

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zithromax, suspensie (poeder voor) 200 mg/5 ml

Zithromax 250, tabletten 250 mg

Zithromax 500, tabletten 500 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zithromax, suspensie (poeder voor) 200 mg/5 ml bevat, na reconstitutie met water, azitromycine-dihydraat overeenkomend met 200 mg watervrij azitromycine per 5 ml.

Zithromax 250, tabletten 250 mg bevatten azitromycine-dihydraat overeenkomend met 250 mg watervrij azitromycine.

Zithromax 500, tabletten 500 mg bevatten azitromycine-dihydraat overeenkomend met 500 mg watervrij azitromycine.

Hulpstof met bekend effect:

Zithromax suspensie (poeder voor) 200 mg/5 ml bevat 1,92 gram sucrose per 100 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie.

Filmomhulde tablet.

Zithromax 250, tabletten zijn witte tot gebroken witte, van een breukstreep voorziene, ovale filmomhulde tabletten, aan een zijde gemerkt met "ZTM 250" en aan de andere zijde gemerkt met "PFIZER".

De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

Zithromax 500, tabletten zijn witte tot gebroken witte, van een breukstreep voorziene, ovale filmomhulde tabletten, aan een zijde gemerkt met "ZTM 500" en aan de andere zijde gemerkt met "PFIZER".

De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

Zithromax kan worden toegepast bij door voor azitromycine gevoelige micro-organismen veroorzaakte:

- Infecties van de bovenste luchtwegen: sinusitis, faryngitis, tonsillitis en acute otitis media.
- Infecties van de lagere luchtwegen: acute bronchitis en licht tot matig ernstige pneumonie verkregen buiten het ziekenhuis. De klinische werkzaamheid tegen luchtweginfecties veroorzaakt door *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* en *Legionella pneumophila* is niet vastgesteld. Zithromax is niet geschikt voor toepassing

bij ernstige infecties waarbij snel een hoge concentratie van het antibioticum in bloed nodig is, zoals bijvoorbeeld bij een ernstige pneumonie.

- Huid en weke delen infecties met uitzondering van geïnfecteerde brandwonden.
- Ongecompliceerde *Chlamydia trachomatis* urethritis en cervicitis.

Voor de behandeling van *Streptococcus pyogenes* faryngitis en voor de profylaxe van acute reuma is penicilline het gebruikelijke middel van eerste keuze.

Zithromax is geïndiceerd voor de profylaxe tegen *Mycobacterium avium*-intracellulair complex (MAC) infectie bij HIV-geïnfecteerde patiënten in een vergevorderd stadium (CD4-celtelling $\leq 100/\text{mm}^3$) (zie rubriek 5.1).

Men dient rekening te houden met de officiële plaatselijke richtlijnen, bijvoorbeeld nationale aanbevelingen betreffende het juiste gebruik en voorschrijven van anti-microbiële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Zithromax dient in één enkele dagelijkse dosis te worden toegediend.

De kuurduur voor de verschillende infectieziekten wordt hieronder gegeven.

Volwassenen

Voor de behandeling van seksueel overdraagbare aandoeningen veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis* is de dosis 1000 mg in één enkele orale gift.

Voor de profylaxe tegen MAC-infecties, bij HIV-geïnfecteerde patiënten (CD4-celtelling $\leq 100/\text{mm}^3$) is de dosering 1200 mg eenmaal per week.

Voor alle andere indicaties is de dosis 1500 mg, toe te dienen als 500 mg per dag gedurende drie 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.

Pediatrische patiënten¹

Met als enige uitzondering de behandeling van *Streptococcus* faryngitis, is de totale dosis bij kinderen van 1 jaar en ouder 30 mg/kg, toe te dienen als één enkele dagelijkse dosis van 10 mg/kg gedurende drie dagen. Als alternatief kan Zithromax ook over een periode van vijf dagen worden toegediend als één enkele dosis van 10 mg/kg op dag 1, gevolgd door één enkele dagelijkse dosis van 5 mg/kg op dag 2 t/m 5.

Voor kinderen met een gewicht van 10 tot 15 kg dient de Zithromax suspensie zo nauwkeurig mogelijk te worden afgemeten met behulp van de bijgeleverde doseerspuit. Voor kinderen die meer dan 15 kg wegen dient Zithromax met behulp van de doseerlepel volgens het volgende schema te worden toegediend:

1 Zie rubriek 6.6 voor de bereiding van de suspensie.

Gewicht (kg)	3-daagse kuur	5-daagse kuur	Flacon-inhoud
10-15	Eenmaal daags 10 mg/kg op dag 1 t/m 3.	Eenmaal daags 10 mg/kg op dag 1, gevolgd door eenmaal daags 5 mg/kg op dag 2 t/m 5.	600 mg
16-25	Eenmaal daags 200 mg (5 ml) op dag 1 t/m 3.	Eenmaal daags 200 mg (5 ml) op dag 1, gevolgd door eenmaal daags 100 mg (2,5 ml) op dag 2 t/m 5.	600 mg
26-35	Eenmaal daags 300 mg (7,5 ml) op dag 1 t/m 3.	Eenmaal daags 300 mg (7,5 ml) op dag 1, gevolgd door eenmaal daags 150 mg (3,75 ml) op dag 2 t/m 5.	900 mg
36-45	Eenmaal daags 400 mg (10 ml) op dag 1 t/m 3.	Eenmaal daags 400 mg (10 ml) op dag 1, gevolgd door eenmaal daags 200 mg (5 ml) op dag 2 t/m 5.	1200 mg
>45	Dosering als bij volwassenen		

Zithromax-tabletten dienen alleen toegediend te worden aan kinderen die meer dan 45 kg wegen.

De veiligheid en effectiviteit van Zithromax bij de preventie van MAC-infectie bij kinderen zijn niet vastgesteld. Gebaseerd op de farmacokinetiek is een dosering van 20 mg/kg bij kinderen vergelijkbaar met de dosering voor volwassenen van 1200 mg. De C_{max} is echter wel hoger.

Voor de behandeling van *Streptococci* faryngitis bij kinderen: Zithromax in een enkele dosis van 10 mg/kg of 20 mg/kg gedurende 3 dagen, waarbij de maximale dagelijkse dosis van 500 mg niet mag worden overschreden. Penicilline blijft echter de eerste keuze bij de behandeling van *Streptococcus pyogenes* faryngitis, waaronder de profylaxe voor acute reuma (zie rubriek 4.1).

Ouderen

Bij ouderen wordt dezelfde dosis gebruikt als bij volwassen patiënten. Omdat het bij oudere patiënten kan gaan om patiënten met aanhoudende proarritmische aandoeningen wordt speciale voorzichtigheid aanbevolen met het oog op het risico op het ontwikkelen van cardiale aritmie en torsades de pointes (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

De tabletten en de suspensie kunnen met voedsel ingenomen worden.

Voor de bereiding van de *suspensie* voorafgaand aan het gebruik, zie rubriek 6.6.
Niet toedienen als intraveneuze bolus of als intramusculaire injectie (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Net als bij erytromycine en andere macroliden zijn er zeldzame, ernstige allergische reacties, waaronder angio-oedeem en anafylaxie (zelden fataal), en dermatologische reacties, waaronder acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) (zelden fataal) en DRESS-syndroom (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), gemeld. Een aantal van deze reacties heeft geresulteerd in terugkerende symptomen en vereiste een langere periode van observatie en behandeling.

Als een allergische reactie optreedt, dient het gebruik van het geneesmiddel te worden gestaakt en dient de juiste behandeling te worden ingesteld. Artsen dienen zich ervan bewust te zijn dat de allergische symptomen opnieuw kunnen optreden wanneer symptomatische behandeling wordt gestaakt.

Aangezien de lever de voornaamste eliminatieroute is voor azitromycine dient azitromycine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met significante leverziekte. Gevallen van fulminante hepatitis die mogelijk leiden tot levensbedreigend leverfalen zijn gemeld bij gebruik van azitromycine (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten hadden mogelijk een al bestaande leveraandoening of hebben mogelijk andere leverbeschadigende geneesmiddelen gebruikt. Leverfunctietesten/-onderzoeken dienen onmiddellijk te worden uitgevoerd in gevallen waarin zich tekenen en symptomen van leverdisfunctie voordoen, zoals snel optredende asthenie gepaard gaand met geelzucht, donkere urine, bloedingsneiging of hepatische encefalopathie. Toediening van azitromycine dient in geval van optreden van leverdisfunctie te worden gestopt.

Leverfunctiestoornis, hepatitis, cholestatische geelzucht, levernecrose en leverfalen zijn gemeld, in een aantal gevallen leidend tot overlijden. Staak het gebruik van azitromycine onmiddellijk als tekenen en symptomen van hepatitis optreden.

Pseudomembraneuze colitis is gemeld bij het gebruik van macrolide antibiotica. Deze diagnose dient derhalve overwogen te worden bij patiënten die diarree krijgen na de aanvang van de behandeling met azitromycine.

Bij de behandeling van pasgeborenen (tot 42 dagen oud) met azitromycine is hypertrofische pylorusstenose gemeld. Ouders en verzorgers dienen geïnformeerd te worden dat zij hun arts raadplegen als braken en geïrriteerdheid optreden bij het voeden.

Bij patiënten die ergotderivaten kregen, is ergotisme bespoedigd bij de gelijktijdige toediening van een aantal macroliden. Er zijn geen gegevens over de mogelijkheid van een interactie tussen ergot en azitromycine. Gezien de theoretische mogelijkheid van ergotisme dienen azitromycine en ergotderivaten niet gelijktijdig te worden toegediend.

Er is geen ervaring betreffende de veiligheid en de effectiviteit van langdurige toepassing van azitromycine bij de bovengenoemde indicaties, behoudens de profylactische toepassing ter voorkoming van een MAC-infectie.

In het geval van snel recidiverende infecties dient, net zoals in het geval van andere antibiotica, behandeling met een ander antibacterieel middel overwogen te worden.

Net als bij elk antibioticumpreparaat wordt observatie op tekenen van superinfectie met niet-vatbare organismen, waaronder schimmels, aanbevolen.

Bijna alle antibacteriële middelen, inclusief azitromycine, kunnen diarree door *Clostridium difficile* (CDAD) veroorzaken. De ernst van de diarree kan variëren van lichte diarree tot dodelijk verlopende colitis. Door behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale flora van het colon; dit kan leiden tot overmatige groei van *C. difficile*.

C. difficile produceert de toxinen A en B, die een rol spelen bij de ontwikkeling van CDAD. Bepaalde *C. difficile*-stammen die hypertoxine produceren, zijn de oorzaak van verhoogde morbiditeit en mortaliteit, omdat deze infecties refractair kunnen zijn voor antimicrobiële geneesmiddelen en soms alleen operatief (colectomie) kunnen worden behandeld. CDAD dient te worden overwogen bij alle patiënten met diarree na het gebruik van antibiotica. Een zorgvuldige anamnese is noodzakelijk omdat CDAD soms meer dan twee maanden na behandeling met antibacteriële middelen kan optreden.

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij patiënten met een lichte nierfunctiebeperking (kreatinineklaring >40 ml/min).

Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (GFR <10 ml/min) werd een stijging van 33% in systemische blootstelling aan azitromycine waargenomen (zie rubriek 5.2).

Verlengde cardiale repolarisatie en verlengd QT-interval, met bijgaand risico van ontwikkeling van hartritmestoornissen en torsades de pointes, zijn gezien bij de behandeling met macroliden waaronder azitromycine (zie rubriek 4.8).

Omdat de volgende situaties kunnen leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (waaronder torsades de pointes), welke hartstilstand kunnen veroorzaken, dient azitromycine daarom met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met voortdurende pro-aritmische condities (met name vrouwen en ouderen), zoals:

- Patiënten met aangeboren of vastgestelde QT-verlenging.
- Patiënten die momenteel worden behandeld met andere werkzame stoffen die het QT-interval verlengen, zoals antiaritmica uit klasse IA (kinidine en procaïnamide) en klasse III (dofetilide amiodaron en sotalol), cisapride en terfenadine; antipsychotica zoals pimozide; antidepressiva zoals citalopram en fluorquinolonen zoals moxifloxacin en levofloxacin.
- Patiënten met een verstoord elektrolytenevenwicht, met name in gevallen van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie.
- Patiënten met klinisch relevante bradycardie, hartritmestoornissen of ernstige hartinsufficiëntie.

Exacerbaties van de symptomen van myasthenia gravis en nieuwe uitbraak van het myastheniesyndroom zijn gemeld bij patiënten die behandeling met azitromycine kregen (zie rubriek 4.8).

De veiligheid en werkzaamheid voor de preventie of behandeling van Mycobacterium Avium Complex bij kinderen zijn niet vastgesteld.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucosegalactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Azitromycine (poeder voor orale) suspensie (200 mg/5 ml):

Voorzorg bij diabetespatiënten: 5 ml gereconstitueerde suspensie bevat 3,84 g sucrose.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antacida

In een farmacokinetisch onderzoek naar het effect van gelijktijdige toediening van antacida en azitromycine werd geen effect op de totale biologische beschikbaarheid gezien, hoewel de piekserumconcentraties met ongeveer 24% daalden. Patiënten die zowel behandeling met antacida alsook met azitromycine behoeven, dienen deze geneesmiddelen niet tegelijkertijd in te nemen.

Cetirizine

Bij gezonde vrijwilligers leidde de gelijktijdige toediening van azitromycine in een 5-daags regime bij de steady state van 20 mg cetirizine niet tot een farmacokinetische interactie en niet tot significante wijzigingen in het QT-interval.

Didanosine (dideoxyinosine)

Gelijktijdige toediening van 1200 mg/dag azitromycine met 400 mg/dag didanosine in 6 HIV-positieve proefpersonen leek geen effect te hebben op de steady-state farmacokinetiek van didanosine in vergelijking met placebo.

Digoxine en colchicine (P-gp-substraten)

Gemeld is dat gelijktijdige toediening van macrolide-antibiotica, waaronder azitromycine, met P-glycoproteïnesubstraten zoals digoxine en colchicine tot verhoogde serumspiegels van het P-glycoproteïnesubstraat leidt. Daarom dient, als azitromycine en P-gp-substraten zoals digoxine gelijktijdig worden toegediend, rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van verhoogde serumconcentraties van het substraat. Tijdens de behandeling met azitromycine en na stopzetting ervan zijn klinische opvolging, en mogelijk opvolging van de serumdigoxinespiegels, nodig.

Ergot-derivaten

Er is theoretisch een mogelijkheid van interactie tussen azithromycine en ergot-derivaten (zie rubriek 4.4).

Zidovudine

Enkelvoudige doses van 1000 mg azitromycine en meervoudige doses van 1200 mg of 600 mg azitromycine hadden weinig effect op de plasmafarmacokinetiek of op de uitscheiding via de urine van zidovudine of van zijn glucuronide metaboliet. De toediening van azitromycine verhoogde echter de concentraties gefosforyleerd zidovudine, de klinisch actieve metaboliet, in eenkernige cellen in het perifere bloed. De klinische significantie van deze bevinding is onduidelijk, maar patiënten kunnen er baat bij hebben.

Azitromycine vertoont geen significante interactie met het cytochroom P450-systeem van de lever. Het ondergaat vermoedelijk niet de farmacokinetische geneesmiddelinteracties die wel worden gezien bij erytromycine en andere macroliden. De inductie of inactivatie van cytochroom P450 in de lever via het cytochroom-metaboliëtencomplex doet zich met azitromycine niet voor.

Er zijn farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd tussen azitromycine en **de volgende geneesmiddelen** waarvan bekend is dat zij een significante, door cytochroom P450 gemedieerde, stofwisseling ondergaan.

Atorvastatine

Gelijktijdige toediening van atorvastatine (10 mg dagelijks) en azitromycine (500 mg dagelijks) wijzigde de plasmaconcentraties van atorvastatine niet (op basis van een HMG-CoA-reductaseremmingstest). Echter, tijdens post-marketing zijn gevallen van rhabdomyolyse gemeld bij patiënten die azitromycine met statines krijgen.

Carbamazepine

In een farmacokinetisch interactie-onderzoek bij gezonde vrijwilligers werd geen significant effect waargenomen op de plasmagehalten van carbamazepine of de actieve metaboliet ervan, bij patiënten die gelijktijdig azitromycine ontvingen.

Cimetidine

Er is onderzoek gedaan naar het effect van een enkele dosis cimetidine, toegediend 2 uur voor azitromycine, op de farmacokinetiek van azitromycine. Hierbij werden er geen veranderingen op de farmacokinetische parameters van azitromycine gezien.

Orale (cumarine) anticoagulantia

In farmacokinetisch interactie-onderzoek veranderde azitromycine het antistollingseffect niet van een enkele dosis van 15 mg warfarine toegediend aan gezonde vrijwilligers. Er zijn in de post-marketingperiode meldingen ontvangen van gepotentieerde antistolling als gevolg van gelijktijdige toediening van azitromycine en cumarine-anticoagulantia. Hoewel er geen causaal verband is vastgesteld, dient de frequentie van het bewaken van de protrombintijd te worden overwogen wanneer azitromycine wordt gebruikt bij patiënten die orale cumarine-anticoagulantia ontvangen.

Ciclosporine

In een farmacokinetisch onderzoek onder gezonde vrijwilligers die gedurende 3 dagen een orale dosis van 500 mg/dag azitromycine ontvingen en vervolgens een enkele orale dosis van 10 mg/kg ciclosporine ontvingen, bleken de daaropvolgende ciclosporine C_{\max} en AUC_{0-5} significant verhoogd te zijn. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij het overwegen van gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen. Indien gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen noodzakelijk is, dienen de ciclosporineniveaus te worden bewaakt en dient de dosis in overeenstemming hiermee te worden aangepast.

Efavirenz

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

Fluconazol

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 1200 mg azitromycine veroorzaakte geen wijziging in de farmacokinetiek van een enkele dosis van 800 mg fluconazol. De totale blootstelling aan en halfwaardetijd van azitromycine waren ongewijzigd door de gelijktijdige toediening van fluconazol. Er werd echter een klinisch niet-significante daling van de C_{\max} (18%) van azitromycine waargenomen.

Indinavir

De gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 1200 mg azitromycine had geen statistisch significant effect op de farmacokinetiek van indinavir wanneer dit werd toegediend als 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

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

Nelfinavir

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

Rifabutine

Gelijktijdige toediening van azitromycine en rifabutine had geen invloed op de serumconcentratie van beide geneesmiddelen.

Neutropenie werd waargenomen bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met azitromycine en rifabutine. Hoewel neutropenie in verband wordt gebracht met het gebruik van rifabutine kon een causale relatie tussen het optreden van neutropenie en de combinatie rifabutine met azitromycine niet worden vastgesteld (zie rubriek 4.8).

Sildenafil

Bij normaal gezonde mannelijke vrijwilligers werden geen aanwijzingen gevonden voor een effect van azitromycine (500 mg per dag gedurende 3 dagen) op de AUC en C_{max} van sildenafil of de belangrijkste circulerende metabooliet.

Terfenadine

In farmacokinetische onderzoeken zijn geen aanwijzingen gemeld van een interactie 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 zich een dergelijke interactie had voorgedaan.

Theofylline

Er zijn geen aanwijzingen voor een klinisch significante interactie wanneer azitromycine en theofylline gelijktijdig aan gezonde vrijwilligers worden toegediend.

Triazolam

Bij 14 gezonde vrijwilligers had gelijktijdige toediening van 500 mg azitromycine op dag 1 en 250 mg op dag 2 met 0,125 mg triazolam op dag 2 geen significant effect op 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 1200 mg azitromycine op dag 7, had geen significant effect op piekconcentraties, totale blootstelling of uitscheiding via de urine van hetzij trimethoprim, hetzij sulfamethoxazol. De serumconcentraties azitromycine waren gelijk aan concentraties die in andere onderzoeken werden waargenomen.

Astemizol, alfentanil

Er zijn geen gegevens over interacties met astemizol of alfentanil bekend. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van deze middelen met azitromycine gezien de beschreven versterking van de werking ervan bij gelijktijdig gebruik van het macrolide antibioticum erytromycine.

Proteaseremmers

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar betreffende een eventuele interactie met proteaseremmers.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van azitromycine bij zwangere vrouwen. In reproductietoxiciteitsonderzoek bij dieren werd aangetoond dat azitromycine de placenta passeert, maar er werden geen teratogene effecten waargenomen. De veiligheid van azitromycine tijdens de zwangerschap is niet bevestigd met betrekking tot het gebruik van de werkzame stof. Daarom dient azitromycine gedurende de zwangerschap uitsluitend te worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen het risico.

Borstvoeding

Van azitromycine is gemeld dat het wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar er zijn geen adequate en goed gecontroleerde klinische onderzoeken bij vrouwen die borstvoeding geven, die de farmacokinetische eigenschappen van uitscheiding van azitromycine in de moedermelk hebben gekarakteriseerd.

Vruchtbaarheid

In vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten werden verminderde zwangerschapspercentages opgemerkt na toediening van azitromycine. De relevantie van deze bevinding voor de mens is onbekend.

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

Er zijn geen gegevens bekend 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 optreden van de bijwerking duizeligheid.

4.8 Bijwerkingen

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen die zijn geïdentificeerd aan de hand van ervaring uit klinische onderzoeken en post-marketingsurveillance per systeem/orgaanklasse en frequentie. Bij de indeling in frequentiegroepen wordt gebruik gemaakt van de volgende conventie:

zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, < 1/10$); soms ($\geq 1/1000, < 1/100$);

zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt.

Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk verband houden met azitromycine op basis van ervaring bij klinisch onderzoek en post-marketing-surveillance:

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Candidiasis Orale candidiasis Vaginale infectie Pneumonie Schimmelinfectie Bacteriële infectie Faryngitis Gastro-enteritis Ademhalings-aandoening Rhinitis			Pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Leukopenie Neutropenie Eosinofilie			Trombocytopenie Hemolytische anemie
Immuunsysteem-aandoeningen			Angio-oedeem Overgevoeligheid			Anafylactische reactie (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Anorexia			

Psychische stoornissen			Nervositeit Slapeloosheid	Prikkelbaarheid		Agressie Angst Delirium Hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid Hoofdpijn Slaperigheid Dysgeusie Paresthesie	Hypo-esthesie			Syncope Convulsie Psychomotorische hyperactiviteit Anosmie Ageusie Parosmie Myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen		Gezichtsvermogen afgenomen				
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Doofheid	Ooraandoening Vertigo Gehoor beschadigd (inclusief verlies van het gehoor) Tinnitus			

Hartaandoeningen			Palpaties			Torsades de pointes (zie rubriek 4.4) Aritmie (zie rubriek 4.4), waaronder ventriculaire tachycardie Elektrocardiogram QT verlengd (zie rubriek 4.4)
Bloedvat-aandoeningen			Opvliegers			Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspneu Epistaxis			
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree Buikpijn Misselijkheid Flatulentie	Braken Dyspepsie	Constipatie Gastritis Dysfagie Opzwellling van de buik Droge mond Eructatie Mondulceratie Hypersecretie van speeksel			Pancreatitis Tongverkleuring Verkleuring van de tanden
Lever- en galaandoeningen			Leverfunctie afwijkend Hepatitis	Cholestatische geelzucht		Leverfalen (in zeldzame gevallen leidend tot overlijden) (zie rubriek 4.4) Fulminante hepatitis Hepatische necrose

Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag Pruritus	Urticaria Dermatitis Droge huid Hyperhidrose Syndroom van Stevens-Johnson Fotosensitiviteitsreactie	Acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP)	DRESS-syndroom (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)	Toxische epidermale necrolyse Erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie	Osteoartritis Myalgie Rugpijn Nekpijn			
Nier- en urineweg-aandoeningen			Dysurie Nierpijn			Acuut nierfalen Interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en voortplantingsaandoeningen			Metrorragie Testiculaire aandoening			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid	Oedeem Asthenie Malaise Gezichtsoedeem Pijn op de borst Pyrexie Pijn Perifeer oedeem			

<p>Onderzoeken</p>		<p>Verlaagde lymfocyten telling Verhoogde eosinofiele telling Verlaagd bloedbicarbonaat Verhoogde basofielen Verhoogde monocyt Verhoogde neutrofielen</p>	<p>Verhoogd aspartaat-aminotransferase Verhoogd alanine-aminotransferase Verhoogd bilirubine in bloed Verhoogd ureum in bloed Verhoogd creatinine in bloed Abnormaal kalium in bloed Verhoogd alkalische fosfatase in bloed Verhoogd chloride Verhoogd glucose Verhoogde bloedplaatjes Verlaagd hematocriet Verhoogd bicarbonaat Abnormaal natrium</p>			
<p>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</p>			<p>Postprocedurale complicatie</p>			

Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan de profylaxe en behandeling van Mycobacterium Avium Complex, op basis van ervaring in klinisch onderzoek en post-marketingsurveillance. Deze bijwerkingen verschillen in soort of in frequentie van de bijwerkingen die worden gemeld bij immediate-release-formuleringen of bij formuleringen met verlengde afgifte:

	Zeer vaak	Vaak	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexia	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid Hoofdpijn Paresthesie Dysgeusie	Hypo-esthesie
Oogaandoeningen		Gezichtsvermogen afgenomen	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Doofheid	Beschadigd gehoor Tinnitus
Hartaandoeningen			Palpataties
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree Buikpijn Misselijkheid Flatulentie Abdominaal ongemak Losse stoelgang		
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag Pruritus	Syndroom van Stevens-Johnson Fotosensitiviteitsreactie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid 16	Asthenie Malaise

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

Bijwerkingen die werden ervaren bij hogere dan aanbevolen doses leken op die bij normale doses. Kenmerkende symptomen van overdosering met macrolide antibiotica zijn: reversibel gehoorverlies, ernstige misselijkheid, braken en diarree.

In geval van overdosering zijn algemeen symptomatische en ondersteunende maatregelen naar behoefte geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: macroliden, ATC: J01FA10

Azitromycine is een azalide, een subklasse van de macrolide antibiotica. Azitromycine voorkomt, door binding aan de 50S ribosoom subunit, de translocatie van peptidketens van de ene kant van het ribosoom naar de andere. Hierdoor wordt RNA-afhankelijke eiwitsynthese in gevoelige organismen verhinderd.

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 concentratie-afhankelijke wijze. Vergeleken met alleen chloroquine waren de maximale gemiddelde (95% bovenste betrouwbaarheidsgrens) stijgingen van de 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.

Resistentiemechanisme:

De twee het 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)-dimethylering van adenine bij nucleotide A2058 (*E. coli* nummeringssysteem) van het 23S rRNA door methylasen gecodeerd door *erm* (erythromycine ribosoom methylase) genen. Ribosomale modificaties bepalen vaak de kruisresistentie (MLS_B fenotype) tegen andere klassen antibiotica waarvan de ribosomale bindingsplaatsen die van de macroliden overlappen: de lincosamiden (waaronder clindamycine) en de streptograminen 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 de 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 gramnegatieven, 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 erythromycine en azitromycine) gecodeerd door *mef* (A) genen.

Gevoeligheidsbreekpunten van testen

De EUCAST gevoeligheidscriteria worden weergegeven in de onderstaande tabel.

EUCAST gevoeligheidsbreekpunten voor azitromycine		
	MIC (mg/l)	
	Gevoelig	Resistent
<i>Staphylococcus</i> soort	≤1	>2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25	>0,5
<i>Streptococcus</i> groepen A, B, C, G	≤0,25	>0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,12	>4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,25	>0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,25	>0,5

EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing;

MIC = Minimaal remmende concentratie.

Antibacterieel spectrum:

Azitromycine vertoont kruisresistentie met erythromycineresistente Grampositieve isolaten. Zoals hierboven besproken, bepaalt een aantal ribosomale modificaties de kruisresistentie met andere klassen antibiotica waarvan de ribosomale bindingsplaatsen die van de macroliden overlappen: de lincosamiden (waaronder clindamycine) en de streptograminen B (waaronder bijvoorbeeld de quinupristinecomponent 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 viridans streptokokken en bij *Streptococcus agalactiae*.

Gevoeligheid Mycobacterium avium complex:

De gevoeligheidsmethodes en diagnostische procedures die op dit moment *in vitro* beschikbaar zijn om de mrc te bepalen van *Mycobacterium avium complex* (MAC) organismen zijn niet algemeen aanvaard en gevalideerd.

Breekpunten om aan te tonen dat klinisch geïsoleerde stammen van *M. avium* of *M. intracellulare* gevoelig zijn voor azitromycine zijn nog niet vastgesteld.

Gegevens uit klinisch onderzoek:

Patiënten die in een placebogecontroleerd onderzoek azitromycine kregen, hadden een één-jaar-cumulatieve incidentie van gedissemineerde MAC aandoening van 8,24% in vergelijking met 20,22% bij patiënten die placebo kregen.

Bij een groep patiënten met een CD4-telling $<10/\text{mm}^3$ is combinatietherapie met een ander geschikt middel te overwegen, daar de voordelen van de combinatie opwegen tegen potentiële nadelen.

In een vergelijkende studie werd een lager risico op ontwikkeling van MAC-bacteriaemie bij patiënten behandeld met azitromycine gezien dan bij patiënten behandeld met rifabutine. Patiënten die met een combinatie van azitromycine en rifabutine werden behandeld hadden één derde minder kans op de ontwikkeling van een MAC-bacteriaemie dan de patiënten die met één van deze geneesmiddelen werden behandeld.

De één-jaar-cumulatieve incidentie van gedissemineerde MAC aandoening was 7,62% met azitromycine, 15,25% met rifabutine en 2,75% met een combinatietherapie van azitromycine en rifabutine. Discontinuatie bij patiënten die de combinatietherapie ontvingen was echter wel groter door een slechtere tolerantie.

Bij studies naar de profylaxe tegen MAC infecties was door de behandeling met azitromycine het voorkomen van andere bacteriële infecties ook verminderd.

In klinisch onderzoek waarin de twee doseringen bij *Streptococcus faryngitis* bij kinderen (een enkele dosis van 10 mg/kg of 20 mg/kg gedurende 3 dagen) werden vergeleken, bleek de effectiviteit vergelijkbaar, maar de bacteriële eradicatie was hoger bij de 20 mg/kg/dag dosis.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van azitromycine na orale toediening bedraagt ongeveer 37%. Piekplasmaspiegels worden bereikt na 2-3 uur.

Distributie

Azitromycine dringt in het hele lichaam door. Farmacokinetische studies hebben significant hogere azitromycinespiegels 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). De gemiddelde maximaal waargenomen serumspiegel (C_{max}) na een enkele dosis van 500 mg bedraagt ongeveer 0,4 mg/ml, 2-3 uur na de toediening. 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 mg/g, 0,6-2,3 mg/g, 2,0-2,8 mg/g en 0-0,3 mg/ml gevonden in respectievelijk long, prostaat, tonsil en serum.

Gemiddelde piekconcentraties gemeten in perifere leukocyten, waar de MAC infectie actief is, waren 140 $\mu\text{g}/\text{ml}$. De concentratie bleef boven 32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ gedurende ongeveer 60 uur na een enkele orale toediening van 1200 mg.

Deze concentraties zijn hoger dan de mrc_{90} 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 52% bij 0,005 mg/ml tot 18% bij 0,5 mg/ml, afhankelijk van de serumconcentratie.

Eliminatie

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd volgt de weefsel-depletiehalfwaardetijd van 2 tot 4 dagen.

Bij oudere vrijwilligers (>65 jaar) werden iets hogere (29%) AUC waarden gezien na een 5-daagse kuur dan bij jongere vrijwilligers (<45 jaar). Deze verschillen worden echter niet als klinisch relevant aangemerkt; er wordt dan ook geen dosisaanpassing aanbevolen.

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/ml azitromycine, 2 dagen na een 5 daagse therapeutische kuur, zijn tezamen met 10 metabolieten (gevormd door N- en O-demethylering, door hydroxylering van de desosamine en aglycone ringen en door splijting van het cladinose conjugaat) aangetroffen in de gal bij de mens. Een vergelijking van HPLC en microbiologische bepalingmethoden suggereert dat de metabolieten geen rol spelen bij de microbiologische activiteit van azitromycine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder voor orale suspensie: sucrose (1,92 gram/100 mg dosis), natriumtrifosfaat (watervrij), hydroxypropylcellulose, xanthaangom en smaakstoffen.

Tabletten: gepregelatiniseerd zetmeel, watervrij calciumbifosfaat, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat en natriumlaurylsulfaat. De tabletten zijn gecoat met hydroxypropylmethylcellulose, lactose, triacetine en titaniumdioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van Zithromax tabletten 250 mg en 500 mg is 3 jaar.

De houdbaarheid van Zithromax poeder voor suspensie is 4 jaar.

De gereconstitueerde suspensie is 10 dagen houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De tabletten en de poeder bewaren beneden 30°C.

Na reconstitutie de suspensie bewaren beneden <25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zithromax 250, tabletten 250 mg worden geleverd in PVC/Alu doordrukstrips van 4 en 6 tabletten en in polyethyleen flacons van 10 tabletten.

Zithromax 500, tabletten 500 mg worden geleverd in PVC/Alu doordrukstrips van 2 en 3 tabletten en in polyethyleen flacons van 10 tabletten.

Zithromax, poeder voor orale suspensie wordt geleverd in polyethyleen flacons met

600 mg, 900 mg, 1200 mg en 1500 mg azitromycine. Na reconstitutie met respectievelijk 9 ml, 12 ml, 15 ml en 19 ml water bevat de suspensie per 5 ml 200 mg azitromycine. Een doseerspuitje en/of doseerlepeltje worden in de verpakking bijgevoegd.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding *suspensie*:

Maak het aan de wand hangende poeder los door op de flacon te tikken.

Voor de 15 ml (**600 mg**) flacon: voeg 9 ml water toe.

Voor de 22,5 ml (**900 mg**) flacon: voeg 12 ml water toe.

Voor de 30 ml (**1200 mg**) flacon: voeg 15 ml water toe.

Voor de 37,5 ml (**1500 mg**) flacon: voeg 19 ml water toe.

Schud goed.

De suspensie bevat per 5 ml 200 mg azitromycine en 1,92 g sucrose per 100 mg azitromycine. De zo gereed gemaakte suspensie dient bij kamertemperatuur (15-25°C) bewaard te worden; zij is 10 dagen houdbaar.

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

Pfizer bv, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle a/d IJssel.

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

Zithromax, poeder voor orale suspensie 200 mg/5 ml is in het register ingeschreven onder RVG 14999.

Zithromax 250, tabletten 250 mg zijn in het register ingeschreven onder RVG 19432

Zithromax 500, tabletten 500 mg zijn in het register ingeschreven onder RVG 19433

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 januari 1994 (poeder voor orale suspensie)

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 mei 1997 (tabletten 250 en 500 mg)

Datum van laatste verlenging: 14 januari 2014 (poeder voor orale suspensie)

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 11 januari 2013.

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 8 juni 2018