgebiete**

Azithromycin i.v. ist bei Patienten, die eine initiale intravenöse Therapie benötigen, zur Behandlung folgender Infektionen, die durch Azithromycin-empfindliche Erreger hervorgerufen sind, indiziert:

- Im ambulanten Bereich erworbene Pneumonie inklusive Legionellose
- Unkomplizierte ascendierende Adnexitis

Hinweis:

Bei schweren/intensivpflichtigen Pneumonien und/oder bestehenden Risikofaktoren ist eine Kombinationstherapie (z. B. mit einem Betalaktam-Antibiotikum) erforderlich. Eine Azithromycin-Monotherapie ist bei komplizierten Infektionen, insbesondere bei Infektionen, bei denen Azithromycin-resistente Erreger nicht auszuschließen sind, nicht indiziert.

**5. Gegenanzeigen**

Zithromax i.v. darf nicht an Patienten mit nachgewiesener Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Azithromycin oder gegen Makrolid-Antibiotika wie z. B. Erythromycin verabreicht werden.

Bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen soll Azithromycin i.v. nicht verabreicht werden, da Azithromycin hauptsächlich hepato-biliär eliminiert wird.

Schwangerschaft:

Es liegen keine Erfahrungen mit einer intravenösen Anwendung von Azithromycin an Schwangeren vor. Es liegen ebenfalls keine reproduktionstoxikologischen Studien mit einer intravenösen Applikation vor (siehe 13.2). In der Schwangerschaft darf Zithromax i.v. daher nur bei vitaler Indikation verabreicht werden, da eine abschließende Beurteilung der Sicherheit dieser Therapie zur Zeit noch nicht möglich ist.

Stillzeit:

Azithromycin geht in die Muttermilch über. In der Stillzeit darf Zithromax i.v. daher nur bei vitaler Indikation verabreicht werden, da eine abschließende Beurteilung der Sicherheit dieser Therapie zur Zeit noch nicht möglich ist. Beim gestillten Säugling kann es zu einer Sensibilisierung sowie zu einer Irritation der Darmflora und einer Sprosspilzbesiedelung kommen. Daher wird empfohlen, während der Behandlung und vier Tage nach Abschluss der Behandlung die Milch abzupumpen und zu verwerfen. Danach kann das Stillen wieder aufgenommen werden.

Wegen einer bestehenden Kreuzresistenz mit Erythromycin-resistenten grampositiven Stämmen und den meisten Stämmen Methicillin-resistenter Staphylokokken sollte Azithromycin i.v. in diesen Fällen nicht verabreicht werden.

Über die Unbedenklichkeit der üblichen intravenösen Dosierung von Azithromycin bei Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 40 ml/min) liegen keine Informationen vor. Gesichert ist bisher nur, dass bei geringgradiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≥ 40 ml/min) keine Dosisreduktion erforderlich ist.

**6. Nebenwirkungen**

Die genannten Häufigkeiten entsprechen folgenden Inzidenzen: Sehr häufig (≥ 10 %), häufig (≥ 1 % bis < 10 %), gelegentlich (≥ 0,1 % bis < 1 %), selten (≥ 0,01 % bis < 0,1 %) und sehr selten (< 0,01 %).

Bei intravenöser Verabreichung und oraler Folgegabe von Azithromycin zur Behandlung von im ambulanten Bereich erworbener Pneumonie waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Durchfall/dünner Stuhl, Übelkeit, Bauchschmerzen und Erbrechen. Lokale Entzündungen und Schmerzen an der Infusionsstelle wurden bei intravenöser Anwendung von Azithromycin berichtet.

Bei intravenöser Verabreichung und oraler Folgegabe von Azithromycin zur Behandlung von unkomplizierter ascendierender Adnexitis waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Ausschlag, Juckreiz und Vaginitis. In den durchgeführten Studien wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Azithromycin und Metronidazol verhältnismäßig häufiger über Nebenwirkungen wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Reaktionen an der In-

fusionsstelle, Stomatitis, Schwindel und Atemnot berichtet.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet, ohne dass im Einzelfall ein Kausalzusammenhang anzunehmen ist:

Magen-Darm-Trakt:

Häufig können Störungen in Form von Diarrhöen (selten mit Dehydratation), Dyspepsie, abdominalen Beschwerden (Schmerzen, Krämpfe), Übelkeit und Erbrechen, gelegentlich weiche Stühle, Obstipation, Anorexie, Flatulenz auftreten. Bei schweren und anhaltenden Diarrhöen ist an eine unter Umständen lebensbedrohliche pseudomembranöse Kolitis (selten) zu denken. In derartigen Fällen ist Zithromax i.v. sofort abzusetzen, und eine geeignete Therapie (z. B. mit Vancomycin 4 x 250 mg/die oral) ist einzuleiten. Der Einsatz peristaltikhemmender Mittel sollte unterbleiben. In seltenen Fällen wurde eine Verfärbung der Zunge beobachtet. Selten wurden Fälle von Pankreatitis berichtet.

Leber und Gallenwege:

Ein reversibler Anstieg von Leberenzymen (Transaminasen, alkalische Phosphatase) sowie des Bilirubins im Serum ist häufig (1,2 %) beobachtet worden. Fälle von Leberfunktionsstörungen wurden berichtet, selten inklusive Hepatitis, cholestatischem Ikterus, Leberzellnekrose und Leberversagen, selten mit letalem Verlauf.

Nieren:

Interstitielle Nephritis und akutes Nierenversagen wurden selten berichtet.

Herz:

Hypotonie, Palpitationen und Arrhythmien, inklusive der von Makroliden bekannten ventrikulären Tachykardien, sind selten berichtet worden. Selten wurden QT-Verlängerung und Torsade de pointes berichtet (siehe auch 8. Warnhinweise).

Blut und Blutkörperchen:

Gelegentlich wurden Blutbildveränderungen (Neutropenie, Thrombozytopenie) festgestellt.

Sinnesorgane:

Unter Therapie mit Makrolid-Antibiotika wurden selten Hörstörungen berichtet. Bei einigen Patienten, die Azithromycin erhielten, wurde ebenfalls über Hörstörungen einschließlich Hörverlust, Taubheit und/oder Tinnitus berichtet. Viele dieser Berichte standen im Zusammenhang mit Langzeitanwendungen hoher Dosen von Azithromycin im Rahmen klinischer Studien. In der Regel waren diese Erscheinungen in den Fällen, in denen Informationen über den Verlauf verfügbar waren, reversibel.

Gelegentlich wurde über Geruchs- und/oder Geschmacksstörungen berichtet.

Zentrales und peripheres Nervensystem:

Benommenheit/Schwindel, Synkopen, Konvulsionen, wie sie von Makroliden bekannt sind, wurden selten, Kopfschmerzen und Schläfrigkeit gelegentlich berichtet. Fälle von aggressivem Verhalten, Nervosität, Agitiertheit, Überaktivität und Ängstlichkeit wurden selten gemeldet.

Fälle von Asthenie, Unwohlsein, Müdigkeit und Parästhesie wurden selten gemeldet.

Haut:

In seltenen Fällen sind schwere Hautreaktionen, inklusive Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische, epidermale Nekrolyse aufgetreten. Lokale Schmerzen und Entzündungen an der Infusionsstelle wurden häufig berichtet.

Überempfindlichkeitserscheinungen:

Unter der Behandlung mit Azithromycin sind Überempfindlichkeitserscheinungen (wie Lichtempfindlichkeit, Arthralgien und Urtikaria) selten. Gelegentlich wurden Haut- und Schleimhautreaktionen wie Rötungen mit und ohne Juckreiz und Ödeme gemeldet. Wie bei Erythromycin und anderen Makroliden wurden auch unter einer Azithromycin-Behandlung in seltenen Fällen schwere allergische Reaktionen, inklusive reversibler örtlicher Schwellungen der Haut, der Schleimhäute oder der Gelenke (Angioödem) und akuter allergischer Allgemeinreaktionen (Anaphylaxien, in einigen Fällen mit fatalem Ausgang), berichtet. In einigen Fällen traten die Symptome wieder auf und erforderten eine längere Beobachtungs- und Therapiedauer.

Im Falle einer extrem seltenen, aber möglicherweise lebensbedrohlichen Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. anaphylaktischer Schock) muss die Behandlung mit Azithromycin i.v. sofort abgebrochen werden, und es müssen alle erforderlichen Notfallmaßnahmen (zur Behandlung eines anaphylaktischen Schocks) durch einen Arzt oder Notarzt durchgeführt werden.

Sonstige:

Wie bei vielen anderen Antibiotika ist eine Überwucherung durch unempfindliche Organismen inklusive Pilzen (selten Vaginitis, gelegentlich Candidosen) möglich. Deshalb ist auf solche Zeichen zu achten und gegebenenfalls eine geeignete Therapie einzuleiten.

In präklinischen Studien mit sehr hohen Dosierungen kam es zu reversiblen Phospholipidosen. Es ergaben sich keinerlei Hinweise, dass dies Auswirkungen auf den üblichen Gebrauch beim Menschen haben könnte.

**7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**

Azithromycin/Mutterkornalkaloide:

Obwohl bisher keine entsprechenden Beobachtungen gemacht wurden, kann bei gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin i.v. mit Dihydroergotamin oder nichthydrierten Mutterkornalkaloiden eine gefäßverengende Wirkung mit Durchblutungsstörungen besonders an Fingern und Zehen nicht ausgeschlossen werden. Sicherheitshalber sollte deshalb auf eine konkomitante Gabe verzichtet werden.

Azithromycin/Theophyllin:

Weder pharmakokinetische noch klinische Untersuchungen mit Azithromycin ergaben einen Hinweis auf Interaktionen mit Theophyllin. Da zwischen Theophyllin und einigen Makroliden Wechselwirkungen beschrieben

wurden, sollte man auch bei gleichzeitiger Gabe von Azithromycin und Theophyllin-Derivaten auf typische Erscheinungen erhöhter Theophyllin-Spiegel achten.

Azithromycin/Antikoagulanzen:

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie ergab sich kein Hinweis auf eine Beeinflussung der gerinnungshemmenden Wirkung einer einmaligen 15-mg-Dosis von Warfarin durch die orale Gabe von Azithromycin. Es liegen jedoch Berichte über erhöhte Antikoagulation nach gleichzeitiger Anwendung von Azithromycin und oralen Antikoagulantien vom Coumarin-Typ vor. Obwohl ein Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen wurde, sollte die Häufigkeit der Thromboplastinzeit (INR)-Kontrollen erhöht werden.

Azithromycin/die QT-Zeit beeinflussende Arzneimittel:

Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die eine QT-Verlängerung auslösen können (z. B. Terfenadin, Antiarrhythmika der Klasse IA und III), bedürfen bei der Gabe von Azithromycin einer besonders sorgfältigen Überwachung.

Azithromycin/andere Antibiotika:

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

Azithromycin/Virustatika:

Zu Wechselwirkungen mit antiviral wirksamen Arzneimitteln liegen keine ausreichenden Daten vor, um Dosisanpassungen empfehlen zu können.

Azithromycin/Rifabutin:

Eine Neutropenie wurde bei Personen beobachtet, die gleichzeitig Azithromycin und Rifabutin erhalten hatten. Obwohl eine Neutropenie mit der Anwendung von Rifabutin in Zusammenhang gebracht wurde, konnte ein kausaler Zusammenhang mit der Kombinationsbehandlung nicht bewiesen werden.

**8. Warnhinweise**

Unter der Behandlung mit Makroliden wurden eine verzögerte Repolarisation des Herzens und eine QT-Verlängerung beobachtet, wodurch die Gefahr von Arrhythmien und Torsade de pointes bestehen kann. Eine ähnliche Wirkung kann aufgrund der Gruppeneigenschaften auch bei Azithromycin nicht völlig ausgeschlossen werden. Bei der i.v.-Gabe von Azithromycin bedürfen Patienten mit folgenden Erkrankungen aufgrund des Risikos einer QT-Verlängerung einer besonders sorgfältigen Überwachung: Störungen des Elektrolythaushaltes, insbes. Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie, verzögerte Repolarisation des Herzens sowie ventrikuläre Arrhythmien oder Bradykardien in der Anamnese (Puls < 50).

**9. Wichtigste Inkompatibilitäten**

Obwohl keine spezifischen Inkompatibilitäten bekannt sind, sollten außer den in Abschnitt 11 beschriebenen kompatiblen In-

fusionen keine anderen intravenös verabreichten Substanzen, Zusätze oder Medikationen zu Zithromax i.v. (Azithromycin-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) hinzugefügt oder gleichzeitig durch denselben Infusionsschlauch infundiert werden.

**10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben**

Erwachsene:

Im ambulanten Bereich erworbene Pneumonie:

Die empfohlene Dosis von Zithromax i.v. beträgt für Erwachsene 500 mg als einmal tägliche Infusion für mindestens zwei Tage. Die intravenöse Therapie sollte durch eine orale Folgetherapie mit einer einmal täglichen Gabe von 500 mg Azithromycin fortgeführt werden. Die gesamte Behandlungsdauer beträgt 7 bis 10 Tage.

Unkomplizierte ascendierende Adnexitis:

Die empfohlene Dosis von Zithromax i.v. beträgt für Erwachsene 500 mg als einmal tägliche Infusion für ein oder zwei Tage. Die intravenöse Therapie sollte durch eine orale Folgetherapie mit einer einmal täglichen Gabe von 250 mg Azithromycin fortgeführt werden. Die gesamte Behandlungsdauer beträgt 7 Tage.

Der Zeitpunkt des Wechsels von der intravenösen auf die orale Folgetherapie sollte in Abhängigkeit des klinischen Ansprechens und nach Ermessen des behandelnden Arztes erfolgen.

Ältere Patienten:

Ältere Patienten erhalten ebenfalls die unter „Erwachsene“ beschriebene Dosis.

Kinder:

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Azithromycin i.v. zur Behandlung von Infektionen bei Kindern ist nicht untersucht worden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist bis zu einer Kreatinin-Clearance von  $\geq 40$  ml/min keine Dosisanpassung erforderlich (siehe auch unter Abschnitt 5. „Gegenanzeigen“).

Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion: siehe unter 5. „Gegenanzeigen“.

**11. Art und Dauer der Anwendung**

Zithromax i.v. (Azithromycin-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) ist nach Auflösung und Verdünnung als intravenöse Infusion anzuwenden. Zithromax i.v. (Azithromycin-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) sollte nicht als Bolus-Injektion oder intramuskuläre Injektion verabreicht werden.

Die Konzentration der Azithromycin-Infusionslösung und die Infusionsgeschwindigkeit sollte 1 mg/ml über 3 Stunden betragen.

Die Lösung zur intravenösen Anwendung sollte folgendermaßen zubereitet werden:

**Auflösung des Pulvers:**

Der Inhalt einer Flasche mit 500 mg Azithromycin-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung wird durch Zugabe von 4,8 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst und geschüttelt, bis sich das gesamte Pulver gelöst hat. Es wird empfohlen, eine Standard-5-ml-Spritze zur Abmessung der genauen Menge



von 4,8 ml Wasser für Injektionszwecke zu verwenden. Die so zubereitete Lösung (Konzentrat) enthält 100 mg Azithromycin pro ml.

Parenterale Produkte sollten vor der Anwendung visuell auf Partikel geprüft werden. Rekonstituierte Lösungen, die Partikel enthalten, müssen verworfen werden.

Vor der Anwendung wird die Lösung wie unten beschrieben weiter verdünnt.

**Verdünnung und Anwendung der gebrauchsfertigen Infusionslösung:**

5 ml der 100-mg/ml-Azithromycin-Lösung werden in die geeignete Menge (500 ml) eines der nachfolgend aufgeführten Verdünnungsmittel überführt.

Verdünnungsmittel:

- 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung
- 0,45%ige Natriumchlorid-Lösung
- 5 % Glucose in Wasser
- Ringer-Laktat-Lösung
- 5 % Glucose in Ringer-Laktat-Lösung
- 5 % Glucose in 0,3%oiger Natriumchlorid-Lösung
- 5 % Glucose in 0,45%oiger Natriumchlorid-Lösung

Endkonzentration der Infusionslösung (mg/ml)	Menge Verdünnungsmittel (ml)
1,0 mg/ml	500 ml

Die Endkonzentration soll 1,0 mg/ml betragen.

Bei Verabreichung einer 500-mg-Dosis-Azithromycin sollte die Infusionsdauer von 180 Minuten nicht unterschritten werden.

**12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel**

Es existieren keine Daten zur Überdosierung.

**13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind**

**13.1 Pharmakologische Eigenschaften**

ATC-Code: J01FA10

Azithromycin hemmt die ribosomale Proteinsynthese von Bakterien durch Bindung an die 50s-Ribosomenuntereinheit und Verhinderung der Translokation von Peptiden.

Das antimikrobielle Wirkspektrum von Azithromycin umfasst die nachfolgend aufgeführten Erreger:

Empfindlich

Grampositive Aerobier:

- Staphylococcus aureus\**
- Streptococcus pyogenes\**
- Streptococcus pneumoniae\**
- Streptococcus viridans\**
- andere Streptokokken\*
- Corynebacterium diphtheriae*
- Listeria monocytogenes*

Gramnegative Aerobier:

- Acinetobacter species*
- Bordetella pertussis*

- Bordetella parapertussis*
- Haemophilus ducreyi*
- Haemophilus influenzae\**
- Haemophilus parainfluenzae\**
- Legionella pneumophila\**
- Moraxella catarrhalis\**
- Neisseria gonorrhoea\**
- Pasteurella species*
- Plesiomonas shigelloides*
- Shigella species*
- Vibrio cholera*
- Vibrio parahaemolyticus*
- Campylobacter species*
- Yersinia species*

Anaerobier:

- Bacteroides fragilis*
- Bacteroides species*
- Clostridium perfringens*
- Peptococcus species*
- Peptostreptococcus species*
- Fusobacterium necrophorum*
- Propionibacterium acnes*

Andere Mikroorganismen:

- Chlamydia pneumoniae\**
- Chlamydia trachomatis\**
- Mycoplasma hominis\**
- Mycoplasma pneumoniae\**
- Ureaplasma urealyticum\**

- Borrelia burgdorferi*
- Treponema pallidum*

- Toxoplasma gondii*
- Pneumocystis carinii*
- Mycobacterium avium complex\**

Intermediär

Grampositive Aerobier: NA

Gramnegative Aerobier:

- Aeromonas hydrophila*
- Enterobacter species*
- Escherichia coli*
- Klebsiella species*
- Salmonella enteritidis*
- Salmonella typhi*

Resistent

Grampositive Aerobier:

- Enterococcus faecalis*
- Enterococcus faecium*
- Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*

Gramnegative Aerobier:

- Morganella species*
- Proteus species*
- Pseudomonas aeruginosa*
- Serratia species*

\* Bei empfindlichen Isolaten wurde die klinische Wirksamkeit für die zugelassenen Indikationen gezeigt.

NA = Keine Organismen in dieser Kategorie

**13.2 Toxikologische Eigenschaften**

Chronische Toxizität:

Es wurden histopathologische Veränderungen gefunden, die als Phospholipidose bezeichnet werden. Hierbei handelt es sich um die intrazelluläre Aufnahme von Azithromycin in Gewebelysomen, die lichtmikroskopisch durch das Auftreten von zytoplasmatischen Vakuolen nachweisbar ist. Elektronenmikroskopisch stellen sich diese als vergrößerte Vakuolen dar, die ein lamellenartig angeordnetes Muster von Myelinkörpern

beinhalten. Die Phospholipidose wurde mit Ausnahme von Gehirn und Lunge in allen Geweben gefunden, die untersucht worden sind. Ihre Ausprägung war dosisabhängig, und sie war nach Absetzen von Azithromycin reversibel.

Bei Ratten blieb die Phospholipidose nach den Dosen 20 mg/kg KG/Tag (kontinuierliche Gabe) und 40 mg/kg KG/Tag (diskontinuierliche Gabe) über 6 Monate ohne Folgerscheinungen für die Organe.

Bei Hunden, der empfindlichen Spezies, war die Organtoxizität auf die Nieren (Glomerulonephrose), die Leber (fokale Nekrosen der Hepatozyten und Gallengänge) und die Gallenblase (Hyperplasie und fokale Nekrosen) beschränkt. Das sind die Gewebe, in denen nach 61 aufeinander folgenden Dosen von 100 mg/kg KG/Tag die höchsten Azithromycin-Konzentrationen erreicht worden sind (bis über 5000 µg/g Gewebe). Nach diskontinuierlicher Gabe (insgesamt 100 Dosen) mit der gleichen Dosis wurden keine pathologischen Veränderungen in diesen Geweben gefunden. Nach Behandlung mit Dosen über 20 mg/kg KG/Tag wurden beim Hund folgende reversible Veränderungen von Laborparametern festgestellt: Anstieg der Transaminasen, Abnahme der Parameter des roten Blutbildes (Erythrozytenzahl, Hämatokritwert, Hämoglobinkonzentration), Auftreten atypischer eosinophiler Granulozyten und vakuoliger Lymphozyten, Proteinurie.

Kanzerogenität:

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

Reproduktionstoxizität:

Es liegen keine reproduktionstoxikologischen Studien zu Azithromycin nach i.v.-Applikation vor. In Embryotoxizitätsstudien an Ratten wurden nach oraler Gabe von Azithromycin keine teratogenen Effekte beobachtet. Plasmaspiegel und -konzentrationen der hohen Dosisgruppe lagen im Bereich der beim Menschen ermittelten Werte nach i.v.-Applikation von 500 mg Azithromycin (humantherapeutischer Dosisbereich). Maternaltoxische Effekte sowie Wachstumsretardierung bei den Nachkommen traten bereits im subtherapeutischen Expositionsbereich auf.

Mutagenität:

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

**13.3 Pharmakokinetik**

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

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

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

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

In einer Mehrfachdosis-Studie mit 12 Probanden, die eine tägliche einstündige 500-mg-Azithromycin-Infusion (Konzentration 1 mg/ml) über 5 Tage erhielten, betrug die über 24 h im Urin ausgeschiedene Menge etwa 11 % nach der ersten Dosis und 14 % nach der fünften Dosis. Diese Werte sind höher als die berichteten jeweiligen Werte nach oraler Azithromycin-Gabe (6 % unverändert im Urin ausgeschiedene Menge). Nach oraler Gabe erfolgt der Hauptausscheidungsweg über die Galle, wo sehr hohe Konzentrationen an unverändertem Azithromycin gefunden wurden. Ebenso wurden 10 Metaboliten nachgewiesen, die durch N- und O-Demethylierung, Hydroxilierung der Desosamin- und Aglykon-Ringe und Spaltung des Cladinose-Konjugats erhalten werden. Entsprechende Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Metaboliten für die antimikrobielle Aktivität von Azithromycin bedeutungslos sind.

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

#### 13.4 Bioverfügbarkeit

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

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

#### 14. Sonstige Hinweise

Keine.

#### 15. Dauer der Haltbarkeit

Zithromax i.v., Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, ist 3 Jahre haltbar.

Die gemäß Anweisung aufgelöste konzentrierte Azithromycin-Lösung ist bei Lagerung unter 30 °C chemisch und physikalisch

24 Stunden, bei Kühlschranklagerung (+2 bis +8 °C) sieben Tage lang stabil.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus sollte das Produkt jedoch sofort angewendet werden. Sofern keine sofortige Anwendung erfolgt, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C betragen, es sei denn die Auflösung und Verdünnung hat unter kontrollierten und gesichert aseptischen Bedingungen stattgefunden.

#### 16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

#### 17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
Klinikpackungen mit  
5 × 1 Durchstechflasche

#### 18. Stand der Information

Dezember 2004

#### 19. Name oder Firma und Anschrift der pharmazeutischen Unternehmer

PFIZER PHARMA GmbH  
Pfizerstr. 1  
76139 Karlsruhe  
Tel.: (07 21) 61 01-90 00  
Fax: (07 21) 62 03-90 00  
und  
HEINRICH MACK NACHF. GmbH & Co. KG  
ein Unternehmen der PFIZER-Gruppe  
Heinrich-Mack-Str. 35  
89257 Illertissen  
Tel.: (0 73 03) 12-0  
Med./pharm. Abt.:  
Pfizerstr. 1  
76139 Karlsruhe  
Tel.: (07 21) 61 01-90 00  
Fax: (07 21) 62 03-90 00  
und  
GÖDECKE GmbH  
ein Unternehmen der PFIZER-Gruppe  
Pfizerstr. 1  
76139 Karlsruhe  
Tel.: (07 21) 61 01-90 00  
Fax: (07 21) 62 03-90 00  
und  
PARKE-DAVIS GmbH  
ein Unternehmen der PFIZER-Gruppe  
Pfizerstr. 1  
76139 Karlsruhe  
Tel.: (07 21) 61 01-90 00  
Fax: (07 21) 62 03-90 00

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55  
88322 Aulendorf