


Azitromycine Aurobindo 250, 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 117669, 117670	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 1 van 19

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azitromycine Aurobindo 250 mg, filmomhulde tabletten.
Azitromycine Aurobindo 500 mg, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Azitromycine Aurobindo 250 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg azitromycine (als dihydraat).
Hulpstof met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 5,13 mg lactose.

Azitromycine Aurobindo 500 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg azitromycine (als dihydraat).
Hulpstof met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 10,26 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Azitromycine Aurobindo 250 mg, filmomhulde tabletten:

Witte tot gebroken witte, langwerpige, filmomhulde biconvexe tabletten, met de inscriptie "66" aan de ene kant en "D" aan de andere kant. De grootte is 13,5 mm x 6,6 mm.

Azitromycine Aurobindo 500 mg, filmomhulde tabletten:

Witte tot gebroken witte, ovale, filmomhulde biconvexe tabletten met de inscriptie "6" en "7" aan beide zijden van de breukstreep aan de ene kant en "D" aan de andere kant. De grootte is 17,1 mm x 8,5 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties


Azitromycine is geïndiceerd voor de volgende bacteriële infecties veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor azitromycine (zie rubriek 4.4 en 5.1):

- Acute bacteriële sinusitis (adequaat gediagnosticeerd)
- Acute bacteriële otitis media (adequaat gediagnosticeerd)
- Faryngitis, tonsillitis
- Acute exacerbatie van chronische bronchitis (adequaat gediagnosticeerd)
- Milde tot matig ernstige, buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie
- Infecties van huid en weke delen in milde tot matige ernstigheid b.v. folliculitis, cellulitis, erysipelas
- Ongecompliceerde, door *Chlamydia trachomatis* veroorzaakte urethritis en cervicitis.

Er dient rekening te worden gehouden met officiële lokale richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Azitromycine Aurobindo 250, 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 117669, 117670	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 2 van 19

Azitromycine Aurobindo dient in één enkele dagelijkse dosis te worden toegediend. De duur van de behandeling voor de verschillende infectieziekten wordt hieronder gegeven.

Kinderen en adolescenten met een lichaamsgewicht van 45 kg of daarboven, volwassenen en ouderen

De totale dosis is 1500 mg, toegediend als 500 mg éénmaal per dag gedurende 3 dagen. Als alternatief kan dezelfde totale dosis (1500 mg) ook over een periode van 5 dagen worden gegeven, met 500 mg op de eerste dag en dan 250 mg op dag 2 t/m 5.

In het geval van ongecompliceerde, door *Chlamydia trachomatis* veroorzaakte urethritis en cervicitis, is de dosis 1000 mg in één enkele orale dosis.

Kinderen en adolescenten met een lichaamsgewicht beneden 45 kg

Azitromycine Actavis tabletten zijn niet geschikt voor gebruik bij kinderen met een lichaamsgewicht beneden 45 kg. Voor deze groep kinderen zijn andere toedieningsvormen in de handel.

Ouderen

Voor ouderen kan dezelfde dosis als voor volwassenen worden toegepast. Aangezien er oudere patiënten met aanhoudende pro-aritmische omstandigheden kunnen zijn is een bijzondere voorzichtigheid aanbevolen vanwege het risico op hartritmestoornissen en torsades de pointes (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Er is geen aanpassing van de dosering vereist bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (GFR 10-80 ml / min). (zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid is geboden wanneer azitromycine wordt toegediend aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR <10 ml/min) (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Er is geen aanpassing van de dosering vereist bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornis.

Wijze van toediening

Azitromycine Aurobindo dient in één enkele dagelijkse dosis te worden toegediend. De tabletten kunnen met of zonder voedsel ingenomen worden.

De tabletten moeten worden ingenomen met een half glas water.


4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor werkzame stof, erytromycine, macrolide-, ketolide antibiotica, of voor één van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid:

Zoals met erytromycine en andere macroliden, zijn zeldzame ernstige allergische reacties waaronder angio-oedeem en anafylaxie (zelden fataal), dermatologische reacties waaronder acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) (zelden fataal) en geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), gemeld. Enkele van deze reacties met azitromycine hebben geresulteerd in recidiverende symptomen waarbij een langere periode van observatie en behandeling nodig was.

Azitromycine Aurobindo 250, 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 117669, 117670	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 3 van 19

Als er een allergische reactie optreedt, moet het medicijn worden stopgezet en moet een geschikte behandeling worden ingesteld. Artsen dienen zich ervan bewust te zijn dat er opnieuw symptomen van allergische symptomen kunnen optreden wanneer symptomatische therapie wordt gestaakt.

Leverinsufficiëntie:

Omdat de lever de belangrijkste eliminatieroute is voor azitromycine, is voorzichtigheid geboden bij het gebruik door patiënten met een significante leverziekte. Gevallen van fulminante hepatitis, mogelijk leidend tot levensbedreigend leverfalen zijn beschreven bij het gebruik van azitromycine (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten kunnen een reeds bestaande leveraandoening hebben, of kunnen andere hepatotoxische geneesmiddelen gebruiken.

Leverfunctietesten/onderzoeken moeten worden uitgevoerd bij gevallen waar symptomen van leverdisfunctie voorkomen, zoals snelle ontwikkeling van asthenie samen met geelzucht, donkere urine, meer bloeden of hepatische encephalopathie. Wanneer leverdysfunctie optreedt, dient de behandeling met azitromycine te worden stopgezet.

Infantiele hypertrofische pylorusstenose (IHPS)

Na het gebruik van azitromycine bij pasgeborenen (behandeling tot 42 dagen leven) is infantiele hypertrofische pylorusstenose (IHPS) gemeld. Ouders en verzorgers moeten worden geïnformeerd om contact op te nemen met hun arts als braken of prikkelbaarheid bij het eten optreedt.

Ergotalkaloiden en azitromycine

Bij patiënten die ergotderivaten gebruiken, heeft gelijktijdige toediening van bepaalde macrolide antibiotica het ontstaan van ergotisme versneld. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mogelijkheid van een interactie tussen ergotderivaten en azitromycine. Vanwege de theoretische kans op ergotisme dienen azitromycine en ergotderivaten echter niet gelijktijdig te worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Superinfecties:


Zoals geldt voor alle antibiotica, verdient het aanbeveling om te letten op symptomen van een superinfectie met niet-gevoelige micro-organismen waaronder fungi. Wanneer er een superinfectie ontstaat kan het noodzakelijk zijn de behandeling met Azitromycine te staken en moeten er adequate maatregelen worden genomen

Clostridium difficile-geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld bij gebruik van vrijwel alle antibacteriële middelen, met inbegrip van azitromycine, en kan in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis. Behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale darmflora in het colon wat tot overgroei van *C. difficile* leidt.

C. difficile produceert toxine A en B, die bijdragen aan het ontstaan van CDAD. *C. difficile*-stammen die grotere hoeveelheden toxinen produceren veroorzaken een verhoogde morbiditeit en mortaliteit, omdat deze infecties resistent kunnen zijn tegen antimicrobiële therapie en een colectomie nodig kunnen maken. CDAD moet worden overwogen bij alle patiënten die na het gebruik van antibiotica diarree krijgen. Een zorgvuldige anamnese is noodzakelijk, omdat is beschreven dat CDAD meer dan twee maanden na de toediening van antibacteriële middelen nog kan optreden. In het geval van CDAD zijn anti-peristaltiek gecontra-indiceerd.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR <10 ml/min) werd een toename van de systemische blootstelling aan azitromycine van 33% waargenomen (zie rubriek 5.2).

Azitromycine Aurobindo 250, 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 117669, 117670	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 4 van 19

Cardiovasculaire gebeurtenissen

Verlenging van cardiale repolarisatie en QT-interval, wat een risico op het ontstaan van cardiale aritmieën en *torsades de pointes* geeft, zijn waargenomen bij behandeling met andere macroliden, inclusief azitromycine (zie rubriek 4.8). Derhalve kunnen de volgende situaties leiden tot een verhoogd risico voor ventriculaire aritmie (inclusief torsade de pointes) welke kunnen leiden tot hartstilstand, azitromycine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met aanhoudende pro-aritmische omstandigheden (speciaal bij vrouwen en ouderen) zoals patiënten:

- Met congenitale of gedocumenteerde opgedane QT-verlenging
- Die momenteel worden behandeld met andere werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, zoals anti-aritmica van klasse IA (kinidine en procainamide) en klasse III (dofetilide, amiodaron en sotalol), cisapride of terfenadine; antipsychotische middelen zoals pimozide; antidepressiva zoals citalopram; en fluoroquinolonen zoals moxifloxacin en levofloxacin
- Met een elektrolytenstoornis, vooral in geval van hypokaliëmie of hypomagnesiëmie
- Met klinisch relevante bradycardie, cardiale aritmie of ernstige hartinsufficiëntie.

Epidemiologische studies die het risico op nadelige cardiovasculaire uitkomsten met macroliden onderzoeken, hebben variabele resultaten opgeleverd. Sommige observationele studies hebben een zeldzaam kortetermijnrisico op aritmie, myocardinfarct en cardiovasculaire mortaliteit in verband met macroliden, waaronder azithromycine, geïdentificeerd. De overweging van deze bevindingen moet worden afgewogen tegen de voordelen van de behandeling bij het voorschrijven van azithromycine.

Myasthenia gravis

Exacerbaties van de symptomen van myasthenia gravis en nieuw ontstaan myasthen syndroom zijn gemeld bij patiënten die met azitromycine werden behandeld (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid voor de preventie of behandeling van *Mycobacterium avium*-complex (MAC) bij kinderen zijn niet vastgesteld.


Het volgende moet worden overwogen voordat azitromycine wordt voorgeschreven:

Azitromycine Aurobindo is niet geschikt voor de behandeling van ernstige infecties waarbij een hoge concentratie van het antibioticum in het bloed snel nodig is.

De selectie van azitromycine om een individuele patiënt te behandelen, moet rekening houden met de geschiktheid van het gebruik van een macrolide antibacterieel middel op basis van een adequate diagnose om de bacteriële etiologie van de infectie bij de goedgekeurde indicaties en de prevalentie van resistentie tegen azitromycine of andere macroliden vast te stellen.

In gebieden met een hoge incidentie van erytromycine A-resistentie, is het vooral belangrijk om rekening te houden met overweging van de evolutie van het patroon van gevoeligheid voor azitromycine en andere antibiotica. Zoals voor andere macroliden, zijn hoge resistentiecijfers van *Streptococcus pneumoniae* gemeld voor azitromycine in sommige Europese landen (zie rubriek 5.1). Hiermee moet rekening worden gehouden bij de behandeling van infecties veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae*.

