

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 Viatris is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg (zie rubriek 4.4 en 5.1):

- acute streptokokkentonsillitis en faryngitis;
- acute bacteriële sinusitis;
- acute bacteriële otitis media;
- pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis ('community acquired' pneumonie) (CAP);
- acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur (ABSSSI);
- urethritis en cervicitis, veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*.

Azitromycine is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patienten met een acute verergering van chronische bronchitis.

Er moet rekening gehouden worden met officiële richtlijnen over een juist gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenenen adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg

Azitromycine dient als een enkele dagelijkse dosis te worden toegediend.

Tabel 1: Doseringaanbevelingen voor volwassenenen adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg

Indicatie	Doseringsschema azitromycine
Acute streptokokkentonsillitis en -faryngitis	500 mg/dag gedurende 3 dagen of 500 mg op dag 1, gevolgd door 250 mg/dag op dag 2-5
Acute bacteriële sinusitis	
Acute bacteriële otitis media	
Acute verergering van chronische bronchitis*	
'Community acquired' pneumonie [#]	
Acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur	
Urethritis en cervicitis veroorzaakt door <i>Chlamydia trachomatis</i>	1.000 mg als een enkele dosis
* alleen voor de behandeling van volwassenenen [#] bij volwassenenen kan orale behandeling ook volgen op intraveneuze behandeling, indien klinisch aangewezen om een totale behandelingskuur van 7 tot 10 dagen te voltooien (zie voor details de samenvatting van de productkenmerken van azitromycine i.v. formuleringen). Er dient voor elke indicatie rekening te worden gehouden met de behandelingschema's, doses en behandelduur zoals aanbevolen in de bijgewerkte behandelingsrichtlijnen.	

Gemiste dosis

Als er 12 uur of minder is verstreken sinds de gemiste dosis, moet de patiënt het advies krijgen de dosis nog zo snel mogelijk in te nemen en de volgende dosis daarna op het gebruikelijke geplande tijdstip in te nemen. Als er meer dan 12 uur is verstreken sinds het tijdstip waarop de dosis gewoonlijk wordt ingenomen, moet de patiënt het advies krijgen te wachten tot de volgende geplande dosis.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Er is geen doseringsaanpassing vereist bij patiënten met een GFR ≥ 10 ml/min. Bij patiënten met een GRF < 10 ml/min dient azitromycine met voorzichtigheid te worden toegediend (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen doseringsaanpassing vereist bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C). Daarom dient azitromycine met voorzichtigheid te worden toegediend aan deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2). Omdat het bij oudere patiënten kan gaan om patiënten met pro-aritmische aandoeningen wordt speciale voorzichtigheid aanbevolen vanwege het risico op het ontwikkelen van cardiale aritmie en torsade de pointes (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patienten

Er is geen relevant gebruik van azitromycine voor de behandeling van acute exacerbaties van chronische bronchitis bij pediatrische patiënten.

Andere farmaceutische vormen zijn beschikbaar die mogelijk geschikter zijn voor de behandeling van patiënten die geen tabletten kunnen slikken, evenals voor pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 45 kg.

Wijze van toediening

Azitromycine 250 mg filmomhulde tabletten

Voor oraal gebruik.

De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt als een enkele dagelijkse dosis en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Toediening vlak vóór een maaltijd kan de gastro-intestinale verdraagbaarheid verhogen.

Azitromycine 500 mg filmomhulde tabletten

Voor oraal gebruik.

De tabletten mogen worden ingenomen met of zonder een maaltijd. Toediening vlak vóór een maaltijd kan de gastro-intestinale verdraagbaarheid verhogen.

De tabletten kunnen in twee gelijke helften worden verdeeld, wat kan worden gebruikt om de dosis aan te passen. De hele tablet of een halve tablet dient te worden ingenomen als een enkele dagelijkse dosis volgens de doseringsaanbevelingen.

4.3. Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mogelijke resistentie

Azitromycine kan het ontstaan van resistentie bevorderen als gevolg van de ermee gepaard gaande langdurige en afnemende concentraties in het plasma en de weefsels na het einde van de behandeling (zie rubriek 5.2). De behandeling met azitromycine dient alleen te worden geïnitieerd na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, waarbij rekening moet worden gehouden met de lokale prevalentie van resistentie, en wanneer de aangewezen behandelingschema's niet geïndiceerd zijn.

Ernstige huid- en overgevoelighedsreacties

Zeldzame ernstige allergische reacties, waaronder angio-oedeem en anafylaxie (zelden fataal), ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's), waaronder syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in verband met behandeling met azitromycine (zie rubriek 4.8). Op het moment van voorschrijven dienen patiënten advies te krijgen over de klachten en ziekteverschijnselen, en nauwlettend te worden gecontroleerd op huidreacties. Een aantal van deze reacties met azitromycine heeft geresulteerd in terugkerende symptomen en vereiste een langere periode van observatie en behandeling. Als een allergische reactie optreedt, dient het gebruik van azitromycine te worden gestaakt en dient de passende behandeling te worden ingesteld. Artsen dienen zich ervan bewust te zijn dat de allergische symptomen opnieuw kunnen optreden wanneer symptomatische behandeling wordt gestaakt.

Verlenging van het QT-interval

Verlengde cardiale repolarisatie en verlengd QT-interval, met bijgaand risico van ontwikkeling van hartritmestoeornissen en torsades de pointes, zijn gemeld tijdens de behandeling met andere macroliden, waaronder azitromycine (zie rubriek 4.8). Omdat de volgende situaties kunnen leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (waaronder torsade de pointes), die kunnen leiden tot een hartstilstand, dient azitromycine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met aanhoudende pro-aritmische aandoeningen (met name vrouwen en oudere patiënten), zoals:

- Patiënten met aangeboren of gedocumenteerde QT-verlenging;
- Patiënten die momenteel worden behandeld met andere werkzame stoffen die het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5);
- Patiënten met een elektrolytenstoornis, vooral in geval van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie;
- Patiënten met klinisch relevante bradycardie, hartaritmie of ernstige hartinsufficiëntie;
- Oudere patiënten: oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor geneesmiddelgerelateerde effecten op het QT-interval.

Hepatotoxiciteit

Aangezien de lever de voornaamste eliminatieweg is voor azitromycine dient azitromycine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met significante leverziekte. Gevallen van fulminante hepatitis die mogelijk leiden tot levensbedreigend leverfalen zijn gemeld bij gebruik van azitromycine. Hepatitis, cholestatische geelzucht, levernecrose en leverfalen zijn ook gemeld met azitromycine, in een aantal gevallen leidend tot overlijden (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten kunnen een vooraf bestaande leverziekte gehad hebben of kunnen andere hepatotoxische geneesmiddelen ingenomen hebben. Patiënten dienen het advies te krijgen om toediening van azitromycine te stoppen en contact op te nemen met hun arts als zich klachten en ziekteverschijnselen van leverdisfunctie voordoen, zoals snel ontwikkelende asthenie gepaard gaand met geelzucht, donkere urine, een tendens tot bloeden of leverencefalopathie. In dergelijke gevallen dienen leverfunctietests/- onderzoeken onmiddellijk te worden uitgevoerd.

Clostridioides difficile-geassocieerde diarree (CDAD), pseudomembraneuze colitis

CDAD en pseudomembraneuze colitis zijn gemeld met azitromycine en kunnen in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis (zie rubriek 4.8). CDAD en pseudomembraneuze colitis moeten worden overwogen bij patiënten die diarree hebben tijdens of na de toediening van azitromycine. Stopzetten van de behandeling met azitromycine en het gebruik van ondersteunende maatregelen samen met de

toediening van een specifieke behandeling voor *C. difficile* dienen te worden overwogen. Er dienen geen geneesmiddelen te worden gegeven die de peristaltiek remmen.

Seksueel overdraagbare infecties

Neisseria gonorrhoeae is zeer waarschijnlijk resistent tegen macroliden, waaronder de azalide azitromycine (zie rubriek 5.1). Daarom wordt azitromycine niet aanbevolen voor de behandeling van ongecompliceerde gonorroe en bekkenontstekingsziekte, tenzij laboratoriumresultaten de gevoeligheid van het organisme voor azitromycine hebben bevestigd. Indien onbehandeld of suboptimaal behandeld, kan deze aandoening leiden tot laat beginnende complicaties, zoals onvruchtbaarheid en ectopische zwangerschap.

Daarnaast dient, indien een enkele dosis azitromycine wordt overwogen voor de behandeling van urethritis en cervicitis veroorzaakt door *N. gonorrhoeae* of *C. trachomatis* (zie rubriek 4.2), gelijktijdige urogenitale infectie door *Mycoplasma genitalium* te worden uitgesloten vanwege het hoge risico op het ontstaan van resistentie bij dit organisme.

Bovendien dient een gelijktijdige infectie veroorzaakt door *Treponema pallidum* te worden uitgesloten, aangezien symptomen van incuberende syfilis kunnen worden gemaskeerd, waardoor de diagnose wordt vertraagd.

