

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 28 november 2024

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azitromycine 200 mg/5 ml Teva, poeder voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Azitromycine 200 mg/5 ml Teva bevat 200 mg azitromycine (als dihydraat) per 5 ml gereconstitueerde orale suspensie.

Azitromycine 200 mg/5 ml Teva bevat 40 mg azitromycine (als dihydraat) per ml gereconstitueerde orale suspensie.

Hulpstoffen met bekend effect

Benzylalcohol: 0,65 microgram/5 ml (equivalent aan 0,13 microgram/ml).

Natrium: 35,2 mg/5 ml (equivalent aan 7,1 mg/ml).

Sucrose: 3,75 g/5 ml (equivalent aan 0,75 g/ml).

Sulfieten: 0,74 microgram/5 ml (equivalent aan 0,148 microgram/ml).

Zwavel dioxide: 0,11 microgram/5 ml (equivalent aan 0,02 microgram/ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie.

Wit tot geelachtig-wit poeder.

Na reconstitutie: geelachtig-witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Azitromycine is geïndiceerd bij de volgende bacteriële 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.

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 28 november 2024

Bladzijde : 2

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).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De duur van de behandeling van elk van de infectieziekten wordt hieronder genoemd.

Pediatrische populatie met een lichaamsgewicht boven 45 kg, volwassenen en ouderen

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.

Andere farmaceutische vormen zijn beschikbaar voor de behandeling van patiënten met een lichaamsgewicht boven 45 kg.

Pediatrische populatie met een lichaamsgewicht onder 45 kg

Azitromycine suspensie is bedoeld voor kinderen met een lichaamsgewicht onder 45 kg. De volgende aanwijzingen zijn van toepassing op de gereconstitueerde 40 mg/ml (200 mg/5ml) suspensie.

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

De azitromycine suspensie dient zo nauwkeurig mogelijk te worden afgemeten met behulp van de bijgeleverde doseerspuit, met een schaalverdeling in 0,1 ml en 0,25 ml. (0,25 ml azitromycine suspensie levert 10 mg azitromycine op).

De azitromycine suspensie dient te worden toegediend volgens het volgende schema:

Gewicht	3-daagse kuur*	5-daagse kuur*	Fles inhoud
10-15 kg	Eenmaal daags 10 mg/kg op dag 1 t/m 3	Eenmaal daags 10 mg/kg op dag 1, gevolgd door éénmaal daags 5 mg/kg op dag 2 t/m 5	15 ml
16-25 kg	Eenmaal daags 200 mg (5 ml) op dag 1 t/m 3	Eenmaal daags 200 mg (5 ml) op dag 1, gevolgd door éénmaal daags 100 mg (2,5 ml) op	15 ml

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

		dag 2 t/m 5	
26-35 kg	Eenmaal daags 300 mg (7,5 ml) op dag 1 t/m 3	Eenmaal daags 300 mg (7,5 ml) op dag 1, gevolgd door éénmaal daags 150 mg (3,75 ml) op dag 2 t/m 5	22,5 ml
36-45 kg	Eenmaal daags 400 mg (10 ml) op dag 1 t/m 3	Eenmaal daags 400 mg (10 ml) op dag 1, gevolgd door éénmaal daags 200 mg (5 ml) op dag 2 t/m 5	30 ml
>45 kg	Dosering als bij volwassenen		37,5 ml

*Voor Streptokokken faryngitis worden andere doseeradviezen gegeven, zoals hieronder weergegeven.

Voor de behandeling van Streptokokken faryngitis bij kinderen van 2 jaar en ouder: azitromycine in een enkele dosis van 10 mg/kg of 20 mg/kg gedurende 3 dagen, waarbij de maximale dagelijkse dosis van 500 mg niet mag worden overschreden. Penicilline blijft echter de eerste keuze bij de behandeling van *Streptococcus pyrogenes* faryngitis, waaronder de profylaxe voor acuut reuma (zie rubriek 4.1).

De maximale dosering voor kinderen correspondeert met de gebruikelijke dosering voor volwassenen van 1500 mg azitromycine.

Sinusitis

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor de behandeling van sinusitis bij kinderen jonger dan 16 jaar.

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) tussen 10 en 80 ml/min (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

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

Wijze van toediening

Azitromycine Teva dient in één enkele dagelijkse dosis te worden toegediend. De suspensie kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 ernstige 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.

Nierfalen

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij patiënten met een GFR tussen 10 en 80 ml/min. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten met een GFR <10 ml/min aangezien bij deze patiënten een toename van 33% van de systemische blootstelling aan azitromycine is waargenomen (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Aangezien azitromycine via 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, cholestatiche 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.

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

QT-verlenging

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.

Infecties van de weke delen

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

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

Acute otitis media

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

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

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

Het opvlammen van de symptomen van myasthenia gravis en beginnende myasthenia gravis syndroom zijn voorgekomen bij patiënten die azitromycine gebruiken (zie rubriek 4.8).

Clostridioides difficile-geassocieerde diarree

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

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.

Langdurig gebruik

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.

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

Mycobacterium avium complex (MAC)-infecties bij kinderen

Voor kinderen jonger dan 6 maanden is er beperkt bewijs over de veiligheid van azitromycine. De veiligheid en werkzaamheid van azitromycine voor de preventie of behandeling van *Mycobacterium avium* complex (MAC) infecties bij kinderen is niet onderzocht.

Hulpstoffen

Benzylalcohol

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd 'gaspings'-syndroom) bij jonge kinderen. Niet langer dan een week gebruiken bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), tenzij geadviseerd door uw arts of apotheker.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 35,2 mg natrium per 5 ml gereconstitueerde suspensie, overeenkomend met 1,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Sucrose

Dit geneesmiddel bevat sucrose (3,75 g/ 5 ml van de gereconstitueerde suspensie). Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met diabetes mellitus. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Sulfieten en zwaveldioxide

Kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoelighedsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasme) veroorzaken.

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 dient minstens 1 uur voor of 2 uur na antacida ingenomen te worden.

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

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

Didanosine (dideoxyinosine)

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

Digoxine en colchicine (P-gp substraten)

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 azithromycine en P-gp substraten zoals digoxine gelijktijdig worden toegediend, moet de mogelijkheid van verhoogde serum concentraties van het substraat worden overwogen.

Zidovudine

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

Cytochroom P450

Azitromycine interageert niet significant met het hepatische cytochroom P450 systeem. Het is waarschijnlijk niet onderhevig aan de farmacokinetische interacties die men ziet bij erythromycine en andere macroliden. Hepatisch cytochroom P450 inductie of inactivatie via een cytochroommetaboolietcomplex 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 gebruiken met Statines zijn gemeld.

Carbamazepine

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

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 28 november 2024

Bladzijde : 9

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 postmarketing periode zijn er gevallen beschreven van gepotentieerde anticoagulatie naar aanleiding van gelijktijdige toediening van azitromycine en een coumarine-achtige orale anticoagulant. Ondanks dat een causaal verband niet is bewezen, moet men de frequentie van het monitoren van de protrombintijd overwegen wanneer azitromycine wordt gebruikt bij patiënten die ook coumarine-achtige orale anticoagulantia gebruiken.

Ciclosporine

In een farmacokinetische studie met gezonde vrijwilligers welke orale azitromycine 500 mg per dag gedurende 3 dagen en daarna een enkele 10 mg/kg 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.

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

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.

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.

Zoals ook voor andere macroliden geldt, dient Azitromycine 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

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

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.

Geneesmiddelen die het QT interval verlengen

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

In reproductie toxiciteitstudies bij dieren werd aangetoond dat azitromycine de placenta passeert, maar er werden geen teratogene effecten waargenomen. Er is een grote hoeveelheid gegevens 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, zoals grote aangeboren afwijkingen of cardiovasculaire afwijkingen, 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 het 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 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 het vermogen om machines te bedienen

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

Er zijn geen aanwijzingen dat Azitromycine Teva invloed heeft op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Bij de uitoefening van deze handelingen dient rekening gehouden te worden met de bijwerkingen duizeligheid en convulsies.

4.8 Bijwerkingen

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 iedere frequentie zijn de bijwerkingen weergegeven in aflopende ernst.

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

Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk verband houden met azitromycine, op basis van klinisch onderzoek en ervaringen sinds het middel in de handel is:

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

Systeem/ orgaanklasse	Ze er va ak ($\geq 1/10$)	Va ak ($\geq 1/100$, <1/10)	Soms ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Zelden ($\geq 1/10.000$, <1/1.000)	Ze er ze lden (<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			Pseudo- membraneuze colitis (zie rubriek 4.4)
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Leukopenie Neutropenie Eosinofilie			Trombocytopenie Hemolytische anemie
Immuunsysteem- aandoeningen			Angio-oedeem Overgevoeligheid			Anafylactische reactie (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselings- stoornissen			Anorexia			
Psychische stoornissen			Nervositeit Slapeloosheid	Agitatie Depersonalisatie		Agressie Angst Delirium Hallucinatie
Zenuwstelsel- aandoeningen		Hoofdpijn	Duizeligheid Slaperigheid Dysgeusie Paresthesie			Syncoop Convulsies Hypesthesie Psycho- motorische hyperactiviteit Anosmie Ageusie Parosmie Myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)
Oog- aandoeningen			Visuele veranderingen			
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen			Ooraandoening Vertigo			Verminderd gehoor, waaronder doofheid en/of tinnitus

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

Hartaandoeningen			Palpitaties			Torsades de pointes (zie rubriek 4.4) Aritmieën inclusief ventriculaire tachycardie (zie rubriek 4.4) Elektrocardiogram verlengd QT (zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen			Opvliegers			Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspneu Epistaxis			
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree	Overgeven Buikpijn Misselijkheid	Gastritis Constipatie Flatulentie Dyspepsie Dysfagie Opgezette buik Droge mond Oprisping Mondulceratie Speekselvloed Dunne ontlasting	Verkleuring van de tanden		Pancreatitis Verkleuring van de tong
Lever- en gal-aandoeningen			Hepatitis	Abnormale leverfunctiewaarden Cholestatische geelzucht		Leverfalen (wat zelden fataal afloopt) (zie rubriek 4.4) Fulminante hepatitis Levernecrose
Huid- en onderhuidaandoeningen			Uitslag Pruritus Urticaria Dermatitis Droge huid Hyperhidrose	Fotosensibiliteitsreactie, acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP)	Geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	Stevens Johnson syndroom Toxische epidermale necrolyse Erythema multiforme Maculopapulaire uitslag

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Osteoartritis Myalgie Rugpijn Nekpijn			Artralgie
Nier- en urineweg-aandoeningen			Dysurie Nierpijn			Acuut nierfalen Interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen			Metrorragie Testiculaire stoornis Vaginitis			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Oedeem Asthenie Vermoeidheid Gezichtsoedeem Pijn op de borst Pyrexie Pijn Perifeer oedeem			Pijn
Onderzoeken		Lymfocyten afgenomen Eosinofielen toegenomen Bloed bicarbonaat afgenomen Basofielen toegenomen Monocyten toegenomen Neutrofielen toegenomen	Aspartaat aminotransferase toegenomen Alanine aminotransferase toegenomen Bloedbilirubine toegenomen Basofielen toegenomen Bloedureumgehalte toegenomen Bloed creatinine toegenomen Afwijkend kaliumgehalte in het bloed Bloedalkalinefosfatase toegenomen Chlorine toegenomen Glucose toegenomen Bloedplaatjes toegenomen Hematocriet Afgenomen Bicarbonaat toegenomen Afwijkend natrium			

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Postprocedure complicatie			
---	--	--	---------------------------	--	--	--

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 bij formules met onmiddellijke vrijgave of verlengde afgifte, hetzij in soort of in frequentie:

	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid Hoofdpijn Paresthesie Dysgeusie	Hypesthesie
Oogaandoeningen		Visuele veranderingen	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Doofheid	Gehoorproblemen Tinnitus
Hartaandoeningen			Palpaties
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree Buikpijn Misselijkheid Flatulentie Opgezette buik Dunne ontlasting		
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag Pruritus	Stevens-Johnson syndroom Fotosensitiviteitsreactie
Skeletspierstelsel 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

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 28 november 2024

Bladzijde : 17

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

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 kool en algemene symptomatische behandeling en maatregelen om de vitale functies te ondersteunen aangewezen indien noodzakelijk.

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 geïnhibeerd.

(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).

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

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.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor azitromycine 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

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 waarvoor 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: Antibacterieel spectrum van Azitromycine

Species
Doorgaans gevoelige species
Aerobe Gram-positieve micro-organismen
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Erytromycine-gevoelig Penicilline-gevoelig
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erytromycine-gevoelig
Aerobe Gram-negatieve micro-organismen
<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 mutocida</i>

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

Anaerobe micro-organismen
<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
Aerobe Gram-positieve micro-organismen
<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
Aerobe Gram-negatieve micro-organismen
<i>Moraxella catarrhalis</i> Erytromycine-resistent
Anaerobe micro-organismen
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
Inherent resistente organismen
Aerobe Gram-positieve micro-organismen
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Erytromycine-resistent

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 28 november 2024

Bladzijde : 20

Penicilline & erytromycine resistent
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Erytromycine-resistent
<i>Streptococci viridans groep</i>
Penicilline-resistent
Erytromycine-resistent
Aerobe Gram-negatieve micro-organismen
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobe micro-organismen
<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%. Piekplasmaspiegels 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 maximaal waargenomen concentratie (C_{max}) na een enkele dosis van 500 mg bedraagt ongeveer 0,4 µg/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 µg/g, 0,6-2,3 µg/g, 2,0-2,8 µg/g en 0-0,3 µg/ml gevonden in respectievelijk long, prostaat, tonsil en serum.

Gemiddelde piekconcentraties gemeten in perifere leukocyten zijn hoger dan de MIC₉₀ 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.

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 21

De binding van azitromycine aan plasma-eiwitten is variabel en varieert van 52% bij 0,005 µg/ml tot 18% bij 0,5 µg/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 µg/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 van 1 g azitromycine namen de C_{max} en AUC_{0-120} respectievelijk toe met 5,1% en 4,2% in patiënten met een GFR van 10-80 ml/min vergeleken met patiënten met een GFR >80 ml/min. In patiënten met een GFR <10 ml/min namen de C_{max} en AUC_{0-120} in vergelijking met patiënten met een GFR >80ml/min respectievelijk toe met 61% en 33%.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie bestaan geen aanwijzingen voor zichtbare veranderingen 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 azitromycine gebruik bij patiënten met ernstig leverfalen.

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 µg/l bij kinderen van 0,6-5 jaar en na 3 dagen dosering en 383 µg/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.

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 22

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

Colloïdaal siliciumdioxide watervrij (E551)
Sucrose
Xanthaangom (E415)
Watervrij trinatriumfosfaat
Hydroxypropylcellulose
Kersen aroma (bevat benzylalcohol en zwaveldioxide (E220))
Vanillesmaakstof (bevat sulfieten)
Bananensmaakstof (bevat sulfieten)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 23

Ongeopende fles: 2 jaar.
Na reconstitutie (azitromycine 15 ml en 22,5 ml): 5 dagen.
Na reconstitutie (azitromycine 30 ml en 37,5 ml): 10 dagen.

Na reconstitutie: bewaren beneden 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende fles: bewaren beneden 25°C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Fles (HDPE) met kinderveilige dop (PP).

Verpakkingsgroottes:

Azitromycine 600 mg/15 ml

12,555 g poeder voor de bereiding van 15 ml suspensie

Elke fles heeft een overvulbeveiliging van 5 ml om voor een volledige dosering te zorgen.

Azitromycine 900 mg/22,5 ml

18,8325 g poeder voor de bereiding van 22,5 ml suspensie

Elke fles heeft een overvulbeveiliging van 2,5 ml om voor een volledige dosering te zorgen.

Azitromycine 1200 mg/30 ml

25,110 g poeder voor de bereiding van 30 ml suspensie

Elke fles heeft een overvulbeveiliging van 5 ml om voor een volledige dosering te zorgen.

Azitromycine 1500 mg/37,5 ml

31,3875 g poeder voor de bereiding van 37,5 ml suspensie

Elke fles heeft een overvulbeveiliging van 5 ml om voor een volledige dosering te zorgen.

Orale doseerspuit (5 ml). De spuit heeft een maatverdeling in 0,1 ml en 0,25 ml.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de suspensie:

Poeder eerst goed loskloppen.

Voor 15 ml (600 mg) fles: voeg 9,5 ml water toe met doseerspuit

Voor 22,5 ml (900 mg) fles: voeg 12,0 ml water toe met doseerspuit

Voor 30 ml (1200 mg) fles: voeg 16,5 ml water toe met doseerspuit

AZITROMYCINE 200 MG/5 ML TEVA
poeder voor orale suspensie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 28 november 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 24

Voor 37,5 ml (1500 mg) fles: voeg 20,0 ml water toe met doseerspuit

Goed schudden.

Er dient advies te worden gegeven over de bereiding van de suspensie en het correcte gebruik van de orale doseerspuit.

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

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

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

RVG 30440

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 juni 2005

Datum van laatste verlenging: 22 september 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.6, 5.1, 5.2 en 6.6: 21 november 2024

1124.17v.LD