Faryngitis / tonsillitis

Azithromycine Aurobindo 250, 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 117669, 117670	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 5 van 19

Azithromycine is niet de eerste keuze voor de behandeling van faryngitis en tonsillitis veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes*. Hiervoor en voor de profylaxe van acute reumatische koorts is penicilline de behandeling van eerste keuze.

Sinusitis

Vaak is azithromycine niet de eerste keus voor de behandeling van sinusitis.

Acute otitis media

Vaak is azithromycine niet de eerste keus voor de behandeling van acute otitis media.

Huid- en weke delen infecties

De belangrijkste veroorzaker van infecties van zacht weefsel, *Staphylococcus aureus*, is vaak resistent tegen azithromycine. Gevoeligheidstesten worden daarom als een voorwaarde beschouwd voor de behandeling van infecties van zacht weefsel met azithromycine.

Geïnfecteerde brandwonden:

Azithromycine is niet geïndiceerd voor de behandeling van geïnfecteerde brandwonden.

Seksueel overdraagbare aandoening:

In het geval van seksueel overdraagbare aandoeningen dient een gelijktijdige infectie met *T. pallidum* te worden uitgesloten.

Neurologische of psychiatrische aandoeningen:

Azithromycine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met neurologische of psychiatrische stoornissen.

Lactose

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totale lactase deficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie


Antacida

In een farmacokinetisch onderzoek naar de effecten van gelijktijdige toediening van antacida met azithromycine, werd geen effect op de gehele biologische beschikbaarheid gezien, hoewel in het plasma gemeten piekconcentraties van azithromycine met ongeveer 25% daalden. Bij patiënten die zowel azithromycine als antacida krijgen, mogen de geneesmiddelen niet gelijktijdig worden ingenomen. Azithromycine dient minstens 1 uur voor of 2 uur na antacida ingenomen te worden.

Gelijktijdige toediening van azithromycine granulaat met verlengde afgifte voor orale suspensie met een enkele dosis van 20 ml co-magaldrox (aluminiumhydroxide en magnesiumhydroxide) had geen invloed op de snelheid en mate van absorptie van azithromycine.

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis azithromycine van 600 mg en 400 mg efavirenz per dag gedurende 7 dagen resulteerde niet in klinisch significante farmacokinetische interacties.

Cetirizine

Azitromycine Aurobindo 250, 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 117669, 117670	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 6 van 19

Bij gezonde vrijwilligers die gelijktijdig een 5-daagse azitromycinekuur en 20 mg cetirizine bij steady-state kregen, was er geen farmacokinetische interactie en geen significante veranderingen in het QT-interval

Didanosine (dideoxyinosine):

Dagelijkse doseringen van 1200 mg azitromycine tegelijk toegediend met 400 mg/dag didanosine bij 6 HIV-positieve proefpersonen leek geen effect te hebben op de steady-state farmacokinetiek van didanosine, in vergelijking met placebo.

Digoxine (P-gp substraten) en colchicine

Gelijktijdige toediening van macrolide antibiotica, inclusief azitromycine met P-glycoproteïne substraten zoals digoxine en colchicine, is gemeld en leiden tot verhoogde serumlevels van de P-glycoproteïne substraten. Derhalve, als azitromycine en P-gp substraten zoals digoxine gelijktijdig zijn toegediend, moet de mogelijkheid van verhoogde serumconcentraties van het substraat worden overwogen.

Zidovudine:

Enkelvoudige doses van 1000 mg en meervoudige doses van 600 mg of 1200 mg azitromycine hadden een gering effect op de plasma farmacokinetiek of de urine-excretie van zidovudine of zijn glucuronide metaboliet. Toediening van azitromycine verhoogde echter wel de concentraties van gefosforyleerd zidovudine, de klinisch actieve metaboliet, in mononucleaire cellen in perifere bloed. De klinische significantie van deze bevinding is onduidelijk, maar het zou gunstig kunnen zijn voor patiënten.

Azitromycine vertoont geen significante interactie met het hepatische cytochroom P450-systeem. Het middel is waarschijnlijk niet onderhevig aan de farmacokinetische geneesmiddel interacties die met erytromycine en andere macroliden worden waargenomen. Hepatische cytochroom P450 inductie of inactivatie via een cytochroom-metaboliet complex komt niet voor met azitromycine.

Ergotamine derivaten

Vanwege de theoretische mogelijkheid van ergotisme dienen azitromycine en ergotaminederivaten niet te worden gecombineerd (zie rubriek 4.4).


Er is farmacokinetisch onderzoek verricht naar azitromycine in combinatie met de volgende geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze een significante, via cytochroom P450 gemedieerde metabolisatie ondergaan.

Astemizol, alfentanil

Er zijn geen gegevens bekend over interacties met astemizol of alfentanil. Voorzichtigheid is geboden bij de gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met azitromycine vanwege het bekende versterkende effect van deze geneesmiddelen bij gelijktijdig gebruik met het macrolide-antibioticum erytromycine.

Atorvastatine

Bij gelijktijdig gebruik van atorvastatine (10 mg per dag) en azitromycine (500 mg per dag) veranderden de plasmaconcentraties van atorvastatine niet (gebaseerd op een HMG CoA-reductase remmer assay). Echter, er zijn post marketing gevallen gemeld van rhabdomyolyse bij patiënten die azitromycine met statines ontvangen.

Azitromycine Aurobindo 250, 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 117669, 117670	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 7 van 19

Carbamazepine

In een farmacokinetisch interactie onderzoek bij gezonde vrijwilligers werd geen significant effect op de plasmawaarden van carbamazepine of de actieve metaboolt ervan waargenomen bij patiënten die gelijktijdig azitromycine toegediend kregen.

Cimetidine

In een farmacokinetisch onderzoek naar de effecten van een enkelvoudige dosis cimetidine, toegediend 2 uur voor azitromycine, op de farmacokinetiek van azitromycine, werd geen verandering in de farmacokinetiek van azitromycine waargenomen.

Orale anticoagulantia van het coumarine-type:

In een farmacokinetisch interactieonderzoek veranderde azitromycine het anticoagulerende effect van een enkelvoudige dosis van 15 mg warfarine bij gezonde vrijwilligers niet. Postmarketing zijn gevallen gemeld van versterkte antistolling na gelijktijdige toediening van azitromycine en een oraal anticoagulans van het coumarine-type. Hoewel er geen causaal verband is aangetoond, dient de frequentie waarmee de prothrombinetijd wordt gecontroleerd te worden overwogen wanneer azitromycine wordt gebruikt bij patiënten die ook een oraal anticoagulans van het coumarine-type gebruiken.

Ciclosporine

In een farmacokinetisch onderzoek met gezonde vrijwilligers die gedurende 3 dagen azitromycine in een orale dosering van 500 mg/dag kregen toegediend en vervolgens een enkele orale dosis ciclosporine van 10 mg/kg, bleken de resulterende C_{max} en AUC_{0-5} voor ciclosporine significant verhoogd. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen wordt overwogen. Als gelijktijdige toediening van deze middelen noodzakelijk is, moeten de ciclosporine concentraties worden gecontroleerd en moet de dosis dienovereenkomstig worden aangepast.

Efavirenz:

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis azitromycine van 600 mg en 400 mg efavirenz per dag gedurende 7 dagen leidde niet tot klinisch significante farmacokinetische interacties.

Fluconazol:

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis azitromycine van 1200 mg bracht geen verandering teweeg in de farmacokinetiek van een enkele dosis fluconazol van 800 mg. De totale blootstelling aan en halfwaardetijd van azitromycine werden niet gewijzigd door de gelijktijdige toediening van fluconazol, maar er werd wel een klinisch insignificante daling van de C_{max} (18%) van azitromycine waargenomen.


Indinavir

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis azitromycine van 1200 mg had geen statistisch significant effect op de farmacokinetiek van indinavir toegediend in doses van 800 mg driemaal daags gedurende 5 dagen.

Methylprednisolon

In een farmacokinetisch interactie-onderzoek bij gezonde vrijwilligers had azitromycine geen significant effect op de farmacokinetiek van methylprednisolon.

Midazolam

Azitromycine Aurobindo 250, 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 117669, 117670	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 8 van 19

Bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte gelijktijdige toediening van azitromycine 500 mg per dag gedurende 3 dagen geen klinisch significante veranderingen in de farmacokinetiek en farmacodynamiek van een enkele dosis midazolam van 15 mg.

Nelfinavir

Gelijktijdige toediening van azitromycine (1200 mg) en nelfinavir bij steady-state (750 mg driemaal daags) leidde tot verhoogde azitromycine concentraties. Er werden geen klinisch significante bijwerkingen waargenomen en er is geen dosisaanpassing nodig.

Rifabutin

Gelijktijdige toediening van azitromycine en rifabutin had geen effect op de serumconcentratie van beide geneesmiddelen.

Neutropenie is gezien bij patiënten die gelijktijdig met azitromycine en rifabutin werden behandeld. Ondanks het feit dat neutropenie in verband gebracht is met het gebruik van rifabutin, kon een causale relatie met de combinatie met azitromycine niet worden vastgesteld (Zie rubriek 4.8).

Sildenafil

Bij normale gezonde mannelijke vrijwilligers was er geen bewijs voor een effect van azitromycine (500 mg per dag gedurende 3 dagen) op de AUC en C_{max} van sildenafil of de voornaamste circulerende metaboliet ervan.

Terfenadine

Bij farmacokinetisch onderzoek is geen melding gemaakt van interacties tussen azitromycine en terfenadine. Er zijn zeldzame gevallen gemeld waarin de mogelijkheid van een dergelijke interactie niet volledig kon worden uitgesloten; er waren echter geen specifieke aanwijzingen dat een dergelijke interactie had plaatsgevonden.

Theofylline

Er is geen bewijs van een klinisch significante farmacokinetische interactie wanneer azitromycine en theofylline gelijktijdig worden toegediend aan gezonde vrijwilligers. Er zijn interacties tussen andere macroliden en theofylline gemeld, daarom is alertheid op tekenen die duiden op een verhoging in theofylline spiegels geadviseerd.

Triazolam:

Bij 14 gezonde vrijwilligers had gelijktijdige toediening van azitromycine 500 mg op dag 1 en 250 mg op dag 2 met 0,125 mg triazolam op dag 2 geen significant effect op een van de farmacokinetische variabelen voor triazolam in vergelijking met triazolam en placebo.


Trimethoprim/sulfamethoxazol

Gelijktijdige toediening van trimethoprim/sulfamethoxazol DS (160 mg/800 mg) gedurende 7 dagen met azitromycine 1200 mg op dag 7 had geen significant effect op de piekconcentraties, totale blootstelling of urinaire excretie van trimethoprim en sulfamethoxazol. Serumconcentraties van azitromycine waren vergelijkbaar met die in andere onderzoeken.

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Azithromycine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en mogelijk hartritmestoornissen kunnen veroorzaken, zoals bijvoorbeeld hydroxychloroquine.

Cisapride

Azitromycine Aurobindo 250, 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 117669, 117670	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 9 van 19

Cisapride wordt in de lever gemetaboliseerd door het enzym CYP3A4. Omdat macroliden dit enzym remmen, kan gelijktijdige toediening van cisapride toename van QT-intervalverlenging, ventriculaire aritmieën en torsade de pointes veroorzaken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van azitromycine bij zwangere vrouwen. In reproductie toxiciteitsstudies in dieren is aangetoond dat azitromycine de placenta passeert maar er zijn geen teratogene effecten geobserveerd (zie rubriek 5.3). De veiligheid van azitromycine is niet bevestigd met betrekking tot het gebruik van het actieve bestandsdeel tijdens de zwangerschap. Daarom dient azitromycine alleen tijdens de zwangerschap te worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de risico's.

Borstvoeding

Azitromycine wordt uitgescheiden in de moedermelk, Beperkte informatie uit de literatuur geeft aan dat azitromycine aanwezig is in de moedermelk bij de mens met een geschatte maximale gemiddelde dagelijkse dosis van 0,1 tot 0,7 mg/kg/dag. Er zijn geen ernstige bijwerkingen waargenomen door azithromycine bij kinderen die borstvoeding krijgen.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met azitromycine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Bij vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd bij ratten, werd een verminderde zwangerschapspercentage genoteerd na behandeling met azitromycine. De relevantie van deze bevinding bij mensen is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen


Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van azitromycine op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te gebruiken.

Bij het verrichten van deze functies dient rekening gehouden te worden met het mogelijk optreden van bijwerkingen als duizeligheid en convulsies. Zichtstoornissen en wazig zien kunnen een effect hebben op het vermogen van een patiënt om auto te rijden of machines te bedienen (rubriek 4.8).


4.8 Bijwerkingen

De onderstaande tabel bevat een overzicht van de bijwerkingen die tijdens klinisch onderzoek en postmarketing surveillance zijn geïdentificeerd, ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie. Bijwerkingen die op postmarketing ervaring zijn gebaseerd, worden cursief weergegeven. De frequentiegroepen worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$) en Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.


Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk samenhangen met azitromycine, gebaseerd op ervaring tijdens klinisch onderzoek en postmarketing surveillance:

Azitromycine Aurobindo 250, 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 117669, 117670	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 10 van 19

zeer vaak $\geq 1/10$	vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$	soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$	zeer zelden $< 1/10.000$	niet bekend kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald
Infecties en parasitaire aandoeningen					
		Candidiasis, orale candidiasis, vaginale infectie, longontsteking, schimmelinfectie, bacteriële infectie, keelholteontsteking, gastro-enteritis, ademhalingsstoornis, rhinitis.			Pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4)
Bloed en lymfestelselaandoeningen					
		Leukopenie, neutropenie, eosinofilie			Trombocytopenie Hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen					
		Angio-oedeem, overgevoeligheid			Anafylactische reactie (zie rubriek 4.4.)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					
	Anorexia				
Psychische stoornissen					
		Nervositeit, slapeloosheid	Agitatie		Agressie Angst Delirium, Hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen					
	Hoofdpijn Duizeligheid Dysgeusie Paresthesie	Hyperesthesie Slaperigheid			Syncope Convulsies Psychomotorische hyperactiviteit Anosmie Ageusie Parosmie Myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen					
	Visusstoornissen				Wazig zien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen					
	Doofheid	Oorstoornis, duizeligheid Gehoortoornissen tinnitus			
Hartaandoeningen					
		Palpaties			Torsades de pointes (zie rubriek 4.4)

Azitromycine Aurobindo 250, 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 117669, 117670		
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2301 Pag. 11 van 19


					aritmie (zie rubriek 4.4) met inbegrip van ventriculaire tachycardie Electrodiagram verlengd QT interval (zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen					
		Opvliegers			Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen					
		Dyspnoe, epistaxis			
Maagdarmstelselaandoeningen					
Diarree Buikpijn Misselijkheid Winderigheid	Braken Dysphagia	Constipatie Gastritis dysfagie Opgezette buik Droge mond Oprisping Zweren in de mond Speeksel hypersecretie			Pancreatitis Tong- en tandverkleuring
Lever- en galaandoeningen					
		Hepatitis	Abnormale leverfunctie, cholestatische geelzucht		Leverfalen (die zelden heeft geresulteerd in overlijden (zie rubriek 4.4)*, Fulminante hepatitis, Hepatische necrose
Huid- en onderhuidaandoeningen					
	Huiduitslag Pruritis	Stevens-Johnson syndroom, fotosensibiliteitsreactie urticaria Dermatitis Droge huid Hyperhidrosis	Fotosensibiliteits reactie Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP)		Stevens-Johnson syndroom, Toxische epidermale necrolysis, Erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen					
	Artralgie	Osteoartritis Spierpijn Rugpijn Pijn in de nek			
Nier- en urinewegaandoeningen					
		Dysurie Nierpijn	Acute nierfalen Interstitiële nefritis		
Voortplantingssysteem en borstaandoeningen					
		Metrorragie Testiculaire stoornis			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen					

Azitromycine Aurobindo 250, 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 117669, 117670	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 12 van 19

	Vermoeidheid	Oedeem Asthenie Malaise Gezichtsoedeem Pijn op de borst Koorts Perifere pijn			
Onderzoeken					
	Verlaagd aantal lymfocyten, Verhoogd aantal eosinofielen, Verlaagd bicarbonaat in bloed, Verhoogde basofielen, Verhoogde monocyten, Verhoogde neutrofielen	Verhoogde aspartaat aminotransferase, Verhoogde bilirubine in het bloed, Verhoogde ureum in het bloed, Verhoogd creatinine, Afwijkend kaliumniveau in het bloed, Verhoogde bloedalkalinefosfaten, Verhoogde chloride, Verhoogde glucose, Verhoogde bloedplaatjes, Verlaagde hematocriet, Verhoogde bicarbonaat, Afwijkend natrium			Elektrocardiogram QT verlengd (zie rubriek 4.4)
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties					
		Postprocedure complicaties			

Mogelijke of waarschijnlijke bijwerkingen gerelateerd aan Mycobacterium Avium Complex profylaxe en behandeling gebaseerd op klinische proefervaring en post marketing toezicht. Deze bijwerkingen verschillen van degene die zijn gerapporteerd met onmiddellijke afgifte of de verlengde afgifteformuleringen, hetzij in natura of in de frequentie:

Orgaansysteemklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, dysgeusie	Vaak
	Hypesthesie	Soms
Oogaandoeningen	Visuele afwijking	Vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Doofheid	Vaak
	Slechthorend, tinnitus	Soms
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree, buikpijn, misselijkheid, winderigheid, buikklachten, dunne ontlasting	Zeer vaak
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag, pruritus	Vaak
	Steven-Johnson syndroom, fotosensitiviteitsreactie	Soms

Azitromycine Aurobindo 250, 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 117669, 117670	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 13 van 19

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Vaak
	Asthenie, malaise	Soms

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De bijwerkingen die optraden bij hoger dan aanbevolen doseringen waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die optreden bij normale dosering.

Symptomen

Kenmerkende symptomen van overdosering met macrolide antibiotica zijn reversibel gehoorverlies, ernstige misselijkheid, braken en diarree.

Behandeling

In geval van een overdosering zijn algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen aangewezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, macroliden.
ATC-Code: J01FA10.


Azitromycine is een macrolide antibioticum behorend tot de azalide groep. Het molecuul is vervaardigd door toevoeging van een stikstof atoom aan de lacton ring van erythromycine A. De chemische naam van azitromycine is 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycine A. Het molecuul gewicht is 749.0.

Werkingsmechanisme

Azitromycine is een azalide, een subklasse van de macrolide antibiotica. Door aan de 50S ribosomale subunit te binden voorkomt azitromycine de translocatie van peptidenkettingen van de ene kant van het ribosoom naar de andere. Als gevolg hiervan wordt RNA-afhankelijke eiwitsynthese in gevoelige organismen voorkomen.

Cardiale elektrofysiologie

Verlenging van het QTc-interval werd bestudeerd in een gerandomiseerd, placebogecontroleerd parallelonderzoek bij 116 gezonde proefpersonen die chloroquine (1000 mg) kregen, alleen of in combinatie met azitromycine (eenmaal daags 500 mg, 1000 mg en 1500 mg). Gelijktijdige toediening van azitromycine verhoogde het QTc-interval op een dosis- en concentratieafhankelijke wijze. Vergeleken met alleen chloroquine waren de maximale gemiddelde (95% bovenste betrouwbaarheidsgrens) stijgingen van QTcF 5 (10) ms, 7 (12) ms en 9 (14) ms met de gelijktijdige toediening van respectievelijk 500 mg, 1000 mg en 1500 mg azitromycine.

Azitromycine Aurobindo 250, 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 117669, 117670	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 14 van 19

Farmacokinetische / Farmacodynamische-relatie:

Voor azitromycine is de AUC/MIC de belangrijkste PK/PD-parameter die het best correleert met de werkzaamheid van azitromycine.

Resistentiemechanisme:

Resistentie tegen azitromycine kan inherent of verkregen zijn. De drie voornaamste resistentiemechanismen in bacteriën zijn: verandering van de target site, verandering van transport van het antibioticum en verandering van het antibioticum.

De twee vaakst optredende resistentiemechanismen tegen macroliden, waaronder azitromycine, zijn doelmodificatie (het vaakst door methylering van 23S-rRNA) en actieve efflux. Het optreden van deze resistentiemechanismen varieert per soort en binnen een soort varieert de frequentie van de resistentie per geografische locatie.

De belangrijkste ribosomale modificatie die bepalend is voor de verminderde binding van macroliden, is post-transcriptionele (N6)-dimethylatie van adenine op nucleotide A2058 (Escherichia coli nummeringssysteem) van het 23S rRNA door methylasen gecodeerd door erm (erytromycine ribosoom methylase) genen. Ribosomale modificaties bepalen vaak kruisresistentie (MLSB-fenotype) tegen andere klassen antibiotica waarvan de ribosomale bindingsplaatsen die van de macroliden overlappen: de lincosamiden (waaronder clindamycine) en het streptogramine B (waaronder bijvoorbeeld de quinupristinecomponent van quinupristine/dalfopristine). Verschillende erm-genen zijn aanwezig in verschillende bacteriesoorten, met name streptokokken en stafylokokken. De gevoeligheid voor macroliden kan ook worden beïnvloed door minder vaak optredende mutationele veranderingen in nucleotiden A2058 en A2059, en in een aantal andere loci van 23S rRNA, of in de grote subeenheid ribosomale eiwitten L4 en L22.

Effluxpompen treden op in een aantal soorten, waaronder Gram-negatieven, zoals Haemophilus influenzae (waarbij deze intrinsiek hogere MIC's kunnen bepalen) en stafylokokken. In streptokokken en enterokokken, wordt een effluxpomp die 14- en 15-ledige macroliden herkent (waaronder, respectievelijk erytromycine en azithromycine) gecodeerd door mef (A)-genen.

Volledige kruisresistentie bestaat tussen Streptococcus pneumoniae, bèta-hemolytische streptokokken van groep A, Enterococcus faecalis en Staphylococcus aureus, inclusief methicillineresistente S. aureus (MRSA) tegen erytromycine, azitromycine, andere macroliden en lincosamiden.


Azithromycine vertoont kruisresistentie met erytromycine-resistente gram-positieve isolaten. Zoals hierboven besproken, bepaalt een aantal ribosomale modificaties kruisresistentie met andere klassen antibiotica waarvan de ribosomale bindingsplaatsen die van de macroliden overlappen: de lincosamiden (waaronder clindamycine) en de streptogramines B (waaronder bijvoorbeeld de quinupristine-component van quinupristine/dalfopristine).

Een daling van de macrolidegevoeligheid in de loop van de tijd is met name opgemerkt bij Streptococcus pneumoniae en Staphylococcus aureus en is ook waargenomen bij Streptococcus viridans en Streptococcus agalactiae.

Breekpunten

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing)

Pathogenen	MIC breekpunt (mg/L)	
	gevoelig (mg/l)	resistent (mg/l)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (Groep A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,5

Azitromycine Aurobindo 250, 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 117669, 117670	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 15 van 19

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	Note ¹	Note ¹
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

Note¹: Klinisch bewijs voor de werkzaamheid van macroliden bij luchtweginfecties van *H. influenzae* is tegenstrijdig vanwege de hoge spontane genezingspercentages. Mocht het nodig zijn om een macrolide tegen deze soort te testen, dan moeten de epidemiologische cut-offs (ECOFFs) worden gebruikt om stammen met verworven resistentie. De ECOFF's voor elk middel zijn: azitromycine 4 mg / l.

Gevoeligheid:


De prevalentie van verworven resistentie voor bepaalde soorten kan geografisch en in de tijd verschillen. Lokale informatie over resistentie is wenselijk, in het bijzonder wanneer ernstige infecties worden behandeld.

Indien noodzakelijk dient het advies van een expert gevraagd te worden wanneer de lokale prevalentie van resistentie zo is dat de bruikbaarheid van het agens bij ten minste enkele infectietypes twijfelachtig is.

Pathogenen waarvoor resistentie een probleem kan zijn: de prevalentie van resistentie is 10% of hoger in ten minste één land van de Europese Unie.

Gevoeligheidstabel

Gewoonlijk gevoelige species.
Aërobe Gram-negatieve micro-organismen
<i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * Andere micro-organismen <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn
Aërobe Gram-positieve micro-organismen <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Andere micro-organismen <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Inherent resistente organismen

Azitromycine Aurobindo 250, 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 117669, 117670	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 16 van 19

Aërobe Gram-positieve micro-organismen
Staphylococcus aureus – methicillineresistente en erytromycineresistente soorten
Streptococcus pneumoniae – penicillineresistente soorten

Aërobe Gram-negatieve micro-organismen
Escherichia coli
Pseudomonas aeruginosa
Klebsiella spp.

Anaërobe Gram-negatieve micro-organismen
Bacteroides fragilis groep

* Klinische werkzaamheid is aangetoond voor gevoelige isolaten voor de goedgekeurde klinische indicaties.

Pediatrische populatie

Na beoordeling van onderzoeken uitgevoerd bij kinderen, wordt het gebruik van azitromycine niet aanbevolen voor de behandeling van malaria, noch als monotherapie, noch gecombineerd met chloroquine of op artemisinine gebaseerde geneesmiddelen, omdat de non-inferioriteit ten opzichte van antimalariamiddelen aanbevolen bij de behandeling van ongecompliceerde malaria niet werd vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van azitromycine na orale toediening bedraagt ongeveer 37%. Piek plasmaspiegels worden bereikt na 2-3 uur. De gemiddelde waargenomen maximale concentratie (C_{max}) na een enkele dosis van 500 mg bedraagt ongeveer 0,4 µg/ml.

Distributie


Oraal toegediende azitromycine wordt over het gehele lichaam verdeeld. Farmacokinetische studies hebben duidelijk hogere azitromycine spiegels in de weefsels (tot 50 maal de maximum waargenomen concentratie in plasma) dan in het plasma uitgewezen. Dit wijst erop dat de stof in belangrijke mate in de weefsels gebonden wordt (steady-state distributievolume ongeveer 31 l/kg).

Bij de aanbevolen dosering treedt geen accumulatie op in het serum. Accumulatie treedt op in de weefsels waar de spiegels veel hoger zijn dan in het serum. Drie dagen na toediening van 500 mg als een enkele dosis of in verdeelde doses worden concentraties van 1,3-4,8 µg/g, 0,6-2,3 µg/g, 2,0-2,8 µg/g en 0-0,3 µg/ml gevonden in respectievelijk long, prostaat, tonsil en serum. Deze concentraties zijn hoger dan de mrc90 van de meest voorkomende pathogenen.

In experimenteel *in vitro* en *in vivo* onderzoek accumuleert azitromycine in fagocyten. Vrijgifte wordt bevorderd door actieve fagocytose. In diermodellen bleek dit proces bij te dragen aan de accumulatie van azitromycine in weefsel.

De eiwitbinding van azitromycine in serum is variabel en varieert van 50% bij 0,05 mg/l tot 18% bij 0,5 mg/l, afhankelijk van de serumconcentratie.

Eliminatie

Azitromycine Aurobindo 250, 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 117669, 117670	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	

Rev.nr. 2301 Pag. 17 van 19

De terminale plasma-eliminatie halfwaardetijd volgt de eliminatie halfwaardetijd van 2 tot 4 dagen op de voet.

Ongeveer 12% van een intraveneus toegediende dosis wordt over een periode van 3 dagen onveranderd met de urine uitgescheiden; het grootste deel in de eerste 24 uur. Concentraties tot 237 mg/l azitromycine, 2 dagen na een 5 daagse therapeutische kuur, zijn aangetroffen in de gal bij de mens. Er zijn 10 metabolieten geïdentificeerd (gevormd door N- en O-demethylering, door hydroxylering van de desosamine en aglycone ringen en door splijting van het cladinose conjugaat). Uit onderzoeken blijkt dat de metabolieten geen rol spelen bij de microbiologische activiteit van azitromycine.

Farmacokinetiek bij bijzondere populaties:

Nierinsufficiëntie:

Na een enkele orale dosis azitromycine van 1 g namen de gemiddelde C_{max} en AUC_{0-120} toe met respectievelijk 5,1% en 4,2% bij proefpersonen met lichte tot matige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] 10-80 ml/min) vergeleken met een normale nierfunctie (GFR >80 ml/min). Bij proefpersonen met ernstige nierinsufficiëntie namen de gemiddelde C_{max} en AUC_{0-120} toe met respectievelijk 61% en 33% in vergelijking met normaal.

Leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie bestaan geen aanwijzingen voor een duidelijke verandering in de serum farmacokinetiek van azitromycine in vergelijking met een normale leverfunctie. Bij deze patiënten lijkt de uitscheiding van azitromycine in de urine toe te nemen, wellicht om de verminderde leverklaring te compenseren.

Ouderen:

De farmacokinetiek van azitromycine bij oudere mannen was vergelijkbaar met die bij jonge volwassenen. Hoewel hogere piekconcentraties (toename van 30-50%) werden waargenomen bij oudere vrouwen, trad echter geen significante accumulatie op.

Bij oudere vrijwilligers (> 65 jaar) werden na een vijfdaagse kuur altijd hogere (29%) AUC-waarden waargenomen dan bij jongere vrijwilligers (< 45 jaar). Deze verschillen worden echter niet als klinisch relevant beschouwd; er wordt daarom geen dosisaanpassing aanbevolen.


Baby's, peuters, kinderen en adolescenten:

De farmacokinetiek is onderzocht bij kinderen van 4 maanden tot 15 jaar oud die capsules, granulaat of een suspensie kregen toegediend. Bij 10 mg/kg op dag 1 gevolgd door 5 mg/kg op dag 2-5 is de bereikte C_{max} iets lager dan bij volwassenen, met 224 µg/l bij kinderen van 0,6-5 jaar na 3 dagen van toediening en 383 µg/l bij patiënten van 6-15 jaar. De halfwaardetijd van 36 uur bij de oudere kinderen lag binnen het verwachte bereik voor volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij dieronderzoek waarbij gebruik werd gemaakt van blootstellingen die 40 keer zo hoog waren als die werden bereikt bij de klinisch therapeutische doseringen, bleek azitromycine reversibele fosfolipidose te hebben veroorzaakt, maar in de regel waren er geen geassocieerde toxicologische consequenties. De relevantie van deze bevinding voor mensen die azitromycine overeenkomstig de aanbevelingen ontvangen is onbekend.

Uit elektrofysiologisch onderzoek is gebleken dat azitromycine het QT-interval verlengt.

Azitromycine Aurobindo 250, 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 117669, 117670	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 18 van 19

Carcinogeen potentieel:

Er zijn geen lange-termijn onderzoeken met dieren uitgevoerd om het carcinogene potentieel te onderzoeken.

Mutageen potentieel:

In-vivo- en *in-vitro* testmodellen hebben geen aanwijzingen opgeleverd voor mogelijke genetische en chromosomale mutaties.

Reproductietoxiciteit:

In onderzoeken naar reproductietoxiciteit bij ratten werden geen teratogene effecten waargenomen. Bij ratten leidden doseringen van 100 en 200 mg azitromycine/kg/dag tot een lichte vertraging van de foetale ossificatie en in een gewichtstoename bij de moeder. Bij peri- en postnatale onderzoeken met ratten werden na behandeling met 50 mg azitromycine/kg/dag lichte vertragingen in fysieke ontwikkeling en reflexontwikkeling waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet kern:

calciumwaterstoffosfaat
zetmeel voorgegelatineerd (maïszetmeel)
croscarmellose natrium
natriumlaurylsulfaat
magnesiumstearaat

Tablet coating:

lactosemonohydraat
hypromellose
titaandioxide (E 171)
triacetine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.


6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Azitromycine Aurobindo filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in heldere PVC- Aluminium blisterverpakkingen.

Blisterverpakkingen: 2, 3, 4, 6 en 12 filmomhulde tabletten

Azitromycine Aurobindo 250, 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 117669, 117670	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 19 van 19

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 117669 - Azitromycine Aurobindo 250 mg, filmomhulde tabletten
RVG 117670 - Azitromycine Aurobindo 500 mg, filmomhulde tabletten

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 november 2016
Datum van laatste verlenging: 12 mei 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.1: 1 januari 2023.