Voor alle patiënten met seksueel overdraagbare urogenitale infecties dient een geschikte antibacteriële behandeling te worden geïnitieerd en dienen microbiologische follow-up tests te worden uitgevoerd.

Myasthenia gravis

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

Niet-gevoelige organismen

Het gebruik van azitromycine kan leiden tot overmatige groei van niet-gevoelige organismen. Als superinfectie optreedt, kunnen stopzetting van de behandeling of andere geschikte maatregelen worden vereist.

Ergotderivaten

Bij patiënten die ergotderivaten krijgen, is ergotisme versneld ontstaan bij de gelijktijdige toediening van sommige macrolideantibiotica. Er zijn geen gegevens over een mogelijke interactie tussen ergot en azitromycine. Omwille van de theoretische mogelijkheid van ergotisme mogen azitromycine en ergotderivaten echter niet gelijktijdig worden toegediend.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat lactose

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

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

Hoewel azitromycine een zwakke remmer van CYP450 is en geen significante interactie met CYP450-substraten heeft, kan CYP3A4-remming niet volledig worden uitgesloten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index.

Azitromycine is een remmer van het transporteiwit P-glycoproteïne (P-gp). Gelijktijdige toediening van azitromycine met P-gp-substraten, zoals digoxine en colchicine, kan de blootstelling ervan verhogen. Voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische index wordt voorzichtigheid en klinische opvolging en/of therapeutische geneesmiddelcontrole en doseringsaanpassing waar nodig aanbevolen. In deze context dient rekening te worden gehouden met de relatief lange halfwaardetijd van azitromycine (zie rubriek 5.2).

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Azitromycine Viatrix dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.4), zoals antiaritmica van klasse IA (bijv. kinidine en procaïnamide) en klasse III (bijv. dofetilide, amiodaron en sotalol), antipsychotica (bijv. pimozide), antidepressiva (bijv. citalopram), fluorochinolonen (bijv. moxifloxacin en levofloxacin), cisapride, chloroquine en hydroxychloroquine.

Informatie over geneesmiddelinteracties van azitromycine met mogelijk gelijktijdig toegediende geneesmiddelen is samengevat in de onderstaande tabel en tekst. De beschreven geneesmiddelinteracties zijn gebaseerd op klinische onderzoeken naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met azitromycine of zijn, waar aangegeven, mogelijke geneesmiddelinteracties die kunnen optreden met azitromycine.

Tabel 2: Klinisch relevante geneesmiddelinteracties tussen azitromycine en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel (therapeutisch gebied)	Interactie Effect bij blootstelling	Mechanisme	Aanbeveling betreffende gelijktijdige toestemming
Atorvastatine (HMG-CoA-reductase-remmer) Azitromycine 500 mg eenmaal daags oraal gedurende 3 dagen. Atorvastatine 10 mg eenmaal daags oraal.	Azitromycine: NB Atorvastatine: ↔ AUC ↔ C _{max}	Atorvastatine is een CYP3A4- en P-gp-substraat.	Voorzichtigheid is geboden omdat er postmarketinggevallen van rhabdomyolyse zijn gemeld bij patiënten die azitromycine gelijktijdig met statines kregen.
Ciclosporine (immunosuppressivum) Azitromycine 500 mg eenmaal daags oraal gedurende 3 dagen. Orale enkele dosis van ciclosporine 10 mg/kg.	Azitromycine: NB Ciclosporine: ↔ AUC ↑ C _{max} 24%	Ciclosporine is een CYP3A4- en P-gp-substraat met een smalle therapeutische index en/of concurrentie voor biliaire uitscheiding.	Tijdens en na de behandeling met azitromycine dienen klinische opvolging en therapeutische geneesmiddelcontrole waar nodig te worden uitgevoerd. De dosis ciclosporine dient indien nodig te worden aangepast.
Colchicine (jicht)	Azitromycine: NB Colchicine: ↑ 57% AUC _{0-t} ↑ 22% C _{max}	Colchicine is een P-gp-substraat met een smalle therapeutische index.	Tijdens en na de behandeling met azitromycine is klinische opvolging nodig.

Dabigatran (oraal antistollingsmiddel)	NB <i>Verwacht:</i> ↑ Dabigatran	Dabigatran is een P-gp-substraat met een smalle therapeutische index.	Voorzichtigheid is geboden omdat postmarketinggegevens wijzen op een verhoogd risico op hemorragieën bij patiënten die azitromycine gelijktijdig met dabigatran krijgen.
Digoxine (hartglycosiden)	NB <i>Verwacht:</i> ↑ Digoxine	Digoxine is een P-gp-substraat met een smalle therapeutische index.	Tijdens en na de behandeling met azitromycine zijn klinische opvolging, en mogelijk opvolging van de digoxinespiegels, nodig.
Warfarine (oraal antistollingsmiddel) Azitromycine 500 mg eenmaal daags oraal gedurende 1 dag en vervolgens eenmaal daags 250 mg oraal gedurende 4 dagen. Orale enkele dosis van warfarine 15 mg.	Azitromycine: NB Warfarine: NB In klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties was er geen verandering in de protrombinetijd, maar postmarketingmelding en van gepotentieerde antistolling van orale antistollingsmiddelen van het cumarine-type bij gelijktijdige toediening met azitromycine.	Niet bekend.	Tijdens en na de behandeling met azitromycine dient een hogere frequentie van het bewaken van de protrombinetijd te worden overwogen.
Opmerking: statistisch significante veranderingen van meer dan 10% worden aangegeven als “↑” of “↓”, geen verandering als “↔”, niet bepaald als “NB”.			

Er werd geen klinisch relevante verandering in de blootstelling aan azitromycine of de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen waargenomen in klinische onderzoeken waarin mogelijke geneesmiddelinteracties van azitromycine met orale antacida (aluminiumhydroxide/magnesiumhydroxide), carbamazepine, cetirizine, cimetidine, efavirenz, fluconazol, methylprednisolon, midazolam, rifabutine, sildenafil, theofylline, triazolam, trimethoprim/sulfamethoxazol en zidovudine werden geëvalueerd.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn reproductieonderzoeken bij dieren uitgevoerd met doses tot matig maternaal toxische dosisconcentraties. In deze onderzoeken werden geen aanwijzingen voor teratogene effecten waargenomen. Er zijn echter geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen.

Er is een grote hoeveelheid data uit observationele onderzoeken over blootstelling aan azitromycine tijdens de zwangerschap (meer dan 7.000 zwangerschappen met blootstelling aan azitromycine). De meeste van deze onderzoeken wijzen niet op een verhoogd risico op nadelige effecten op de foetus, zoals belangrijke aangeboren misvormingen of cardiovasculaire misvormingen.

Epidemiologisch bewijs met betrekking tot het risico op een miskraam na blootstelling aan azitromycine tijdens de vroege zwangerschap is niet eenduidig. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Azitromycine mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als dit klinisch nodig is.

Borstvoeding

Azitromycine wordt in aanzienlijke mate uitgescheiden in de moedermelk. Er werden geen ernstige bijwerkingen waargenomen door azithromycine bij zuigelingen die borstvoeding kregen, terwijl effecten zoals diarree, schimmelinfectie van het slijmvlies en overgevoeligheid kunnen optreden bij pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, zelfs bij subtherapeutische doses. 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

Azitromycine Viatris heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er zijn meldingen gemaakt van duizeligheid, zich suf voelen en convulsies bij sommige patiënten die Azitromycine Viatris gebruikten en bij sommige patiënten nam het gezichts- en/of het gehoorvermogen af. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het beoordelen van de rijvaardigheid van de patiënt en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling zijn diarree, hoofdpijn, braken, buikpijn, nausea en abnormale resultaten bij laboratoriumtests. Andere belangrijke bijwerkingen zijn anafylactische reacties, torsade de pointes, aritmie, waaronder ventrikeltachycardie, pseudomembraneuze colitis en leverfalen (zie rubriek 4.4). Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's), waaronder syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP), zijn gemeld in verband met behandeling met azitromycine (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen

Hieronder staan de bijwerkingen die zijn geïdentificeerd aan de hand van ervaring uit klinische onderzoeken en postmarketingsurveillance per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties van het optreden van bijwerkingen zijn gedefinieerd als: 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 elke frequentiegroep worden de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt.

Tabel 3: Tabel met bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			<i>Candida</i> -infectie; pneumonie; schimmelinfectie, bacteriële infectie, vaginale infectie, faryngitis, gastro-enteritis, rhinitis, orale candidiasis		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Lymfocytentelling verlaagd, eosinofieltelling verhoogd, basofieltelling verhoogd, monocytentelling verhoogd, neutrofieltelling verhoogd	Leukopenie, neutropenie, eosinophilie Bloedplaatjes-telling verhoogd, hematocriet verlaagd		Trombocytopenie, hemolytische anemie
Immuunsysteem-aandoeningen			Angioedeem, Overgevoeligheid (zie rubriek 4.4)		Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Verminderde eetlust		
Psychische stoornissen			Zenuwachtigheid, slapeloosheid	Agitatie	Angst, delirium, hallucinatie, agressie
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	Duizeligheid, slaperigheid, dysgeusie, paresthesie		Myasthenia gravis (zie rubriek 4.4), convulsie, anosmie, ageusie, hypoesthetie, psychomotorische hyperactiviteit, smaakverlies, parosmie, syncope.
Oogaandoeningen			Gezichtsstoornis		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Ooraandoening, Vertigo		Doofheid, hypoacusis, tinnitus

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Hartaandoeningen			Hartkloppingen		Torsades de pointes (zie rubriek 4.4), aritmie met inbegrip van ventriculaire tachycardie (zie rubriek 4.4), verlengde QT op elektrocardiogram (zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen			Opvlieger		Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspneu, luchtwegaandoening, bloedneus		
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree	Braken, buikpijn, nausea	Gastritis, constipatie, dyspepsie, dysfagie, opgezette buik, droge mond, mondulceratie, speekselvloed, oprispingen, flatulentie		Pancreatitis, pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4), tongverkleuring
Lever- en galaandoeningen			Aspartaat-aminotransferase verhoogd Alanineamino-transferase verhoogd Bloedbilirubine verhoogd Bloed alkalische fosfatase verhoogd	Leverfunctie abnormal Cholestatische geelzucht	Leverfalen (zie rubriek 4.4) Fulminante hepatitis Hepatische necrose
Huid- en onderhuidaandoeningen			Huiduitslag, pruritus, urticaria, dermatitis, droge huid, hyperhidrose	Acute gegeneraliseerde exanthematuze pustulose (AGEP), geneesmiddelen reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), lichtgevoeligheidsreactie	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Osteoarthritis, myalgie, rugpijn, nekpijn		Artralgie

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Nier- en urineweg-aandoeningen			Dysurie, nierpijn, bloedureum verhoogd, bloedcreatinine verhoogd		Acuut nierletsel
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen			Intermenstruele bloeding, testikel-aandoening		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Oedeem, asthenie, malaise, vermoeidheid, gelaatsoedeem, pijn op de borst, pyrexie, pijn, perifere oedeem		
Onderzoeken		Bloedbicarbonaat verlaagd	Bloedkalium abnormaal, bloedchloride Verhoogd, bloedglucose Verhoogd, bloedbicarbonaat verhoogd, bloednatrium abnormaal		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Postprocedure complicatie		

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

Symptomen

Ongewenste bijwerkingen waargenomen bij hogere dan de aanbevolen dosissen waren vergelijkbaar met die waargenomen bij normale dosissen (zie rubriek 4.8). Kenmerkende symptomen van overdosering met azitromycine zijn: gastro-intestinale symptomen, zoals braken, diarree, buikpijn en nausea.

Behandeling

In geval van overdosering zijn algemeen symptomatische behandeling en ondersteuning van de vitale functies aangewezen, en, indien nodig, de toediening van medicinale houtskool of maagspoeling. Er zijn geen gegevens over de effecten van dialyse op de eliminatie van azitromycine. Vanwege het eliminatiemechanisme van azitromycine is het echter onwaarschijnlijk dat dialyse leidt tot significante verwijdering van de werkzame stof.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

De werking van azitromycine bestaat in het remmen van de bacteriële eiwitsynthese door zich te binden aan de subeenheid 50S van de ribosomen en door de peptidetranslocatie te verhinderen.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De werkzaamheid hangt voornamelijk af van de verhouding van de AUC (area under the curve, oppervlakte onder de curve) tot de MIC (minimum inhibitory concentration, minimale remmende concentratie) van het veroorzakende organisme.

Resistentiemechanisme

Resistentie tegen azitromycine kan gebaseerd zijn op de volgende mechanismen:

- Efflux: resistentie kan worden veroorzaakt door een toename van het aantal effluxpompen in het cytoplasmatisch membraan, hoewel dit alleen van toepassing is op de 14- en 15-ring macroliden (het zogenaamde M-fenotype).
- Verandering van de doelstructuur: de affiniteit voor de ribosomale bindingsplaatsen wordt verlaagd door methylatie van het 23S-rRNA, wat leidt tot resistentie tegen macroliden (M), lincosamiden (L) en groep B streptogramines (SB) (het zogenaamde MLS_B-fenotype). Resistentiebijdragende methylasen worden gecodeerd door *erm* (*erytromycine* ribosoom methylase)-genen. De affiniteit voor ribosomale bindingsplaatsen wordt ook verlaagd door mutaties in de 23S-rRNA doelstructuur of door mutaties in de ribosomale eiwitten van de grote subeenheid.
- Enzymatische inactivatie van macroliden is slechts van gering klinisch belang.

Met het M-fenotype bestaat er volledige kruisresistentie tussen azitromycine, claritromycine, erytromycine en roxitromycine. Met het MLS_B-fenotype bestaat er ook kruisresistentie tussen clindamycine en streptogramine B. Gedeeltelijke kruisresistentie bestaat met het 16-ring macrolide spiramycine.

Door de lage permeabiliteit van het buitenmembraan zijn de meeste Gram-negatieve soorten intrinsiek resistent tegen macroliden.

Interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests

Interpretatiecriteria voor de minimale remmende concentraties (MIC, *minimum inhibitory concentration*) voor gevoeligheidstests zijn vastgesteld door EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) voor azitromycine en staan hier vermeld:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalentie van verworven resistentie

De prevalentie van een verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor de geselecteerde species. Lokale informatie over de resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig dient men de mening van experts te vragen wanneer de lokale prevalentie van de resistentie zodanig is dat het nut van het product, althans bij bepaalde types van infecties, in twijfel getrokken wordt. Met name in het geval van ernstige infecties of therapeutisch falen, dient een microbiologische diagnose met identificatie van het pathogeen en bepaling van de gevoeligheid ervan voor azitromycine te worden ingewonnen.

Tabel 4: Prevalentie van verworven resistentie

Vaak gevoelige stammen

<i>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Anaerobe micro-organismen</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Overige micro-organismen</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
Stammen waarvoor een verworven resistentie een probleem kan zijn
<i>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
<i>Streptococcus viridans</i> -groep
<i>Anaerobe micro-organismen</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Intrinsiek resistente organismen
<i>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Anaerobe micro-organismen</i>
<i>Bacteroides</i> spp.

[°]Er waren geen bijgewerkte gegevens beschikbaar bij de vrijgifte van de tabellen. Primaire literatuur, wetenschappelijke standaardliteratuur en therapeutische aanbevelingen gaan uit van gevoeligheid.

⁺Ten minste één gebied toont resistentiepercentages van meer dan 50% voor meticilline-resistente *Staphylococcus aureus*.

⁺⁺Er is een grotere kans dat penicilline-gevoelige stammen van *Streptococcus pneumoniae* gevoelig zijn voor azitromycine dan penicilline-resistente stammen van *Streptococcus pneumoniae*.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De piekserumconcentraties (C_{max}) van azitromycine na 500 mg suspensie voor oraal gebruik (40 mg/ml), 1.000 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik, 500 mg (2 × 250 mg) tabletten en 1.000 mg (4 × 250 mg) capsules bij gezonde vrijwilligers onder nuchtere omstandigheden bedroegen respectievelijk 0,29, 0,75, 0,34 en 1,07 mg/l. De tijd tot piekplasmaconcentraties (T_{max}) van azitromycine na orale toediening varieert van 2 tot 3 uur. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid bij gezonde vrijwilligers na 500 mg suspensie voor oraal gebruik en 1.000 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik in een sachet bedroeg respectievelijk 37% en 44% onder nuchtere omstandigheden.

Het effect van voedsel op de relatieve orale biologische beschikbaarheid van azitromycine is afhankelijk van de formulering. Na toediening van 500 mg suspensie voor oraal gebruik (40 mg/ml), 1.000 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik en een orale dosis azitromycine van 500 mg

tabletten (2×250 mg), werd een vergelijkbare blootstelling verkregen bij een vetrijke maaltijd versus nuchtere omstandigheden. Na toediening van een enkele dosis azitromycine van 500 mg (2×250 mg) capsuleformulering met een vetrijke maaltijd versus nuchtere omstandigheden, was de gemiddelde verhouding van de C_{\max} en AUC_{0-24} 52% en 43% lager.

Tabel 5 toont de gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters bij volwassen gezonde vrijwilligers na standaarddoseringsschema's met tabletten en capsules.

Tabel 5: AUC_{0-24} en C_{\max} van azitromycine voor het 3-daagse en 5-daagse schema op de laatste dag van de toediening

Doseringsschema, formulering	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$)	C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)
3-daags schema (eenmaal daags 500 mg), tablet	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
5-daags schema (500 mg D1, 250 mg D2 tot D5), tablet	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
5-daags schema (500 mg D1, 250 mg D2 tot D5), capsule	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Distributie

Azitromycine wordt op grote schaal en snel vanuit het plasma gedistribueerd naar het extravasculaire compartiment, waaronder weefsels zoals amandel-, long- en gynaecologische weefsels, alsmede het intracellulaire compartiment, met name naar polymorfonucleaire leukocyten, macrofagen en monocyten. Farmacokinetische onderzoeken hebben significant hogere azitromycinespiegels in bepaalde weefsels uitgewezen (tot 50 maal de maximale waargenomen concentratie in plasma). Dit wijst op een uitgebreide binding aan deze weefsels met een steady-state distributievolume variërend van 23 l/kg tot 31 l/kg. De herdistributiefase van het intracellulaire naar het extracellulaire compartiment en naar het plasma kan na stopzetting van de behandeling resulteren in langdurigere lage concentraties.

Azitromycine vertoont een lage plasma-eiwitbinding, voornamelijk aan alfa-1-zuur-glycoproteïne, en neemt af met toenemende concentraties van antibiotica: 50%, 23% en 7% eiwitbinding bij concentraties van respectievelijk 0,05, 0,1 en 1 mg/l.

Biotransformatie

Azitromycine wordt minimaal gemetaboliseerd in de lever. De belangrijkste biotransformatieweg is N-demethylering van de suiker desosamine. Andere wegen zijn O-demethylering, hydrolyse van cladinose (deconjugatie van de suiker cladinose) en hydroxylering van de suiker desosamine en de macrolide-ring.

Er is geen bewijs van klinisch relevante hepatische cytochroom CYP 3A4-inductie of -remming via de vorming van een cytochroom-metabolietencomplex. Ook is het automatisch geïnduceerde metabolisme van azitromycine via deze weg niet gedetecteerd.

Eliminatie

Azitromycine wordt voornamelijk geëlimineerd door (actieve) biliaire uitscheiding, hoofdzakelijk als onveranderd geneesmiddel, maar ook als metabolieten zonder antibacteriële activiteit. Uitscheiding via de urine vertegenwoordigt een kleine eliminatieweg met minder dan 6% van een orale dosis en ongeveer 20% van het geneesmiddel dat de systemische circulatie bereikt, wordt uitgescheiden in de urine. Meer dan 50% van de uitscheiding via de ontlasting en 12% van de uitscheiding via de urine is in de vorm van onveranderde stof.

Na toediening van een enkele dosis azitromycine van 500 mg werd een plasmaklaring van 630 ml/min geschat met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 68 uur. De nierklaring ligt over het algemeen

in het bereik van 100-189 ml/min, aanzienlijk kleiner dan de plasmaklaring, zoals verwacht vanwege de relatief geringe bijdrage van de renale weg aan de eliminatie.

Lineariteit/non-lineariteit

Na orale toediening van een formulering met onmiddellijke afgifte werd dosisproportionaliteit voor de AUC_{0-24} en C_{max} aangetoond binnen het bereik van 250 mg en 1.000 mg.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van azitromycine werd onderzocht bij 43 volwassenen (21 jaar tot 85 jaar) na de orale toediening van een enkele dosis azitromycine van 1,0 g (4×250 mg capsules) aan proefpersonen met een GFR >80 ml/min ($n = 12$), proefpersonen met een GFR tussen 10 ml/min en 80 ml/min ($n = 12$) en proefpersonen met een GFR <10 ml/min ($n = 19$).

De farmacokinetiek van azitromycine bij proefpersonen met een GFR tussen 10 ml/min en 80 ml/min werd niet beïnvloed (de gemiddelde C_{max} en AUC_{0-120} namen toe met respectievelijk 5,1% en 4,2% vergeleken met proefpersonen met een GFR >80 ml/min). De gemiddelde C_{max} en AUC_{0-120} namen toe met respectievelijk 61% en 35% bij proefpersonen met een GFR <10 ml/min vergeleken met proefpersonen met een GFR >80 ml/min.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over proefpersonen die dialyse ondergaan, maar vanwege het eliminatiemechanisme van azitromycine is het onwaarschijnlijk dat dialyse leidt tot significante verwijdering van de werkzame stof.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van azitromycine werd onderzocht bij 22 volwassenen na de orale toediening van een enkele dosis azitromycine van 500 mg (2×250 mg capsules) aan proefpersonen met een normale leverfunctie ($n = 6$), Child-Pugh A ($n = 10$) en Child-Pugh B ($n = 6$). De farmacokinetiek van azitromycine bij proefpersonen met Child-Pugh A en B was respectievelijk 3% en 19% lager voor de AUC_{0-inf} en 34% en 72% hoger voor de C_{max} , vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie.

Ouderen

Bij oudere vrijwilligers (>65 jaar) die azitromycine 500 mg (2×250 mg capsules) kregen op dag 1, gevolgd door 250 mg van dag 2 tot dag 5 onder nuchtere omstandigheden, was de AUC_{0-24} op dag 1 en dag 5 respectievelijk 3,0 en 2,7 $\mu\text{g}\cdot\text{uur}/\text{ml}$. Een 29% hogere AUC_{0-24} , een 8% hogere C_{max} en een 37,5% hogere T_{max} dan bij jongere vrijwilligers (<40 jaar) werden waargenomen op dag 5. Aangezien deze verschillen niet als klinisch significant worden beschouwd, is er geen doseringsaanpassing nodig bij oudere personen met een normale nier- en leverfunctie.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van azitromycine suspensie voor oraal gebruik is gekarakteriseerd bij 14 kinderen van 6 tot 15 jaar met faryngitis en bij 7 kinderen van 1 tot 5 jaar met otitis media. In deze twee onderzoeken werd azitromycine suspensie voor oraal gebruik toegediend als een dosis van 10 mg/kg op dag 1, gevolgd door 5 mg/kg op dag 2 tot en met dag 5. Na 5 dagen behandeling waren de gemiddelde AUC_{0-24} -waarden respectievelijk 3,1 $\mu\text{g}\cdot\text{uur}/\text{ml}$ en 1,8 $\mu\text{g}\cdot\text{uur}/\text{ml}$. De gemiddelde C_{max} -waarde was 0,38 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en de overeenkomstige gemiddelde T_{max} -waarde was 2,4 uur bij kinderen van 6 tot 15 jaar en 0,22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en 1,9 uur bij kinderen van 1 tot 5 jaar. De gemiddelde C_{max} - en AUC_{0-24} -waarden zijn 1,7 keer hoger bij kinderen van 6 tot 15 jaar dan bij kinderen van 1 tot 4 jaar.

De farmacokinetiek van een 3-daagse kuur met azitromycine suspensie voor oraal gebruik als een dagelijkse dosis van 10 mg/kg werd ook beoordeeld bij 16 kinderen van 6 maanden tot 10 jaar met bacteriële infecties. De gemiddelde AUC_{0-24} bij 7 kinderen van 2 tot 4 jaar was 2,90 $\mu\text{g}\cdot\text{uur}/\text{ml}$, terwijl

voor de 8 kinderen van 5 tot 10 jaar de waarde 2,08 µg•uur/ml was. Een lage AUC₀₋₂₄-waarde van 0,74 µg•uur/ml werd geregistreerd voor één kind in de groep van 6 maanden tot 2 jaar oud.

De farmacokinetiek van een enkele dosis azitromycine bij kinderen die een dosis van 30 mg/kg kregen, is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit wezen niet op bijwerkingen die duidelijk relevant zijn voor mensen en die niet reeds in andere rubrieken van de SmPC zijn overwogen.

Fosfolipidose (intracellulaire accumulatie van fosfolipiden) is echter waargenomen in verschillende weefsels van muizen, ratten en honden die meervoudige doses azitromycine kregen. Fosfolipidose is in vergelijkbare mate waargenomen in de weefsels van neonatale ratten en honden. Het effect is omkeerbaar gebleken na stopzetting van de behandeling met azitromycine. De betekenis van deze waarnemingen voor de mens is over het algemeen niet bekend.

In dieronderzoek naar embryotoxische effecten, uitgevoerd met doses die tot matig maternaal toxisch zijn (2 tot 3 maal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 500 mg bij volwassenen gebaseerd op de lichaamsoppervlakte), werd geen teratogeen effect waargenomen bij muizen en ratten. Azitromycine bleek de placenta te passeren. Bij ratten leidden doses azitromycine van 100 mg/kg en 200 mg/kg lichaamsgewicht/dag (2 tot 3 maal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 500 mg bij volwassenen gebaseerd op de lichaamsoppervlakte) tot een lichte vertraging van de foetale botvorming en de maternale gewichtstoename. In peri- en postnatale onderzoeken bij ratten werd er lichte vertraging waargenomen na de behandeling met doses azitromycine van 200 mg/kg/dag (3 maal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 500 mg bij volwassenen gebaseerd op de lichaamsoppervlakte).

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

Azitromycine Viatris 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

Viatris 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 volledige herziening: 27 februari 2026, wijzigingen in rubrieken 4.1 t/m 5.3

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl.