

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azitromycine Viatris 250 mg, filmomhulde tabletten  
Azitromycine Viatris 500 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIVE SAMENSTELLING

Azitromycine Viatris 250 mg:  
Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg azitromycine (als azitromycine dihydraat).

Azitromycine Viatris 500 mg:  
Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg azitromycine (als a azitromycine dihydraat).

### Hulpstofmet bekend effect:

Azitromycine Viatris 250 mg, filmomhulde tabletten:  
Elke filmomhulde tablet bevat 3.08, mg lactose (als lactosemonohydraat).

Azitromycine Viatris 500 mg, filmomhulde tabletten:  
Elke filmomhulde tablet bevat 6.16 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Azitromycine Viatris 250 mg: witte tot gebroken witte, langwerpige filmomhulde tabletten en glad aan beide zijden.

Azitromycine Viatris 500 mg: witte tot gebroken witte, langwerpige filmomhulde tabletten met een diepe breukstreep aan één zijde en een deelstreep aan de andere zijde.

Uitsluitend voor Azitromycine Viatris 500 mg: de tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Azitromycine is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties, die veroorzaakt zijn door azitromycine-gevoelige micro-organismen (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.1):

- acute bacteriële sinusitis (adequaat gediagnosticeerd);
- acute bacteriële otitis media (adequaat gediagnosticeerd);
- faryngitis, tonsillitis;
- acute exacerbatie van chronische bronchitis (adequaat gediagnosticeerd);
- lichte tot matig ernstige pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis;
- infecties aan de huid en weke delen van milde tot matige ernst, bijvoorbeeld folliculitis, cellulitis, erysipelas;
- ongecompliceerde urethritis en cervicitis, als gevolg van *Chlamydia trachomatis*.

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

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

Azitromycine dient in één enkele dagelijkse dosis te worden toegediend. De duur van de behandeling bij de verschillende infecties wordt hier beneden aangegeven.

### Volwassenen, ouderen, kinderen en adolescenten die meer dan 45 kg wegen

De totale dosering van azitromycine is 1500 mg verdeeld over drie dagen (500 mg eenmaal daags). Als alternatief kan de dosering worden verdeeld over 5 dagen (500 mg als een 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 gift.

De behandeling van sinusitis is geïndiceerd voor volwassenen en adolescenten van 16 jaar en ouder.

### Kinderen en adolescenten met een lichaamsgewicht tot en met 45 kg

De tabletten zijn niet geïndiceerd voor deze patiënten. Andere farmaceutische vormen van azitromycine zijn beschikbaar, zoals suspensies.

### Ouderen

Voor ouderen is geen dosisaanpassing vereist. Vanwege het risico op het ontwikkelen van hartritmestoornissen en torsades de pointes is er bijzondere voorzichtigheid geboden bij oudere patiënten, omdat het patiënten kunnen zijn met chronische pro-aritmische condities (zie rubriek 4.4).

### Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (GFR 30-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) is aanpassing van de dosering niet noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

### Patiënten met leverinsufficiëntie

Aanpassing van de dosis is niet nodig bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A of B) (zie rubriek 4.4).

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tabletten kunnen met of zonder voedsel ingenomen worden.

## 4.3. Contra-indicaties

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

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

### Overgevoeligheid

Net als bij erytromycine en andere macroliden zijn er zeldzame ernstige allergische reacties gemeld, waaronder angioneurotisch oedeem en anafylaxie (zelden fataal), dermatologische reacties waaronder acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS). Bij gebruik van azitromycine hebben een aantal van deze reacties geleid tot terugkerende symptomen en vereisten een langere observatie- en behandelingsperiode.

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

#### Nierinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij patiënten met een milde tot matige 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).

#### Leverinsufficiëntie

Aangezien 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 levensbedreigende leverfalen zijn beschreven bij het gebruik van azitromycine (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten hadden mogelijk een al bestaande leveraandoening of hebben mogelijk andere leverbeschadigende geneesmiddelen gebruikt.

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

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.

#### Infantiele hypertrofische pylorusstenose

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.

#### Ergotalkaloiden en azitromycine

Gebleken is dat gelijktijdig gebruik van ergotalkaloiden en macrolide antibiotica de ontwikkeling van ergotisme versnelt. De interacties tussen ergotalkaloiden en azitromycine zijn niet onderzocht. Omdat ontwikkeling van ergotisme echter mogelijk is, dienen azitromycine en ergotalkaloïdederivaten niet tegelijk te worden toegediend.

#### QT-verlenging

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

Daarom kunnen de volgende situaties leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (waaronder torsade de pointes), wat kan resulteren in een hartstilstand. Azitromycine dient daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met chronische pro-aritmische condities (vooral vrouwen en oudere patiënten), zoals:

- patiënten met congenitale of gedocumenteerde verworven QT-prolongatie;

- 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 (zie rubriek 4.5);
- patiënten met een verstoord elektrolytenevenwicht, met name in gevallen van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie;
- patiënten met klinisch relevante bradycardie, hartritmestoornissen of ernstig hartfalen.

#### Myasthenia gravis en azitromycine

Verergering van de symptomen van myasthenia gravis en het ontstaan van het myastheniasyndroom zijn gemeld bij patiënten die azitromycine therapie krijgen (zie rubriek 4.8).

#### Superinfecties

Zoals bij elk antibioticum, dient er te worden gelet op mogelijke symptomen van superinfecties veroorzaakt door niet-gevoelige verwekkers, zoals schimmels.

#### Clostridium difficile-geassocieerde diarree

*Clostridium difficile*-geassocieerde diarree (CDAD) is voorgekomen bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, met inbegrip van azitromycine, en kan in ernst voorkomen van milde diarree tot fatale colitis. Behandeling met antibacteriële middelen kan de normale darmflora in het colon wijzigen wat kan leiden tot een overgroei van *C. difficile*.

*C. difficile* produceert toxine A en B welke meewerken aan de ontwikkeling van CDAD.

Hypertoxineproducerende stammen van *C. difficile* veroorzaken een verhoogde morbiditeit en mortaliteit, omdat deze infecties bestendig kunnen zijn voor antimicrobiële behandeling. Hierdoor kan een colectomie nodig zijn. CDAD moet bij alle patiënten overwogen worden die diarree krijgen na het gebruik van antibiotica. Een duidelijke medische voorgeschiedenis is nodig omdat CDAD 2 maanden na toediening van antibacteriële middelen kan voorkomen.

#### **Voordat azitromycine voorgeschreven wordt, moet rekening gehouden worden met het volgende:**

Azitromycine filmomhulde tabletten zijn niet geschikt voor de behandeling van ernstige infecties waarbij snel een hoge concentratie antibioticum in het bloed vereist is.

Net als bij andere macroliden, zijn hoge resistentiepercentages van *Streptococcus pneumoniae* voor azitromycine gemeld in sommige Europese landen (zie rubriek 5.1). Hiermee moet rekening gehouden worden wanneer infecties behandeld worden die veroorzaakt worden door *Streptococcus pneumoniae*.

De hoofdveroorzaker van infecties van weke delen, *Staphylococcus aureus*, is vaak resistent voor azitromycine. Gevoeligheidsbepalingen worden dan ook beschouwd als voorwaarde voor de behandeling met azitromycine van infecties van de weke delen.

#### Faryngitis/tonsillitis

Azitromycine is niet de eerste keus bij de behandeling van faryngitis en tonsillitis die veroorzaakt worden door *Streptococcus pyogenes*. Hiervoor en voor de profylaxe van acute reumatoïde koorts is penicilline de eerste keus van behandeling.

#### Sinusitis

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

#### Acute otitis media

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

#### Geïnfecteerde brandwonden

Azitromycine is niet geïndiceerd voor de behandeling van geïnfecteerde brandwonden.

#### Seksueel overdraagbare aandoeningen.

Wanneer sprake is van seksueel overdraagbare aandoeningen moet een gelijktijdige infectie met *T. pallidum* uitgesloten worden.

#### Neurologische en psychiatrische aandoeningen

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

#### Langdurig gebruik

Er is geen ervaring betreffende de veiligheid en werkzaamheid bij langdurige gebruik van azitromycine bij de genoemde indicaties. In het geval van snel recidiverende infecties dient behandeling met een ander antibacterieel middel overwogen te worden.

In verband met kruisresistentie tussen macroliden, is het met name van belang om in gebieden waar een hoge incidentie van resistentie voor erytromycine bestaat rekening te houden met de evolutie van het patroon van gevoeligheid voor azitromycine en andere macroliden (zie rubriek 5.1).

Azitromycine is niet de eerste keus wanneer een empirische behandeling van infecties gestart wordt in gebieden waar de prevalentie van resistente isolaten 10% is of meer (zie rubriek 5.1).

#### Pediatrische patiënten

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

Dit geneesmiddel bevat lactose Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Azitromycine Viatris 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 het effect van gelijktijdige toediening van antacida en azitromycine werd geen effect op de totale biologische beschikbaarheid gezien, hoewel de in het plasma gemeten piekconcentraties van azitromycine met ongeveer 24% daalden. Bij patiënten die zowel azitromycine en antacida gebruiken, mogen deze geneesmiddelen niet gelijktijdig worden ingenomen. Azitromycine dient minstens 1 uur voor of 2 uur na antacida ingenomen te worden.

#### Cetirizine

Bij gezonde vrijwilligers resulteerde gelijktijdige toediening van azitromycine en cetirizine 20 mg gedurende 5 dagen bij steady-state niet in farmacokinetische interactie noch in significante veranderingen in het QT-interval.

#### Didanosine (dideoxyinosine)

Bij 6 hiv-positieve proefpersonen bleek gelijktijdige toediening van azitromycine 1200 mg/dag en didanosine 400 mg/dag de steady-state farmacokinetiek van didanosine in vergelijking met placebo niet te beïnvloeden.

#### Digoxine en colchicine (P-gp substraten)

Er is gemeld dat gelijktijdige toediening van macroliden, waaronder azitromycine, met P-glycoproteïne substraten, zoals digoxine en colchicine, resulteert in verhoogde serumspiegels van het P-glycoproteïne substraat. Bij gelijktijdige toediening van azitromycine en P-gp substraten, zoals digoxine, moet daarom rekening worden gehouden met de mogelijkheid van verhoogde serum concentraties van het substraat. Tijdens de behandeling met azitromycine en na stopzetting ervan zijn klinische monitoring en mogelijk opvolging van de serumdigoxinespiegels nodig.

#### Zidovudine

Enkelvoudige doses van 1000 mg azitromycine en meervoudige doses van 600 mg of 1200 mg azitromycine hadden weinig effect op de plasmafarmacokinetiek of de renale excretie van zidovudine of zijn glucuronidemetafoliet. Door toediening van azitromycine nam echter de concentratie van gefosforyleerd zidovudine, de klinisch actieve metafoliet in de perifere mononucleaire bloedcellen, toe. De klinische significantie van deze bevinding is onduidelijk, maar het kan mogelijk een voordeel zijn voor patiënten.

Azitromycine gaat geen significant interactie aan met het cytochroom P450-systeem. Verondersteld wordt dat het niet de farmacokinetische geneesmiddelinteracties ondergaat zoals die gezien worden bij erytromycine en andere macroliden. Hepatische cytochroom P450-inductie of -inactivering via het cytochroom-metabolietcomplex vindt bij azitromycine niet plaats.

#### Ergotaminederivaten

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

Er is farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd met azitromycine en de volgende geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een significant, door cytochroom P450 gemedieerd, metabolisme ondergaan.

#### Astemizol en alfentanil

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

#### Atorvastatine

Gelijktijdige toediening van atorvastatine (10 mg per dag) en azitromycine (500 mg per dag) veranderde de plasmaconcentratie van atorvastatine (gebaseerd op een HMGCoA reductaseremmingstest) niet. Echter, er zijn post-marketing gevallen gemeld van rbdomyolyse bij patiënten die gelijktijdig statines met azitromycine gebruiken.

#### Carbamazepine

In een farmacokinetische interactiestudie bij gezonde vrijwilligers werd geen significant effect gezien op de plasmawaarden van carbamazepine of de actieve metafoliet van carbamazepine, in patiënten die gelijktijdig azitromycine kregen toegediend.

#### Cisapride

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

#### Cimetidine

In een farmacokinetisch onderzoek naar de effecten van een eenmalige dosis cimetidine, toegediend 2 uur vóór azitromycine, op de farmacokinetiek van azitromycine werd geen verandering in de farmacokinetiek van azitromycine gezien.

#### Orale anticoagulantia van het coumarine-type

In een farmacokinetisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers veranderde azitromycine het antistollingseffect van een enkelvoudige dosis van 15 mg warfarine niet. Er zijn meldingen ontvangen in de post-marketing periode van versterkte antistolling na gelijktijdig gebruik van azitromycine met orale anticoagulantia van het coumarine-type. Hoewel een causaal verband niet is vastgesteld, dient aandacht besteed te worden aan de frequentie van het meten van de prothrombinetijd wanneer azitromycine wordt gebruikt in patiënten die orale anticoagulantia van het coumarine-type krijgen.

#### Ciclosporine

In een farmacokinetisch onderzoek met gezonde vrijwilligers die gedurende 3 dagen een orale dosis azitromycine van 500 mg/dag kregen toegediend en daarna een enkelvoudige orale dosis ciclosporine van 10 mg/kg, waren de resulterende  $C_{max}$  en  $AUC_{0-5}$  van ciclosporine significant verhoogd. Daarom is voorzichtigheid geboden voordat gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen wordt overwogen. Als gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen noodzakelijk is dan dient de ciclosporinespiegel te worden gecontroleerd en de dosis overeenkomstig te worden aangepast.

#### Efavirenz

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

#### Fluconazol

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 1200 mg azitromycine veranderde de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis van 800 mg fluconazol niet. De totale blootstelling aan en de halfwaardetijd van azitromycine waren onveranderd door de gelijktijdige toediening van fluconazol, maar wel werd een klinisch insignificante daling van de  $C_{max}$  (18%) van azitromycine waargenomen.

#### Hydroxychloroquine

Azitromycine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten die worden behandeld met de geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen/en hartritmestoornissen kunnen induceren.

#### Indinavir

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 1200 mg azitromycine had geen statistisch significant effect op de farmacokinetiek van indinavir, toegediend als 800 mg driemaal per dag gedurende 5 dagen.

#### Methylprednisolon

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

#### Midazolam

Toediening aan gezonde vrijwilligers van azitromycine 500 mg/dag gedurende 3 dagen veroorzaakte geen klinisch significante veranderingen in de farmacokinetiek en farmacodynamiek van een gelijktijdig toegediende enkelvoudige dosis van 15 mg midazolam.

#### Nelfinavir

Gelijktijdige toediening van azitromycine (1200 mg) en steady state nelfinavir (750 mg driemaal per dag) resulteerde in een toename van azitromycine concentraties. Er zijn geen klinisch significante bijwerkingen waargenomen en er is geen aanpassing van de dosis nodig.

#### Rifabutine

Gelijktijdige toediening van azitromycine en rifabutine had bij geen van beide middelen effect op de serum-concentratie. Neutropenie is gezien bij patiënten die een gelijktijdige behandeling van azitromycine en rifabutine kregen. Alhoewel neutropenie in verband gebracht is met het gebruik van

rifabutine, is er geen causaal verband met de combinatie met azitromycine vastgesteld (zie rubriek 4.8).

#### Sildenafil

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

#### Terfenadine

In farmacokinetisch onderzoek is geen bewijs gevonden voor interactie tussen azitromycine en terfenadine. Er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd waarbij de mogelijkheid van een dergelijke interactie niet geheel kon worden uitgesloten; er was echter geen specifiek bewijs dat een dergelijke interactie had plaatsgevonden.

#### Theofylline

Farmacokinetische studies bij gezonde vrijwilligers brachten geen klinisch significante interactie tussen azitromycine en theofylline aan het licht bij gelijktijdig gebruik.

#### 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 de farmacokinetische variabelen voor triazolam vergeleken 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, de totale blootstelling of de uitscheiding in urine van trimethoprim of sulfamethoxazol. De serumconcentraties azitromycine waren vergelijkbaar met die in andere onderzoeken.

#### Proteaseremmers

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

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### *Zwangerschap*

In reproductietoxiciteitsstudies bij dieren werd aangetoond dat azitromycine de placenta passeert, maar er zijn geen teratogene effecten waargenomen. Er is een grote hoeveelheid data uit observationele studies die in verschillende landen zijn uitgevoerd over blootstelling aan azitromycine tijdens de zwangerschap, vergeleken met geen antibioticagebruik of gebruik van een ander antibioticum in dezelfde periode. Hoewel de meeste onderzoeken niet wijzen op nadelige effecten op de foetus, is er beperkt epidemiologisch bewijs van een verhoogd risico op een miskraam na blootstelling aan azitromycine tijdens de vroege zwangerschap.

Azitromycine mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als dit klinisch nodig is en als wordt verwacht dat het voordeel van de behandeling opweegt tegen eventuele kleine verhoogde risico's die kunnen bestaan.

#### *Borstvoeding*

Azitromycine wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Door de lange halfwaardetijd is ophoping in de moedermelk mogelijk. Informatie uit de gepubliceerde literatuur geeft aan dat dit bij kortdurend gebruik niet leidt tot klinisch relevante hoeveelheden in de moedermelk. Er zijn geen ernstige bijwerkingen waargenomen door azithromycine bij kinderen die borstvoeding krijgen.



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

#### *Vruchtbaarheid*

In fertiliteitsstudies bij ratten werden verminderd aantal zwangerschappen 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 en convulsies.

#### **4.8 Bijwerkingen**

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie die vastgesteld zijn tijdens klinische trials en post-marketing surveillance. Voor de indeling naar frequentie is de volgende conventie gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

#### **Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk verband houden met azitromycine, gebaseerd op klinische trials en post-marketing surveillance:**

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Onbekend</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>			Candidiasis, vaginale infectie, longontsteking, schimmelinfectie, bacteriële infectie, faryngitis, gastro-enteritis, ademhalingsstoornis, rhinitis, orale candidiasis			Pseudo-membraneuze colitis (zie rubriek 4.4)
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			Leukopenie, neutropenie, eosinophilie			Trombocytopenie, hemolytische anemie
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			Angioedeem, hypersensitiviteit			Anafylactische reactie (zie rubriek 4.4)
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			Anorexie			
<b>Psychische stoornissen</b>			Nervositeit, slaperigheid	Agitatie, prikkelbaarheid		Agressie, angst, delirium, hallucinaties
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, dysgeusie, paresthesie	Hypo-esthesie			Syncope, convulsies, psychomotorische hyperactiviteit,

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Onbekend</b>
						anosmia, smaakverlies, parosmie, myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)
<b>Oogaandoeningen</b>		Visusstoor­nis				
<b>Evenwichts­orgaan- en oor­aandoeningen</b>		Doofheid	Ooraandoening, Vertigo, Slechthorendheid waaronder gehoorverlies, tinnitus			
<b>Hart­aandoeningen</b>			Palpitaties			Torsades de pointes (zie rubriek 4.4), aritmie (zie rubriek 4.4), met inbegrip van ventriculaire tachycardie, elektro­cardiogram: verlengd QT (zie rubriek 4.4)
<b>Bloedvat­aandoeningen</b>			Opvliegers			Hypotensie
<b>Ademhalings­stelsel-, borstkas- en mediastinum­aandoeningen</b>			Dyspneu, epistaxis			
<b>Maagdarmstelsel­aandoeningen</b>	Diarree, buikpijn, misselijk­heid, flatulentie	Braken, dyspepsie	Obstipatie, gastritis, dysfagie, opgezette buik, droge mond, oprispingen, zweren in de mond, speekselvloed			Pancreatitis, tongverkleuring, tandverkleuring
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			Hepatitis, abnormale leverfunctie,	cholestatische geelzucht		Leverfalen (wat zelden heeft geresulteerd in de dood) (zie rubriek 4.4), fulminante hepatitis, levernecrose
<b>Huid- en onder­huid­aandoeningen</b>		Huiduitslag, pruritus	Urticaria, dermatitis, droge huid, hyperhidrose, Stevens-Johnson-syndroom, fotosensitiviteitsre actie	Acute gegenerali­seerde exanthe­mateuze pustulose (AGEP)	DRESS-syndroom (“Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms”)	Toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel­aandoeningen</b>		Artralgie	Osteoartritis, myalgie, rugpijn, nekpijn			

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Onbekend</b>
<b>Nier- en urineweg-aandoeningen</b>			Dysurie, nierpijn			Acuut nierfalen, interstitiële nefritis
<b>Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen</b>			Metrorragie, testiculaire stoornis			
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Vermoeidheid	Oedeem, asthenie, malaise, oedeem in het gezicht, pijn op de borst, koorts, pijn, perifeer oedeem			
<b>Onderzoeken</b>		Verlaagde aantal lymfocyten, verhoogd aantal eosinofielen, verlaagd bicarbonaat in bloed, verhoogd aantal basofielen, verhoogd aantal monocytten, verhoogd aantal neutrofielen	Verhoogd aspartaat-aminotransferase, verhoogd alanine aminotransferase, verhoogd bilirubinegehalte in het bloed, verhoogd bloedureum, verhoogd creatininegehalte in het bloed, abnormaal kaliumgehalte in het bloed, verhoogd bloed-alkalinefosfatase, verhoogd chloridegehalte in het bloed, verhoogd glucosegehalte in het bloed, verhoogd aantal bloedplaatjes, verlaagd hematocriet, verhoogd bicarbonaat, abnormaal natriumgehalte in het bloed			
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>			Postprocedure complicatie			

\* alleen voor poeder voor oplossing voor infusie

Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan Mycobacterium avium complex profylaxe en behandeling op basis van ervaring uit klinisch onderzoek en post-marketing surveillance. Deze bijwerkingen verschillen van die gemeld zijn met formuleringen met onmiddellijke afgifte of verlengde afgifte, hetzij in soort of in frequentie:

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Anorexie	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, dysgeusie,	Hypo-esthesie
<b>Oogaandoeningen</b>		Visusstoornis	
<b>Evenwichtsorganen ooraandoeningen</b>		Doofheid	Gehoorstoornis, tinnitus
<b>Hartaandoeningen</b>			Palpitaties
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Diarree, buikpijn, misselijkheid, flatulentie, buikklachten, dunne ontlasting		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			Hepatitis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Huiduitslag, pruritus	Stevens-Johnson-syndroom, fotosensitiviteitsreactie
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		Atralgie	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			Dysurie, nierpijn
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		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](http://www.lareb.nl)).

### 4.9 Overdosering

De bijwerkingen die optraden bij doseringen die hoger waren dan de aanbevolen doseringen waren vergelijkbaar met de bijwerkingen bij normale doseringen. Kenmerkende symptomen van overdosering met macrolide antibiotica zijn: reversibel gehoorverlies, ernstige misselijkheid, braken en diarree.

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antibacteriële middelen; macroliden, ATC-Code: J01FA10.

Azitromycine is een macrolide antibioticum behorend tot de azalidegroep.

Azitromycine wordt gevormd door de additie van een stikstofatoom aan de lactonring 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

Azitromycine voorkomt, door binding aan de 50S-ribosoom subeenheid, de translocatie van peptideketens van de ene kant van het ribosoom naar de andere. Hierdoor wordt RNA-afhankelijke eiwitsynthese in gevoelige organismen geremd.

#### 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 betrouwbaarheids grens) 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 (erytromycine ribosoom methylase)-genen. Ribosomale modificaties bepalen vaak de kruisresistentie (MLS<sub>B</sub>-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 erytromycine en azitromycine) gecodeerd door *mef* (A)-genen.

Er bestaat volledige kruisresistentie tussen erytromycine, azitromycine, andere macroliden en lincosamiden voor *Streptococcus pneumoniae*, bètahemolytische streptokokken van groep A, *Enterococcus* spp. en *Staphylococcus aureus*, waaronder meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA).

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*.

Penicillinegevoelige *Streptococcus pneumoniae* zullen eerder gevoelig zijn voor azitromycine dan penicillineresistente stammen van *Streptococcus pneumoniae*. Meticillineresistente *Staphylococcus*

*aureus* (MRSA) zal minder snel gevoelig zijn voor azitromycine dan meticillinegevoelige *Staphylococcus aureus* (MSSA).

#### Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor azithromycine interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### Gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan zowel geografisch als in de tijd verschillen voor bepaalde soorten, en plaatselijke informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig moet advies ingewonnen worden bij experts wanneer de lokale prevalentie van resistentie dusdanig is dat het gebruik van het middel in elk geval voor sommige typen infecties twijfelachtig is.

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

Tabel 1: Het antibacteriële spectrum van azitromycine

Klasse
<b>Gewoonlijk gevoelige soorten</b>
<b>Grampositieve aeroben</b>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Erytromycinegevoelig Penicillinegevoelig
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erytromycinegevoelig
<b>Gramnegatieve aeroben</b>
<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> Erytromycinegevoelig Matig erytromycinegevoelig
<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Anaeroben</b>
<i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Porphyromonas</i> spp.
<i>Propionibacterium</i> spp.
<b>Andere micro-organismen</b>
<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i>

<i>Listeria</i> spp.
<i>Mycobacterium avium</i> complex
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<b>Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan geven</b>
<b>Grampositieve aeroben</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> Meticillinegevoelig
Coagulase neg. stafylokokken Meticillinegevoelig <sup>+</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Matig penicillinegevoelig Penicillineresistent Matig erytromycinegevoelig
<i>Streptococcus pyogenes</i> Matig erytromycinegevoelig
<i>Streptococci viridans</i> groep Matig penicillinegevoelig
<b>Gramnegatieve aeroben</b>
<i>Moraxella catarrhalis</i> Erytromycineresistent
<b>Anaërobe</b>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<b>Inherent resistente organismen</b>
<b>Grampositieve aëroben</b>
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Enterococcus</i> spp.
<b>Klasse</b>
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Erytromycineresistent Penicilline- & erytromycineresistent
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erytromycineresistent
<i>Streptococci viridans</i> groep Penicillineresistent Erytromycineresistent
<b>Gramnegatieve aeroben</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Anaeroben</b>
<i>Bacteroides fragilis</i> groep

<sup>+</sup> Resistentie is meer dan 50%

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 anti-malaria geneesmiddelen 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%. Piekplasmaspiegels worden bereikt na 2-3 uur. De gemiddelde waargenomen maximale concentratie ( $C_{max}$ ) na een eenmalige orale dosis van 500 mg was ongeveer 0,4 µg/ml.

### Distributie

Oraal gegeven azitromycine wordt over het gehele lichaam verdeeld. Farmacokinetische studies hebben duidelijk hogere azitromycinespiegels in de weefsels dan in het plasma uitgewezen (tot 50 maal de maximum waargenomen concentratie in plasma). Dit wijst erop dat de actieve stof in aanzienlijke mate in de weefsels gebonden wordt (steady-state distributievolume is 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/plasma. Accumulatie treedt op in de weefsels waar de spiegels veel hoger zijn dan in serum/plasma. 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. Concentraties in deze doelweefsels zijn hoger dan de  $MIC_{90}$  van de meest voorkomende pathogenen.

In experimenteel *in vitro* en *in vivo* onderzoek accumuleert azitromycine in fagocyten, vrijzetting wordt bevorderd door actieve fagocytose. In dieronderzoek leek dit proces bij te dragen aan de accumulatie van azitromycine in het weefsel.

De eiwitbinding van azitromycine in plasma is variabel en varieert, afhankelijk van de serumconcentratie, van 52% bij 0,05 µg/ml tot 12% bij 0,5 µg azitromycine/ml serum.

### Biotransformatie en excretie

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

Ongeveer 12% van een intraveneus toegediende dosis azitromycine wordt over een periode van 3 dagen onveranderd met de urine uitgescheiden; het grootste deel in de eerste 24 uur. Concentraties tot 237 µg/ml azitromycine zijn aangetroffen in gal bij de mens, 2 dagen na een 5-daagse behandelingskuur. Er zijn 10 metabolieten gedetecteerd (gevormd door N- en O- demethylering, door hydroxylering van de desosamine en aglyconringen en door splitsing van het cladinose conjugaat). Onderzoeken suggereren dat de metabolieten geen rol spelen bij de microbiologische activiteit van azitromycine.

### Farmacokinetiek bij bijzondere populaties:

#### *Nierfunctiestoornis:*

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 nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid (=GFR) 30-80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) vergeleken met een normale nierfunctie (GFR > 80 ml/min). Bij proefpersonen met ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) namen de gemiddelde  $C_{max}$  en  $AUC_{0-120}$  toe met respectievelijk 61% en 35% in vergelijking met normaal.

#### *Leverfunctiestoornis:*

Bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis bestaan geen aanwijzingen voor een duidelijke verandering in de serumfarmacokinetiek van azitromycine in vergelijking met een normale leverfunctie. Er zijn geen gegevens over het gebruik van azitromycine in geval van ernstigere leverfunctiestoornissen.

#### *Ouderen:*



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

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

#### *Pediatri sche patiënten*

De farmacokinetiek is onderzocht bij kinderen van 4 maanden tot 15 jaar oud die capsules, granulaat of 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 oud na 3 dagen van toediening en 383 µg/l bij kinderen van 6-15 jaar. De eliminatiehalfwaardetijd van 36 uur bij de oudere kinderen was 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 therapeutische doseringen, bleek azitromycine reversibele fosfolipidose te hebben veroorzaakt, maar doorgaans 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.

#### Reproductietoxiciteit

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 per dag tot een lichte vertraging van de foetale ossificatie en gewichtstoename van de moeder. Bij peri- en postnatale studies met ratten werden lichte vertragingen waargenomen na behandeling met 50 mg/kg/dag azitromycine en hoger.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Kern:

Microkristallijne cellulose (E460)  
Voorverstijfseld maïszetmeel  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)  
Natriumlaurylsulfaat  
Magnesiumstearaat (E470b)

Omhulling:

Hypromellose

Lactosemonohydraat  
Titaniumdioxide (E171)  
Macrogol

## **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**

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking

Verpakkingsgrootten:

Azitromycine Viatriis 250 mg: 4, 6, 12, 24, 50, 100 stuks.

Azitromycine Viatriis 500 mg: 2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 en 100 stuks.

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**

Viatriis Ltd  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin  
Ierland

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

Azitromycine 250 mg, filmomhulde tabletten: RVG 29676

Azitromycine 500 mg, filmomhulde tabletten: RVG 29677

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 september 2005

Datum van laatste verlenging: 1 januari 2012

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 5.1: 29 augustus 2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl).