

Gerenvooiderde versie

**AZITROMYCINE 250 MG TEVA
AZITROMYCINE 500 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 maart 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Azitromycine 250 mg Teva bevat 250 mg azitromycine (als dihydraat) per filmomhulde tablet.
Azitromycine 500 mg Teva bevat 500 mg azitromycine (als dihydraat) per filmomhulde tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

250 mg tabletten: witte, langwerpige, biconvexe filmomhulde tabletten met aan één zijde de inscriptie 'AI 250'.

500 mg tabletten: lichtblauwe, langwerpige, biconvexe filmomhulde tabletten met aan één zijde de inscriptie 'AI 500' en een breukgleuf. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- infecties van de lagere luchtwegen: acute bronchitis en licht tot matig ernstige pneumonie verkregen buiten het ziekenhuis
- infecties van de hogere luchtwegen: sinusitis en faryngitis/tonsillitis
- acute otitis media
- infecties van huid en weke delen van milde tot matige ernst zoals folliculitis, cellulitis, erysipelas
- ongecompliceerde *Chlamydia trachomatis* urethritis en cervicitis.

Men dient rekening te houden met officiële aanwijzingen betreffende het juiste gebruik van antimicrobiële middelen.

Azitromycine is niet de eerste keuze voor empirische behandeling van infecties in gebieden waar de prevalentie van resistentie 10% of meer is (zie rubriek 5.1).

Gerenvooide versie

AZITROMYCINE 250 MG TEVA AZITROMYCINE 500 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 09 maart 2022

Bladzijde : 2

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De duur van de behandeling bij verschillende infectieziekten staat hieronder vermeld.

Pediatrie patiënten met een lichaamsgewicht boven 45 kg en volwassenen

De totale dosering van azitromycine is 1500 mg verspreid over drie dagen (500 mg eenmaal daags). Als alternatief kan de dosering worden verspreid over vijf dagen (500 mg als één enkele dosis op de eerste dag en daarna 250 mg eenmaal daags).

Bij ongecompliceerde *Chlamydia trachomatis* urethritis en cervicitis is de dosering 1000 mg in één enkele orale dosis.

De behandeling voor sinusitis is bedoeld voor volwassenen en adolescenten ouder dan 16 jaar.

Pediatrie patiënten met een lichaamsgewicht onder 45 kg

Tabletten zijn voor deze patiënten niet geïndiceerd. Er kunnen andere farmaceutische vormen van azitromycine worden gebruikt, zoals suspensies.

Ouderen

Dezelfde dosering als aanbevolen voor volwassenen wordt gebruikt bij de ouderen. Omdat ouderen aanhoudende pro-aritmische condities kunnen hebben wordt voorzichtigheid aanbevolen vanwege het risico op het ontwikkelen van hartritme stoornissen en Torsades de pointes (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (GFR 10-80 ml/min) (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte tot matig verstoorde leverfunctie (Child-Pugh klasse A of B) (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Azitromycine Teva moet dagelijks als enkele dosis worden toegediend. De tabletten kunnen onafhankelijk van maaltijden worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gerenvooiderde versie

AZITROMYCINE 250 MG TEVA AZITROMYCINE 500 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 maart 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

Allergische reacties

Net als bij erytromycine en andere macrolide antibiotica zijn ernstige allergische reacties gemeld, waaronder angio-oedeem en anafylaxie (zelden fataal), geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en dermatologische reacties waaronder acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN). Sommige van deze reacties met azitromycine hebben geleid tot recidiverende symptomen waarbij een langduriger observatie en behandeling nodig was.

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.

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (GFR 10-80 ml/min). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 10 ml/min) aangezien bij deze patiënten een verhoogde systemische blootstelling van 33% is waargenomen (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Aangezien azitromycine in de lever wordt geëlimineerd is voorzichtigheid geboden bij het gebruik door patiënten met een significante leverziekte. Gevallen van fulminante hepatitis mogelijk leidend tot levensbedreigende leverfalen zijn beschreven bij het gebruik van azitromycine (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten kunnen reeds bestaande leveraandoeningen hebben of kunnen andere hepatotoxische geneesmiddelen gebruiken.

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.

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 encefalopathie. Wanneer ernstige leverinsufficiëntie optreedt, dient de behandeling met azitromycine te worden stopgezet.

Ergotalkaloïden en azitromycine

Bij patiënten die ergotaminederivaten krijgen, is ergotisme ontstaan na gelijktijdige toediening van sommige macrolide antibiotica. Er zijn geen gegevens over een mogelijke interactie tussen ergotaminederivaten en azitromycine. Aangezien er echter een theoretische kans bestaat op ergotisme, mogen azitromycine en ergotaminederivaten niet tegelijk worden toegediend (zie rubriek 4.5).

QT-verlenging

Gerenvooiderde versie

AZITROMYCINE 250 MG TEVA AZITROMYCINE 500 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 09 maart 2022

Bladzijde : 4

Bij behandeling met andere macroliden, waaronder azitromycine zijn verlenging van cardiale repolarisatie en QT-interval waargenomen, waardoor er een kans is op het ontwikkelen van cardiale aritmieën en torsades de pointes (zie rubriek 4.8).

Omdat de volgende situaties kunnen leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (inclusief Torsades de pointes), wat kan leiden tot een hartstilstand, moet azitromycine met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met aanhoudende pro-aritmische condities (in het bijzonder vrouwen en oudere patiënten) zoals patiënten:

- met congenitale of aangetoonde verworven QT-verlenging
- die op dit moment worden behandeld met andere werkzame bestanddelen die het QT-interval verlengen, zoals anti-aritmica van klasse IA (quinidine en procainamide) en klasse III (dofetilide, amiodaron en sotalol), hydroxychloroquine, cisapride en terfenadine; antipsychotica zoals pimozide; antidepressiva zoals citalopram en fluoroquinolonen zoals moxifloxacin en levofloxacin
- met een verstoord elektrolytenevenwicht, vooral bij hypokaliëmie en hypomagnesiëmie
- met klinisch relevante bradycardie, cardiale aritmie of ernstige cardiale insufficiëntie.

De volgende informatie dient in overweging te worden genomen voordat azitromycine wordt voorgeschreven:

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

Vooraf in gebieden waar een hoge incidentie van erythromycine A resistentie voorkomt, is heel belangrijk om het verloop van het gevoeligheidspatroon voor azitromycine en andere antibiotica in beschouwing te nemen.

Pneumonie

Net als voor andere macroliden, is hoge resistentie van *Streptococcus pneumoniae* (>30%) voor azitromycine gemeld in enkele Europese landen (zie rubriek 5.1). Hiermee dient rekening gehouden te worden, wanneer infecties veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* behandeld worden.

Wekedeleninfecties

De belangrijkste veroorzaker van infecties van de weke delen, *Staphylococcus aureus*, is vaak resistent voor azitromycine. Om deze reden is een gevoeligheidstest een eerste vereiste bij de behandeling van een infectie van de weke delen.

Faryngitis/tonsillitis

Azitromycine is niet het middel van 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 azitromycine niet het middel van eerste keuze voor de behandeling van sinusitis.

Gerenvooiderde versie

AZITROMYCINE 250 MG TEVA AZITROMYCINE 500 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 09 maart 2022

Bladzijde : 5

Acute otitis media

Vaak is azitromycine niet het middel van eerste keuze voor de behandeling van acute otitis media.

Geïnficeerde brandwonden

Azitromycine is niet geïndiceerd voor de behandeling van geïnficeerde brandwonden.

Seksueel overdraagbare aandoeningen

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

Superinfecties

Zoals met alle antibiotica preparaties, wordt observatie voor symptomen van een superinfectie veroorzaakt door niet gevoelige organismen, waaronder schimmels, aanbevolen.

Neurologische of psychiatrische aandoeningen

Azitromycine dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met neurologische of psychiatrische aandoeningen.

Myasthenia gravis

Exacerbaties van de symptomen van myasthenia gravis en het voor het eerst optreden van myasthenie syndroom zijn gemeld bij patiënten die azitromycine ontvingen (zie rubriek 4.8).

Door Clostridioides difficile veroorzaakte diarree

Door *Clostridioides difficile* veroorzaakte diarree (CDAD) is gemeld bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, waaronder azitromycine; deze kan in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis. De behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale darmflora, wat kan leiden tot overmatige groei van *C. difficile*.

C. difficile produceert de toxinen A en B, die bijdragen aan het ontstaan van CDAD.

Hypertoxineproducerende stammen van *C. difficile* verhogen de morbiditeit en mortaliteit, aangezien deze infecties ongevoelig kunnen zijn voor antimicrobiële behandeling en colectomie kunnen vereisen. Bij alle patiënten die diarree melden na gebruik van antibiotica dient rekening gehouden te worden met CDAD. Een zorgvuldige anamnese is noodzakelijk, aangezien meer dan twee maanden na de toediening van antibacteriële middelen nog CDAD is gemeld.

Pseudomembraneuze colitis

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. Indien pseudomembraneuze colitis wordt veroorzaakt door azitromycine moeten antiperistaltica worden gecontra-indiceerd.

Langdurig gebruik

Gerenvooiderde versie

AZITROMYCINE 250 MG TEVA AZITROMYCINE 500 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 09 maart 2022

Bladzijde : 6

Men heeft nog geen kennis over de veiligheid en werkzaamheid bij langdurig gebruik van azitromycine bij de genoemde indicaties. In het geval van snel recidiverende infecties dient behandeling met een ander antibioticum te worden overwogen.

Mycobacterium avium complex (MAC)-infecties bij kinderen

De veiligheid en werkzaamheid van azitromycine voor de preventie of behandeling van *Mycobacterium avium* complex (MAC)-infecties bij kinderen is niet onderzocht.

Hulpstof

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde 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 antacidum met azitromycine werd geen effect op de totale biologische beschikbaarheid gezien, hoewel piek serum concentraties werden verminderd met ongeveer 25%. Bij patiënten die zowel azitromycine en antacida ontvangen, mogen de geneesmiddelen niet tegelijkertijd worden genomen. Azitromycine moet ten minste 1 uur voor of 2 uur na de antacida genomen worden.

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

Cetirizine

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.

Digoxine en colchicine (P-gp substraten)

Gelijktijdige toediening van macrolide antibiotica, waaronder azitromycine, met P-glycoproteïne substraten zoals digoxine en colchicine, zou resulteren in verhoogde serumspiegels van P-glycoproteïne substraat. Daarom, als azitromycine en P-gp substraten zoals digoxine gelijktijdig worden toegediend, moet de mogelijkheid van verhoogde serum concentraties van het substraat worden overwogen.

Zidovudine

Enkelvoudige doseringen van 1000 mg en meervoudige doseringen van 1200 mg of 600 mg azitromycine hadden weinig effect op de plasmafarmacokinetiek of de renale excretie van zidovudine of zijn glucuronidemetaboliet. Door toediening van azitromycine nam de concentratie van gefosforyleerd zidovudine, de klinisch actieve metaboliet, in de perifere mononucleaire bloedcellen echter toe. Het klinische belang van deze bevinding is onduidelijk, maar kan gunstig zijn voor de patiënten.

Gerenvooidere versie

AZITROMYCINE 250 MG TEVA AZITROMYCINE 500 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 09 maart 2022

Bladzijde : 7

Didanosine (dideoxyinosine)

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

Cytochroom P450

Azitromycine interageert niet significant met het hepatische cytochroom P450 systeem. Het is waarschijnlijk niet onderhevig aan de farmacokinetische geneesmiddelinteracties die men ziet bij erythromycine en andere macroliden. Hepatisch cytochroom P450 inductie of inactivatie via een cytochrommetabolietcomplex komt niet voor met azitromycine.

Ergot

Aangezien er een theoretische kans bestaat op ergotisme, wordt gelijktijdig gebruik van azitromycine en ergotaminederivaten niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische onderzoeken zijn uitgevoerd tussen azitromycine en de volgende middelen waarvan bekend is dat zij een significante cytochroom P450-gemedieerde metabolisatie ondergaan.

Atorvastatine

Gelijktijdig gebruik van atorvastatine (10 mg per dag) en azitromycine (500 mg per dag) wijzigde de plasmaconcentratie van atorvastatine niet (gebaseerd op een HMG-CoA-reductaseremmer assay). Echter, post-marketing gevallen van rhabdomyolyse bij patiënten die azitromycine met statines toegediend kregen, zijn gemeld.

Carbamazepine

In een farmacokinetische interactiestudie bij gezonde vrijwilligers is er geen significant effect waargenomen op de plasmawaarden van carbamazepine of zijn actieve metaboliet in patiënten die gelijktijdig azitromycine kregen toegediend.

Cimetidine

In een farmacokinetische studie waarbij de effecten werden onderzocht van een enkele dosis cimetidine, die 2 uur voor de dosis azitromycine werd gegeven, op de farmacokinetiek van azitromycine werden er geen wijzigingen in de farmacokinetiek van azitromycine gezien.

Coumarine-achtige orale anticoagulantia

In een farmacokinetische interactiestudie veranderde azitromycine het anticoagulante effect van een enkele dosis van 15 mg warfarine in gezonde vrijwilligers niet. In de postmarketingperiode zijn er gevallen beschreven van gepotentieerde anticoagulatie naar aanleiding van gelijktijdige toediening van azitromycine en een coumarine-achtige orale anticoagulantia. Ondanks dat een causaal verband niet is bewezen, moet men de frequentie van het monitoren van de protrombinetijd overwegen wanneer azitromycine wordt gebruikt bij patiënten die ook coumarine-achtige orale anticoagulantia gebruiken.

Gerenvooidere versie

AZITROMYCINE 250 MG TEVA AZITROMYCINE 500 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 09 maart 2022

Bladzijde : 8

Ciclosporine

In een farmacokinetische studie met gezonde vrijwilligers, die een orale dosis van azitromycine 500 mg per dag gedurende 3 dagen kregen toegediend en daarna een enkele 10 mg/kg orale dosis ciclosporine kregen toegediend, waren de C_{max} en AUC_{0-5} van ciclosporine significant gestegen. Daarom wordt voorzichtigheid getracht bij gelijktijdige toediening van deze middelen. Als combinatiebehandeling nodig is dienen de ciclosporine spiegels zorgvuldig te worden gecontroleerd en dient de ciclosporine dosering overeenkomstig te worden aangepast.

Efavirenz

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

Fluconazol

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis 1200 mg azitromycine wijzigde de farmacokinetica van een enkele dosis 800 mg fluconazol niet. De totale blootstelling en halfwaardetijd van azitromycine werden niet gewijzigd door gelijktijdige toediening met fluconazol. Er werd echter wel een klinisch insignificante daling in C_{max} (18%) van azitromycine gezien.

Indinavir

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

Methylprednisolon

In een farmacokinetische interactiestudie bij gezonde vrijwilligers had azitromycine geen significant effect op de farmacokinetica van methylprednisolon.

Midazolam

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

Nelfinavir

Gelijktijdig gebruik van azitromycine (1200 mg) en nelfinavir bij steady-state (750 mg driemaal daags) resulteert in een verhoging van de azitromycine concentraties. Er zijn geen klinisch significante bijwerkingen voorgekomen en verdere aanpassingen van de dosis zijn niet nodig.

Rifabutine

Gelijktijdige toediening van azitromycine en rifabutine heeft geen effect op de serumconcentraties van beide middelen.

Gerenvooidere versie

AZITROMYCINE 250 MG TEVA AZITROMYCINE 500 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 09 maart 2022

Bladzijde : 9

Neutropenie is voorgekomen bij patiënten die gelijktijdig azitromycine en rifabutine kregen toegediend. Hoewel neutropenie voorkomt bij het gebruik van rifabutine, is een causaal verband in combinatie met azitromycine niet vastgesteld (zie rubriek 4.8).

Sildenafil

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

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.

Azitromycine dient met voorzichtigheid te worden toegediend in combinatie met terfenadine.

Theofylline

Bij gelijktijdig gebruik van azitromycine en theofylline bij gezonde vrijwilligers is er geen bewijs van een klinisch significante farmacokinetische interactie.

Triazolam

Bij gelijktijdige toediening van 500 mg azitromycine op dag 1 en 250 mg op dag 2 met 0,125 mg triazolam op dag 2 was er bij 14 gezonde vrijwilligers geen significant effect op de farmacokinetische variabelen van 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 de piekconcentraties, totale blootstelling of urinaire excretie van zowel trimethoprim als sulfamethoxazol. Azitromycine serumconcentraties blijven gelijk in vergelijking met andere studies.

Cisapride

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 torsades de pointes veroorzaken.

Astemizol, alfentanil

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

Stoffen die het QT-interval verlengen

Gerenvooide versie

AZITROMYCINE 250 MG TEVA AZITROMYCINE 500 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 09 maart 2022

Bladzijde : 10

Azitromycine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en mogelijk hartritmestoornissen kunnen veroorzaken, bijv. hydroxychloroquine (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van azitromycine bij zwangere vrouwen. In reproductietoxiciteitsonderzoek bij dieren is aangetoond dat azitromycine de placenta passeert, maar er zijn geen teratogene effecten gezien. De veiligheid van azitromycine voor gebruik tijdens de zwangerschap is niet aangetoond. Daarom mag azitromycine tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de voordelen zwaarder wegen dan de nadelen.

Borstvoeding

Azitromycine is gemeld te worden uitgescheiden in de moedermelk, maar er zijn geen adequate en goed-gecontroleerde klinische studies uitgevoerd bij vrouwen die borstvoeding gaven die de farmacokinetiek van azitromycine uitscheiding in de moedermelk goed weergaven.

Er werden geen ernstige bijwerkingen door azitromycine waargenomen bij kinderen die borstvoeding kregen. Een beslissing moet worden genomen of de borstvoeding wordt gestaakt of dat de behandeling met azitromycine wordt gestaakt/al dan niet wordt opgestart, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Bij vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd onder ratten, werd een verminderd aantal zwangerschappen gezien na toediening van azitromycine. De relevantie hiervan voor mensen is onbekend.

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

Azitromycine Teva heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te gebruiken. Mogelijke bijwerkingen zoals duizeligheid en toevallen dienen echter te worden overwogen wanneer dergelijke activiteiten worden uitgevoerd.

4.8 Bijwerkingen

Ongeveer 13% van de patiënten in klinische onderzoeken maakte melding van bijwerkingen, meestal van maagdarmsstelselaandoeningen.

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen beschreven die zijn geïdentificeerd door klinische ervaring en sinds het middel in de handel is, ingedeeld op orgaanklasse en frequentie.

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt.

Gerenvoieerde versie

**AZITROMYCINE 250 MG TEVA
AZITROMYCINE 500 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 09 maart 2022

Bladzijde : 11

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Candidiasis Vaginale infectie Longontsteking Schimmelinfectie Bacteriële infectie Keelholteontsteking Gastro-enteritis Ademhalingsstoornis Rhinitis Orale candidiasis			Pseudomembraneuze collitis (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	Agitatie		Agressie

Gerenvoieerde versie

**AZITROMYCINE 250 MG TEVA
AZITROMYCINE 500 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 09 maart 2022

Bladzijde : 12

			Slapeloosheid	Depersonalisatie		Angst Delirium Hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	Duizeligheid Slaperigheid Dysgeusie Paresthesie			Syncoop Psychomotorische hyperactiviteit Anosmie Ageusie Parosmie Myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen			Visuele veranderingen			
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Ooraandoening Oorsuizen			
Hartaandoeningen			Palpitaties			Torsades de pointes (zie rubriek 4.4) Aritmieën (zie rubriek 4.4) inclusief ventriculaire tachycardie Elektrocardiogram verlengd QT (zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen			Opvliegers			Hypotensie

Gerenvoieerde versie

**AZITROMYCINE 250 MG TEVA
AZITROMYCINE 500 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 09 maart 2022

Bladzijde : 13

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Dyspneu Epitaxis			
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree	Overgeven Buikpijn Misselijkheid	Constipatie Flatulentie Dyspepsie Gastritis Dysfagie Opgezette buik Droge mond Oprisping Mondulceratie Speekselvloed Dunne ontlasting	Verkleuring van de tanden		Pancreatis Verkleuring van de tong
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis	Abnormale leverfunctiewaarden Cholestatische Geelzucht		Leverfalen (wat zelden fataal afliep) (zie rubriek 4.4) Fulminante hepatitis Levernecrose
Huid- en onderhuidaandoeningen			Uitslag Pruritus Urticaria Dermatitis Droge huid Hyperhidrose	Fotosensibiliteitsreactie, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)	Geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	Stevens Johnson syndroom Toxische epidermale necrolyse Erythema multiforme Maculopapulaire

Gerenvoieerde versie

**AZITROMYCINE 250 MG TEVA
AZITROMYCINE 500 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 maart 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

						uitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Osteoartritis Myalgie Rugpijn Nekpijn			Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen			Dysurie Nierpijn			Acuut nierfalen Interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Vaginitis Metrorragie Testiculaire stoornis			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Oedeem Asthenie Malaise Vermoeidheid Gezichtsoedeem Pijn op de borst Pyrexie Pijn Periferoedeem			
Onderzoeken		Lymfocyten afgenomen Eosinofielen toegenomen Bloed	Asparaat aminotransferase toegenomen Alanine aminotransferase			

Gerenvoieerde versie

**AZITROMYCINE 250 MG TEVA
AZITROMYCINE 500 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 maart 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

		bicarbonaat afgenomen Basofielen toegenomen Monocyten toegenomen Neutrofielen toegenomen	toegenomen Bloedbilirubine toegenomen Bloedureumgehalte toegenomen Bloed creatinine toegenomen Afwijkend kalium- gehalte in het bloed Bloedalkalinefosfatase fosfatase toegenomen Chlorine toegenomen Glucose toegenomen Bloedplaatjes toegenomen Hematocriet afgenomen Bicarbonaat toegenomen Afwijkend natrium- gehalte			
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Postprocedure complicatie			

Gerenvoieerde versie

**AZITROMYCINE 250 MG TEVA
AZITROMYCINE 500 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 09 maart 2022

Bladzijde : 16

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:

	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, < 1/100)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexia	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid Hoofdpijn Paresthesie Dysgeusie	Hypesthesie
Oogaandoeningen		Visuele afwijking	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Doofheid	Slechthorend Tinnitus
Hartaandoeningen			Hartkloppingen
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree Buikpijn Misselijkheid Winderigheid Buikklachten Dunne ontlasting		
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag Pruritus	Steven-Johnson syndroom Fotosensitiviteitsreactie
Spier- en bindweefselaandoeningen		Artralgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid	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

De bijwerkingen bij doseringen hoger dan aanbevolen, waren vergelijkbaar met bijwerkingen na normale dosering.

Gerenvooidere versie

**AZITROMYCINE 250 MG TEVA
AZITROMYCINE 500 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 maart 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17

Symptomen

Tot de typische symptomen van overdosering met macrolide antibiotica behoren: reversibel gehoorverlies, ernstige misselijkheid, braken en diarree.

Behandeling

In geval van overdosering zijn toediening van geactiveerde houtskool en algemene symptomatische behandeling en maatregelen om de vitale functies te ondersteunen aangewezen zoals vereist.

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 azalidegroep.

Het molecuul wordt geconstrueerd door toevoeging van een stikstof atoom aan de lacton ring van erytromycine A. De chemische naam van azitromycine is 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homo-erytromycine A. Het molecuulgewicht is 749.0.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van azitromycine is gebaseerd op de onderdrukking van bacteriële proteïnesynthese door binding aan de 50S subunit waardoor de translocatie van peptiden wordt geïnhibeed.

(Kruis)resistentie

Over het algemeen is gemeld dat de resistentie van verschillende bacteriespecies tegen macroliden berust op drie mechanismen die verband houden met wijziging van de doellocatie, modificatie van het antibioticum of gewijzigd antibioticumtransport (efflux). De efflux wordt bij streptokokken verzorgd door de *mef*-genen en resulteert in een beperkte resistentie tegen macroliden (M-fenotype). Doelmodificatie wordt geregeld door *erm*-gecodeerde methylasen.

Er bestaat een complete kruisresistentie tussen erytromycine, azitromycine, andere macroliden en lincosamiden voor *Streptococcus pneumoniae*, bèta-hemolytische streptokokken van groep A, *Enterococcus* spp. en *Staphylococcus aureus*, waaronder methicilline-resistente *S. aureus* (MRSA).

Penicilline-gevoelige *S. pneumoniae* zullen eerder gevoelig zijn voor azitromycine dan penicilline-resistente stammen van *S. pneumoniae*. Methicilline-resistente *S. aureus* (MRSA) zal minder snel gevoelig zijn voor azitromycine dan methicilline-gevoelige *S. aureus* (MSSA).

Gerenvoieerde versie

AZITROMYCINE 250 MG TEVA AZITROMYCINE 500 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 09 maart 2022

Bladzijde : 18

De inductie van significante resistentie bij zowel *in vitro* als *in vivo* modellen is ≤ 1 verdunningsverhoging in de MIC's voor *S. pyogenes*, *H. influenzae* en *Enterobacteriaceae* na negen subletale passages van werkzaam bestanddeel en drie verdunningstoenames voor *S. aureus* en ontwikkeling van *in vitro* resistentie door mutatie is zeldzaam.

Breekpunten

Azitromycine gevoeligheids-breekpunten voor typisch bacteriële pathogenen:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) breekpunten (2021, v. 11.0):

Pathogenen	Gevoelig [mg/l]	Resistent [mg/l]
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	≤ 1	> 2
Streptococcus groepen A, B, C en G ¹	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	Opmerking ²	Opmerking ²
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Opmerking ³	Opmerking ³

¹ Erytromycine kan worden gebruikt om de gevoeligheid voor azitromycine te bepalen.

² Klinisch bewijs voor de werkzaamheid van macroliden bij luchtweginfecties met *H. influenzae* is tegenstrijdig vanwege de hoge spontane genezingspercentages. Mocht het nodig zijn om een macrolide te testen tegen deze soort, dan moeten de epidemiologische grenswaarden (ECOFF's) worden gebruikt om stammen met verworven resistentie te detecteren. De ECOFF voor azitromycine is 4 mg/l.

³ Azitromycine wordt altijd gebruikt in combinatie met een ander effectief middel. Voor testdoeleinden met als doel verworven resistentiemechanismen te detecteren, is de ECOFF 1 mg/l.

Gevoeligheid

De prevalentie van resistentie kan zowel geografisch als in de tijd verschillen voor bepaalde species, plaatselijke informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig dient advies ingewonnen te worden bij experts, indien de lokale prevalentie zodanig is dat het nut van het middel in ieder geval voor bepaalde type infecties twijfelachtig is.

Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn: prevalentie van resistentie is gelijk aan of groter dan 10% in minstens één land in de Europese Unie.

Tabel 1: Antibacterieel spectrum van Azitromycine

Species
Doorgaans gevoelige species
Aeroob Gram-positief
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Erythromycine-gevoelig

Gerenvoieerde versie

AZITROMYCINE 250 MG TEVA
AZITROMYCINE 500 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 maart 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

Penicilline-gevoelig
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Erytromycine-gevoelig
Aeroob Gram-negatief
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Escherichia coli</i> -ETEC
<i>Escherichia coli</i> -EAEC
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Erytromycine-gevoelig
Erytromycine-intermediair
<i>Pasteurella multocida</i>
Anaeroob
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Porphyromonas</i> spp.
<i>Propionibacterium</i> spp.
Andere micro-organismen
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Listeria</i> spp.
<i>Mycobacterium avium</i> Complex
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urelyticum</i>
Soorten waarvoor resistentie een probleem kan zijn
Aeroob Gram-positief
<i>Staphylococcus aureus</i>
Methicilline-gevoelig
Coagulase neg.- stafylokokken
Methicilline-gevoelig*
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Penicilline-intermediair
Penicilline-resistent
Erytromycine-intermediair
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Erytromycine-intermediair
<i>Streptococci viridans</i> groep
Penicilline-intermediair

Gerenvoieerde versie

AZITROMYCINE 250 MG TEVA AZITROMYCINE 500 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 09 maart 2022

Bladzijde : 20

Aeroob Gram-negatief
<i>Moraxella catarrhalis</i> Erytromycine-resistent
Anaeroob
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
Inherent resistente organismen
Aeroob Gram positief
<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Erytromycine-resistent Penicilline & erytromycine resistent
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erytromycine-resistent
<i>Streptococci viridans groep</i> Penicilline-resistent Erytromycine-resistent
Aeroob Gram-negatief
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaeroob
<i>Bacteroides fragilis groep</i>

*Resistentie is groter dan 50%

Pediatrische populatie

Naar aanleiding van de beoordeling van studies uitgevoerd in kinderen, is het gebruik van azitromycine niet aanbevolen voor de behandeling van malaria, noch als monotherapie noch in combinatie met chloroquine of op artemisinine gebaseerde geneesmiddelen, doordat non-inferioriteit tegen anti-malaria geneesmiddelen die worden aanbevolen voor de behandeling van ongecompliceerde malaria niet vastgesteld was.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

Oraal toegediende azitromycine dringt in het hele lichaam door. Farmacokinetische studies hebben aanzienlijk hogere azitromycineconcentraties in de weefsels (tot 50 maal de maximale concentratie waargenomen in het 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

Gerenvooide versie

AZITROMYCINE 250 MG TEVA AZITROMYCINE 500 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 maart 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 21

maximaal waargenomen concentratie (C_{max}) na een enkele dosis van 500 mg bedraagt ongeveer 0,4 $\mu\text{g/ml}$, 2-3 uur na toediening. Bij de aanbevolen dosering treedt geen accumulatie op in het serum/plasma. Accumulatie treedt wel op in de weefsels waar de spiegels veel hoger zijn dan in het serum/plasma. Drie dagen na toediening van 500 mg als een enkele gift of in verdeelde doses worden concentraties van 1,3-4,8 $\mu\text{g/g}$, 0,6-2,3 $\mu\text{g/g}$, 2,0-2,8 $\mu\text{g/g}$ en 0-0,3 $\mu\text{g/ml}$ gevonden in respectievelijk long, prostaat, tonsil en serum.

Gemiddelde piekconcentraties gemeten in perifere leukocyten zijn hoger dan de MIC_{90} van de meest voorkomende pathogenen.

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

De binding van azitromycine aan plasma-eiwitten is variabel en varieert van 52% bij 0,005 $\mu\text{g/ml}$ tot 18% bij 0,5 $\mu\text{g/ml}$, afhankelijk van de serumconcentratie.

Biotransformatie en eliminatie

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd volgt de weefseldepletiehalfwaardetijd van 2 tot 4 dagen. Bij oudere vrijwilligers (>65 jaar) werden na een 5-daagse kuur altijd hogere (29 %) AUC-waarden waargenomen dan bij jongere vrijwilligers (<45 jaar). Deze verschillen worden echter niet als klinisch relevant beschouwd; derhalve wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. Ongeveer 12% van een intraveneus toegediende dosis wordt in ongewijzigde vorm uitgescheiden met de urine gedurende een periode van 3 dagen; het grootste deel tijdens de eerste 24 uur. Concentraties tot 237 $\mu\text{g/ml}$ azitromycine, 2 dagen na een 5 daagse behandelingskuur, 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 gal bij de mens. Een vergelijking van HPLC en microbiologische bepaling suggereert dat de metabolieten geen rol spelen bij de microbiologische activiteit van azitromycine.

Farmacokinetiek bij bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

Na een enkele orale dosis azitromycine 1 g namen de gemiddelde C_{max} en AUC_{0-120} respectievelijk toe met 5,1% en 4,2% bij proefpersonen met lichte tot matige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid 10-80 ml/min) vergeleken met een normale nierfunctie ($GFR > 80$ ml/min). Bij proefpersonen met ernstige nierinsufficiëntie ($GFR < 10$ ml/min) namen de gemiddelde C_{max} en AUC_{0-120} in vergelijking met normaal respectievelijk toe met 61% en 35%.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie bestaan geen aanwijzingen voor een duidelijke verandering in de serumfarmacokinetiek 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. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van azitromycine bij

Gerenvooiderde versie

AZITROMYCINE 250 MG TEVA AZITROMYCINE 500 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 09 maart 2022

Bladzijde : 22

ernstige leveraandoeningen.

Ouderen

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

Pediatrische populatie

De farmacokinetiek is onderzocht bij kinderen van 4 maanden - 15 jaar die capsules, granulaat of een suspensie gebruikten. Bij 10 mg/kg op dag 1 gevolgd door 5 mg/kg op dag 2-5 is de verkregen C_{max} iets lager dan bij volwassenen met 224 $\mu\text{g/l}$ bij kinderen van 0,6-5 jaar en na 3 dagen dosering en 383 $\mu\text{g/l}$ bij patiënten van 6-15 jaar. De $t_{1/2}$ na 36 uur bij de oudere kinderen lag binnen het verwachte bereik voor volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij dierstudies waarbij gebruik gemaakt werd van blootstellingen die 40 keer zo hoog waren als die werden bereikt bij de klinisch therapeutisch 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 elektrofysiologische onderzoeken is gebleken dat azitromycine het QT-interval verlengt.

Carcinogeen potentieel

Er zijn geen langetermijnstudies 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.

Reproductieve toxiciteit

Bij embryotoxiciteitsstudies met ratten werden geen teratogene effecten waargenomen na orale toediening van azitromycine. Bij ratten leidden azitromycinedoseringen van 100 en 200 mg/kg lichaamsgewicht tot een lichte vertraging van de foetale ossificatie en gewichtstoename van de moeder. Bij peri- en postnatale studies met ratten werden na behandeling met 50 mg/kg/dag azitromycine en meer lichte vertragingen waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gerenvoieerde versie

**AZITROMYCINE 250 MG TEVA
AZITROMYCINE 500 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 maart 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 23

Kern

Calciumwaterstoffosfaat
Hypromellose
Maïszetmeel
Voorverstijfseld zetmeel
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat
Natriumlaurylsulfaat

Coating

Hypromellose
Kleur indigoblaauw (132) (alleen 500 mg tabletten)
Titaniumdioxide (E171)
Polysorbaat 80
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

PVC/Aluminium blisters.

Azitromycine 250 mg Teva is verpakt in blisterverpakkingen à 2, 4, 6 of 10 filmomhulde tabletten.
Azitromycine 500 mg Teva is verpakt in blisterverpakkingen à 1, 2, 3, 6 of 30 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

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

Gerenvooidere versie

**AZITROMYCINE 250 MG TEVA
AZITROMYCINE 500 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 maart 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 24

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 28933, filmomhulde tabletten 250 mg
RVG 28934, filmomhulde tabletten 500 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 november 2004
Datum van laatste verlenging: 8 november 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5: 12 mei 2022

0322.13v.FN