

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 5 ml gereconstitueerde suspensie bevat 209,6 mg azitromycinedihydraat, overeenkomend met 200 mg azitromycine.

Elke 1 ml gereconstitueerde suspensie bevat 41,92 mg azitromycinedihydraat, overeenkomend met 40 mg azitromycine.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke 5 ml gereconstitueerde suspensie bevat 3,71 g sucrose, 0,030 g aspartaam (E 951), tot 410 nanogram benzylalcohol en tot 85 nanogram sulfieten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie.

Wit tot bijna wit kristallijn poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Azitromycine poeder voor orale suspensie wordt voorgeschreven voor de behandeling van infecties, veroorzaakt door voor azitromycine gevoelige micro-organismen (zie rubriek 4.4 en 5.1):

- acute bacteriële sinusitis (afdoende gediagnosticeerd)
- acute bacteriële otitis media (afdoende gediagnosticeerd)
- faryngitis, tonsillitis
- acute verergering van chronische bronchitis (afdoende gediagnosticeerd)
- lichte tot matig ernstige pneumonie verkregen buiten het ziekenhuis.
- infecties van huid en weke delen
- ongecompliceerde *Chlamydia trachomatis* urethritis en cervicitis

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

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

Voor alle andere indicaties is de dosis 1500 mg, toe te dienen als 500 mg per dag gedurende drie aaneengesloten dagen. Als alternatief kan dezelfde totale dosis (1500 mg) ook over een periode van 5 dagen worden gegeven met 500 mg op de eerste dag en dan 250 mg op dag 2 t/m 5.

Voor de behandeling van deze patiënten zijn tevens andere farmaceutische vormen beschikbaar.

Ouderen

Voor ouderen patiënten kan dezelfde dosis als voor volwassenen worden toegepast. Aangezien ouderen patiënten kunnen zijn met bestaande proaritmische aandoeningen is extra voorzorg aanbevolen vanwege het risico op torsade de pointes (zie rubriek 4.4).

Kinderen en adolescenten (< 18 jaar)

De totale dosering bij kinderen van 1 jaar en ouder bedraagt 30 mg/kg toegediend als 10 mg/kg eenmaal daags gedurende drie dagen, of over een periode van vijf dagen te beginnen met een enkele dosis van 10 mg/kg op de eerste dag, gevolgd door doses van 5 mg/kg per dag gedurende de volgende 4 dagen, volgens onderstaande tabellen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik bij kinderen jonger dan 1 jaar.

Azitromycine Sandoz 200 mg/5 ml

Gewicht (kg)	3-daagse therapie	5-daagse therapie		Inhoud van de fles
	Dag 1-3	Dag 1	Dag 2-5	
	10 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag	5 mg/kg/dag	
10 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml
12 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	15 ml
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17 – 25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml
26 – 35 kg	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	22,5 ml
36 – 45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	22,5 ml + 15 ml

De dosering bij de behandeling van faryngitis veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes* vormt een uitzondering: bij de behandeling van faryngitis veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes* is azitromycine effectief gebleken wanneer het werd toegediend aan kinderen in een enkelvoudige dosis van 10 mg/kg of 20 mg/kg gedurende 3 dagen, met een maximale dagelijkse dosis van 500 mg. Met deze twee doseringen werd een vergelijkbaar klinisch effect waargenomen, ook al was de eradicatie van de bacteriën significanter bij een dagelijkse dosering van 20 mg/kg.

Penicilline is echter het middel van eerste keuze voor de behandeling van faryngitis veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes* en de preventie van de daaropvolgende reumatische koorts.

Nierbeschadiging

Een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot matige nierbeschadiging (GFR 10-80 ml/min) (zie rubriek 4.4).

Leverbeschadiging

Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4.)

Wijze van toedienen

Voor gebruik dient het poeder te worden gereconstitueerd met water, totdat een wit tot bijna witte gekleurde homogene suspensie is verkregen, zie rubriek 6.6. Na reconstitutie kan het middel worden toegediend met behulp van een PE/PP doseerspuitje voor oraal gebruik.

Na inname van de suspensie kan een bittere nasmaak voorkomen worden door direct na inname vruchtensap te drinken. Azitromycine poeder voor orale suspensie dient in een enkele dagelijkse dosis te worden gegeven. De suspensie kan samen met voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, erytromycine, elk macrolide- of ketolide- antibioticum of voor één van de hulpstoffen zoals genoemd in rubriek 6.1.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

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

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

Hepatotoxiciteit

Aangezien de lever de belangrijkste eliminatieroute voor azitromycine is, dient azitromycine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leveraandoening. Bij gebruik van azitromycine zijn gevallen van fulminante hepatitis gemeld, die kunnen leiden tot levensbedreigend leverfalen (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten hadden misschien al een leverziekte of gebruikten mogelijk al andere hepatotoxische geneesmiddelen.

In geval van tekenen en symptomen van een leverfunctiestoornis, zoals een snel toenemende asthenie met geelzucht, donkere urine, bloedingsneiging of hepatische encefalopathie, dienen onmiddellijk leverfunctietesten te worden uitgevoerd. Toediening van azitromycine dient gestaakt te worden als er een leverfunctiestoornis ontstaan is.

Abnormale leverfunctie, hepatitis, cholestatische geelzucht, levernecrose en leverfalen zijn gemeld, waarvan sommige tot de dood hebben geleid. Stop onmiddellijk met azitromycine als er tekenen en symptomen van hepatitis optreden.

Infantiele hypertrofische pylorusstenose (IHPS)

Na het gebruik van azitromycine bij pasgeborenen (behandeling tot 42 dagen leven) is infantiele hypertrofische pylorusstenose (IHPS) gemeld. Ouders en verzorgers moeten worden geïnformeerd om contact op te nemen met hun arts als braken of prikkelbaarheid bij het eten optreedt.

Pseudomembraneuze colitis

Pseudomembraneuze colitis is gemeld bij gebruik van macrolide-antibiotica. Deze diagnose moet daarom worden overwogen bij patiënten die diarree krijgen na het starten van een behandeling met azitromycine.

Ergotderivaten

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

Superinfectie

Net als bij andere antibioticabereidingen wordt aanbevolen te letten op tekenen van superinfectie met niet-gevoelige organismen, inclusief fungi.

Kruisweerstand

Er bestaat kruisresistentie tussen azitromycine en andere macroliden (erytromycine, clarithromycine, roxithromycine), lincosamiden en streptogramine B (MLSB-fenotype). Gelijktijdig gebruik van meerdere geneesmiddelen uit dezelfde of verwante groep antibacteriële middelen wordt niet aanbevolen.

Clostridium difficile-geassocieerde diarree

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

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

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

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 10 ml/min) is een toename van 33% van de systemische blootstelling aan azitromycine waargenomen (zie rubriek 5.2).

Cardiovasculaire voorvallen

Bij behandeling met macroliden (inclusief azitromycine, zie rubriek 4.8) zijn een verlenging van de cardiale repolarisatie en het QT-interval waargenomen, waardoor het risico bestaat dat cardiale aritmie en torsade de pointes ontstaan. Omdat de volgende situaties kunnen resulteren in een verhoogd risico op ventrikularitmieën (incl. torsades de pointes) die kunnen leiden tot hartstilstand, moet azitromycine daarom met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met bestaande proaritmische aandoeningen, zoals patiënten (met name vrouwen en ouderen):

- met congenitale of aangetoonde QT-verlenging
- die op dit moment worden behandeld met andere werkzame bestanddelen die het QT-interval verlengen, zoals anti-aritmica van klasse IA (kinidine en procainamide) en III (dofetilide, amiodaron en sotalol), hydroxychloroquine, cisapride en terfenadine (zie rubriek 4.5); antipsychotica als pimozide; antidepressiva zoals citalopram; en fluorchinolonen zoals moxifloxacin en levofloxacin
- met een verstoord elektrolytenevenwicht, vooral bij hypokaliëmie en hypomagnesiëmie
- met klinisch relevante bradycardie, cardiale aritmie of ernstige cardiale insufficiëntie.

Epidemiologische onderzoeken naar het risico op ongewenste cardiovasculaire uitkomsten met macroliden hebben variabele resultaten opgeleverd. Enkele observationele onderzoeken hebben een zeldzaam kortetermijnrisico op aritmie, myocardinfarct en cardiovasculaire sterfte in verband met macroliden waaronder clarithromycine vastgesteld. Bij het voorschrijven van azitromycine moet rekening worden gehouden met deze bevindingen en moet dit worden afgezet tegen de voordelen van behandeling.

Myasthenia gravis

Bij patiënten die azitromycine kregen is een verergering van de symptomen van myasthenia gravis en het opnieuw optreden van myasthenie gemeld (zie rubriek 4.8).

Pedriatische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid voor preventie of behandeling van *Mycobacterium avium* complex bij kinderen zijn niet vastgesteld.

Voordat azitromycine wordt voorgeschreven, dient het volgende overwogen te worden:

Ernstige infecties

Azitromycine poeder voor orale suspensie is niet geschikt voor de behandeling van ernstige infecties waarbij snel een hoge concentratie van het antibioticum in het bloed nodig is.

Azitromycine is niet de eerste keus voor de empirische behandeling van infecties in gebieden waar de prevalentie van resistente isolaten 10% of hoger is (zie rubriek 5.1).

In gebieden met een hoge incidentie van resistentie tegen erytromycine A is het extra belangrijk om rekening te houden met de ontwikkeling van het patroon van gevoeligheid voor azitromycine en andere antibiotica.

Net als voor andere macroliden is in sommige Europese landen een hoge resistentie van *Streptococcus pneumoniae* (>30%) tegen azitromycine gemeld (zie rubriek 5.1). Hiermee dient rekening te worden gehouden bij de behandeling van infecties die door *Streptococcus pneumoniae* zijn veroorzaakt.

Faryngitis/tonsillitis

Azitromycine is niet het middel van eerste keus bij de behandeling van door *Streptococcus pyogenes* veroorzaakte faryngitis en tonsillitis. Hiervoor, en voor de profylaxe van acute reumatische koorts, is penicilline de eerste keus.

Sinusitis

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

Acute otitis media

Azitromycine is vaak niet het middel van eerste keus voor de behandeling van acute otitis media.

Infecties van de huid en weke delen

De belangrijkste veroorzaker van infecties van de weke delen, *Staphylococcus aureus*, is vaak resistent tegen azitromycine. Daarom wordt testen op gevoeligheid beschouwd als een absolute voorwaarde voor de behandeling van infecties van de weke delen met azitromycine.

Geïnfecteerde brandwonden

Azitromycine is niet geïndiceerd voor de behandeling van geïnfecteerde brandwonden.

Seksueel overdraagbare aandoeningen

Bij seksueel overdraagbare aandoeningen dient een gelijktijdige infectie door *T. pallidum* te worden uitgesloten.

Neurologische en psychische aandoeningen

Azitromycine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met neurologische of psychische aandoeningen.

Azitromycine Sandoz 200 mg/5 ml bevat sucrose, natrium, aspartaam, benzylalcohol en sulfieten
Waarschuwing bij diabetespatiënten: 5 ml gereconstitueerde suspensie bevat 3,71 g sucrose.

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Azitromycine 200 mg/5 ml bevat 0,030 g aspartaam per 5 ml suspensie.

Aspartaam is een bron van fenylalanine. Er zijn geen niet-klinische of klinische gegevens beschikbaar om het gebruik van aspartaam bij zuigelingen jonger dan 12 weken te beoordelen.

Azitromycine 200 mg/ 5 ml bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Azitromycine 200 mg/5 ml bevat tot 410 nanogram benzylalcohol per 5 ml suspensie.

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd 'gaspings'-syndroom) bij pasgeborenen, daarom mag het niet worden gebruikt bij een pasgeboren baby (tot 4 weken oud).

Vanwege het verhoogde risico op accumulatie, mag het niet langer dan een week worden gebruikt bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar).

Hoge volumes dienen met voorzichtigheid en alleen indien nodig te worden gebruikt, vooral bij personen met lever- of nierfunctiestoornissen of bij zwangere of borstvoeding gevende personen vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Azitromycine 200 mg/ 5 ml bevat tot 85 nanogram sulfieten per 5 ml suspensie.

Dit kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en 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 antacida met azitromycine werd geen effect op de algehele biologische beschikbaarheid waargenomen, hoewel de maximale serumconcentraties met ongeveer 24% verminderd waren. Bij patiënten die zowel azitromycine als antacida krijgen, dienen deze geneesmiddelen niet gelijktijdig te worden ingenomen, maar met een interval van ongeveer 2 uur.

Cetirizine

Bij gezonde vrijwilligers leidde de behandeling met een doseringsschema voor azitromycine van 5 dagen tegelijk met 20 mg cetirizine bij steady-state niet tot een farmacokinetische interactie en niet tot significante verschillen in het QT-interval.

Didanosine (Dideoxyinosine)

Gelijktijdige toediening van 1200 mg azitromycine per dag met 400 mg didanosine per dag bij 6 HIV-positieve proefpersonen leek de steady-state farmacokinetiek van didanosine niet te beïnvloeden in vergelijking met placebo.

Digoxine en colchicine (P-gp substraten)

Het is gemeld dat gelijktijdige toediening van macrolide antibiotica, inclusief azitromycine, met P-glycoproteïnesubstraten zoals digoxine en colchicine, kan leiden tot verhoogde serumspiegels van het P-glycoproteïnesubstraat. Daarom moet met de mogelijkheid van verhoogde serumconcentraties van het substraat rekening worden gehouden als azitromycine en P-gp substraten zoals digoxine gelijktijdig worden toegediend.

Ergotderivaten

Vanwege de theoretische mogelijkheid van ergotisme wordt het gelijktijdig gebruik van azitromycine met ergotderivaten niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

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

glucuronidemetaboliët. Door toediening van azitromycine nam de concentratie van gefosforyleerd zidovudine, de klinisch actieve metaboliët, in de perifere mononucleaire bloedcellen echter toe. Het klinische belang van deze bevinding is onduidelijk, maar kan gunstig zijn voor de patiënten.

Azitromycine heeft geen significante interactie met het hepatische cytochroom P450-systeem. Het ondergaat vermoedelijk niet de farmacokinetische geneesmiddelinteracties zoals wordt waargenomen bij erytromycine en andere macroliden. Bij azitromycine treedt geen inductie van het hepatische cytochroom P450 op en ook geen inactivering via het cytochroom-metaboliëtcomplex.

*Er is farmacokinetisch onderzoek gedaan naar azitromycine in combinatie met **onderstaande medicijnen** waarvan bekend is dat ze een significant, door cytochroom P450 gemedieerd metabolisme ondergaan.*

Astemizol, alfentanil

Er zijn geen gegevens bekend over interacties met astemizol of alfentanil. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met azitromycine, omdat bekend is dat ze een versterkend effect hebben als ze tegelijk met het macrolide antibioticum erytromycine worden gebruikt.

Atorvastatine

Gelijktijdig gebruik van atorvastatine (10 mg per dag) en azitromycine (500 mg per dag) veranderde de plasmaconcentraties van atorvastatine niet (op grond van onderzoek naar HMG-CoA-reductaseremming). Er zijn echter meldingen van post-marketing gevallen van rhabdomyolyse bij patiënten die azitromycine met statines kregen toegediend.

Carbamazepine

In een farmacokinetisch interactieonderzoek bij gezonde vrijwilligers werd geen significant effect waargenomen op de plasmaspiegels van carbamazepine of de actieve metaboliët van carbamazepine bij patiënten die tegelijk azitromycine kregen.

Cisapride

Cisapride wordt in de lever gemetaboliseerd door het enzym CYP 3A4. Aangezien macroliden dit enzym remmen, kan gelijktijdige toediening van cisapride de verlenging van het QT-interval, ventriculaire aritmieën en torsade de pointes verergeren.

Cimetidine

In een farmacokinetisch onderzoek naar de effecten van een enkelvoudige dosis cimetidine, die 2 uur vóór azitromycine werd toegediend, op de farmacokinetiek van azitromycine, werd geen verandering van de farmacokinetiek van azitromycine waargenomen.

Orale cumarine-anticoagulantia

In een farmacokinetisch interactieonderzoek veranderde azitromycine het anticoagulerend effect van een enkelvoudige dosis warfarine van 15 mg bij gezonde vrijwilligers niet. Sinds het middel in de handel is gebracht is melding gemaakt van een versterkte anticoagulatie na gelijktijdige toediening van azitromycine met orale cumarine-anticoagulantia. Hoewel geen oorzakelijk verband is vastgesteld dient aandacht te worden besteed aan de frequentie waarmee de protrombinetijd wordt gemeten als azitromycine wordt gebruikt bij patiënten die orale cumarine-anticoagulantia krijgen.

Ciclosporine

In een farmacokinetisch onderzoek met gezonde vrijwilligers die gedurende 3 dagen een orale dosis azitromycine van 500 mg/dag kregen, gevolgd door een enkelvoudige orale dosis ciclosporine van 10 mg/kg, bleken de $C_{\max}$ en de AUC_{0-5} significant verhoogd te zijn. Daarom is voorzichtigheid geboden als overwogen wordt deze geneesmiddelen tegelijk toe te dienen. Als gelijktijdige toediening van deze

middelen noodzakelijk is dienen de ciclosporinespiegels gecontroleerd te worden en de dosis overeenkomstig aangepast.

Efavirenz

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

Fluconazol

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis azitromycine van 1200 mg veranderde de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis fluconazol van 800 mg niet. De totale blootstelling en halfwaardetijd van azitromycine veranderden niet na gelijktijdige toediening van fluconazol, maar er werd wel een klinisch niet-significante afname van de $C_{\max}$ (18%) van azitromycine waargenomen.

Indinavir

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

Methylprednisolon

In een farmacokinetisch interactieonderzoek bij gezonde vrijwilligers had azitromycine geen significant effect op de farmacokinetiek van methylprednisolon.

Midazolam

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

Nelfinavir

Gelijktijdige toediening van azitromycine (1200 mg) en nelfinavir bij steady-state (750 mg driemaal daags) leidde tot verhoogde azitromycinespiegels. Er werden geen klinisch significante bijwerkingen waargenomen, en dosisaanpassing is niet nodig.

Rifabutine

Gelijktijdige toediening van azitromycine en rifabutine had geen effect op de serumspiegels van beide geneesmiddelen.

Bij proefpersonen die tegelijk azitromycine en rifabutine kregen is neutropenie waargenomen. Hoewel neutropenie in verband is gebracht met het gebruik van rifabutine is geen causaal verband vastgesteld met de combinatie met azitromycine (zie rubriek 4.8).

Sildenafil

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

Terfenadine

Bij farmacokinetisch onderzoek kwamen geen aanwijzingen voor een interactie tussen azitromycine en terfenadine aan het licht. Er zijn zeldzame gevallen gemeld waarin de kans op een dergelijke interactie niet geheel kon worden uitgesloten; er waren echter geen specifieke aanwijzingen dat een dergelijke interactie was opgetreden.

Theofylline

Er zijn geen aanwijzingen voor een klinisch significante farmacokinetische interactie bij gelijktijdige toediening van azitromycine en theofylline aan gezonde vrijwilligers.

Triazolam

Bij 14 gezonde vrijwilligers had gelijktijdige toediening van azitromycine 500 mg op dag 1 en 250 mg op dag 2 met 0,125 mg triazolam op dag 2 geen significant effect op de farmacokinetische variabelen voor triazolam in vergelijking met triazolam en placebo.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Gelijktijdige toediening van trimethoprim/sulfamethoxazol (160 mg/800 mg) gedurende 7 dagen met azitromycine 1200 mg op dag 7 had geen significant effect op de piekconcentraties, de totale blootstelling of de urinaire excretie van trimethoprim of sulfamethoxazol. De serumconcentraties van azitromycine waren vergelijkbaar met de serumconcentratie die in andere onderzoeken werden waargenomen.

Hydroxychloroquine

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, b.v. hydroxychloroquine.

Stoffen die het QT-interval kunnen verlengen

Azitromycine dient niet gelijktijdig gebruikt te worden met medicijnen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.4).

Proteaseremmers

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In reproductietoxiciteitsonderzoek bij dieren is aangetoond dat azitromycine de placenta passeert, maar er zijn geen teratogene effecten gezien (zie rubriek 5.3).

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

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

Borstvoeding

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

Er moet worden besloten of de borstvoeding wordt gestaakt of dat de behandeling met azitromycine wordt gestopt, gestart kan worden of niet gestart kan worden, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

In vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd bij de rat, werden lagere aantallen zwangerschappen opgemerkt na toediening van azitromycine. De relevantie van deze bevindingen voor de mens zijn niet bekend.

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

Er zijn geen aanwijzingen dat azitromycine invloed heeft op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Bij het verrichten van deze functies dient rekening gehouden te worden met het optreden van de bijwerking duizeligheid, verminderd gezichtsvermogen en een wazig zicht (rubriek 4.8).

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. De frequentiegroepen zijn gedefinieerd ingedeeld op basis van de onderstaande conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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

	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 $< 1/1.000$)	Frequentie niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Candidiasis, vaginale infectie, pneumonie, schimmelinfectie, bacteriële infectie, faryngitis, gastro-enteritis, ademhalingsstoornis, rhinitis,		Pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4)
Bloed en lymfestelsel aandoeningen			Leukopenie, neutropenie, eosinofilie		Thrombocytopenie, hemolytische anemie
Immuunsysteem aandoeningen			Angio-oedeem, overgevoelighed		Ernstig (soms dodelijk) anafylactische reactie, zoals anafylactische shock (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselings stoornissen			Anorexie		
Psychische stoornissen			Zenuwachtigheid, slapeloosheid	Agitatie Prikkelbaarheid	Agressie, angst, delirium, hallucinatie

	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1000 tot <1/100)	Zelden (≥ 1/10,000 tot <1/1,000)	Frequentie niet bekend
Zenuwstelsel aandoeningen		Duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid, dysgeusie, paresthesie	Hypoesthesie		Syncope, convulsies, psychomotorische hyperactiviteit, anosmie, ageusie, parosmia, myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)
Oog aandoeningen		Verminderd gezichtsvermo- gen			Wazig zien
Evenwichts orgaan- en ooraandoeningen		Doofheid	Ooraandoening, vertigo, slechthorendheid inclusief doofheid en/of tinnitus		
Hartaandoe- ningen			Palpitaties		Torsades de pointes (zie rubriek 4.4) aritmie (zie rubriek 4.4) inclusief ventriculaire tachycardie, verlengd elektrocardiogram QT-interval (zie rubriek 4.4)
Bloedvat aandoeningen			Opvliegers		Hypotensie
Ademhalings stelsel-, borstkas en mediastinum aandoeningen			Dyspneu, epistaxis		
Maagdarmsstelsel aandoeningen	Diarree, buikpijn , misselij- kheid, flatulent ie	Braken, dyspepsie	Constipatie, gastritis, dysfagie, opgezette buik, droge mond, oprisping, zweertjes in de mond, speekselvloed		Pancreatitis, tong verkleuring, verkleuring van de tanden

	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1000 tot <1/100)	Zelden (≥ 1/10,000 tot <1/1,000)	Frequentie niet bekend
Lever- en gal aandoeningen			Abnormale leverfunctie, hepatitis	Cholestatische geelzucht	Leverfalen (in zeldzame gevallen fataal) (zie rubriek 4.4)*, fulminante hepatitis, levernecrose
Huid- en onderhuid aandoeningen		Huiduitslag, pruritus	Urticaria, dermatitis, droge huid, hyperhidrosis, Steven-Johnson syndroom, Foto sensitiviteits reactie	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) DRESS (geneesmiddel geïnduceerde huiduitslag met eosinofilie)	Toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme
Skeletspier stelsel- en bindweefsel aandoeningen		Gewrichtspijn	Osteoartritis, myalgie, rugpijn, nekpijn		
Nier- en urineweg aandoeningen			Dysurie, nierpijn		Acuut nierfalen, interstitiële nefritis
Voortplantings stelsel- en borst aandoeningen			Metrorrhagie, testikelstoornis		
Algemene aandoeningen en toedienings Plaats- stoornissen		Moeheid	Oedeem, asthenie, malaise, gezichtsoedeem, pijn op de borst, pyrexie, pijn, perifeer oedeem		

	Zeerv vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10,000 tot <1/1,000)	Frequentie niet bekend
Onderzoeken		Lymfocyten aantal verlaagd, eosinofielen verlaagd, bloedbicarbo- naat verlaagd, basofielen verhoogd, monocyten verhoogd, neutrofielen verhoogd	Aspartaatamino transferase verhoogd, alanineamino transferase verhoogd, bloedbilirubine verhoogd, bloedureum verhoogd, bloedcreatinine verhoogd, bloedkalium abnormaal, bloedalkalische fosfatase verhoogd, chloride verhoogd, glucose verhoogd, bloedplaatjes verhoogd, hematocriet verlaagd, bicarbonaat verhoogd, natrium abnormaal		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscom- plicaties			Complicatie na een ingreep		

Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan Mycobacterium Avium Complex-
 profylaxe en behandeling gebaseerd op ervaring uit klinisch onderzoek en post-marketing surveillance.
 Deze bijwerkingen verschillen, zowel in soort als in frequentie, van de bijwerkingen die gemeld
 werden met de directe afgifte formuleringen of met de verlengde afgifte formuleringen.

	Zeerv vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1,000 tot <1/100)
Voedings- en stofwisselings stoornissen		Anorexie	
Zenuwstelsel aandoeningen		Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, dysgeusie	Hypoesthesie
Oogaandoeningen		Verminderd gezichtsvermogen	

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Doofheid	Slechthorendheid, tinnitus
Hartaandoeningen			Palpataties
Maagdarmsstelsel aandoeningen	Diarree, buikpijn, misselijkheid, flatulentie, buikklachten, zachte ontlasting		
Lever – en galaandoeningen			Hepatitis
Huid- en onderhuid aandoeningen		Huiduitslag Pruritus	Stevens-Johnson syndroom, fotosensitiviteitsreactie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen		Gewrichtspijn	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen		Vermoeidheid	Asthenie Malaise

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De bijwerkingen die optraden bij hogere doseringen dan aanbevolen waren vergelijkbaar met de bijwerkingen bij normale doseringen.

Symptomen

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

Behandeling

In geval van overdosering zijn de toediening van medicinale houtskool en algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen aangewezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; macroliden; azitromycine, ATC-code: J01FA10

Werkingsmechanisme:

Azitromycine is een azalide, een subklasse van de macrolide antibiotica. Door te binden aan de 50S-ribosomale subunit voorkomt azitromycine de translocatie van peptideketens van de ene zijde van het

ribosoom naar de andere. Als gevolg daarvan wordt RNA-afhankelijke proteïnesynthese in gevoelige organismen voorkomen.

Cardiale elektrofysiologie:

Verlenging van het QTc-interval werd bestudeerd in een gerandomiseerd, placebogecontroleerd parallelonderzoek bij 116 gezonde proefpersonen die chloroquine (1000 mg) kregen, alleen of in combinatie met azitromycine (eenmaal daags 500 mg, 1000 mg en 1500 mg). Gelijktijdige toediening van azitromycine verhoogde het QTc-interval op een dosis- en concentratie-afhankelijke wijze. Vergeleken met alleen chloroquine waren de maximale gemiddelde (95% bovenste betrouwbaarheidsgrens) stijgingen van de QTcF, 5 (10) ms, 7 (12) ms en 9 (14) ms met de gelijktijdige toediening van respectievelijk 500 mg, 1000 mg en 1500 mg azitromycine.

PK/PD-verhouding:

Voor azitromycine is AUC/MIC de belangrijkste PK/PD-parameter die het best correleert met de doeltreffendheid van azitromycine.

Resistentiemechanisme:

De twee het vaakst optredende resistentiemechanismen tegen macroliden, waaronder azitromycine, zijn doelmodificatie (het vaakst door methylering van 23S rRNA) en actieve efflux. Het optreden van deze resistentiemechanismen varieert per soort en binnen een soort varieert de frequentie van de resistentie per geografische locatie.

De belangrijkste ribosomale modificatie die bepalend is voor de verminderde binding van macroliden is post-transcriptionele (N6)-dimethylering van adenine bij nucleotide A2058 (*E. coli* nummeringssysteem) van het 23S rRNA door methylasen gecodeerd door *erm* (erythromycine ribosoom methylase) genen. Ribosomale modificaties bepalen vaak de kruisresistentie (MLSB fenotype) tegen andere klassen antibiotica waarvan de ribosomale bindingsplaatsen die van de macroliden overlappen: de lincosamiden (waaronder clindamycine) en de streptograminen B (waaronder bijvoorbeeld de quinupristinecomponent van quinupristine/dalfopristine). Verschillende *erm* genen zijn aanwezig in verschillende bacteriesoorten, met name streptokokken en stafylokokken. De gevoeligheid voor macroliden kan ook worden beïnvloed door minder vaak optredende mutationele veranderingen in de nucleotiden A2058 en A2059 en in een aantal andere loci van 23S rRNA, of in de grote subeenheid ribosomale eiwitten L4 en L22.

Effluxpompen treden op in een aantal soorten, waaronder gramnegatieven, zoals *Haemophilus influenzae* (waarbij deze intrinsiek hogere MIC's kunnen bepalen) en stafylokokken. In streptokokken en enterokokken wordt een effluxpomp die 14- en 15-ledige macroliden herkent (waaronder respectievelijk erythromycine en azitromycine) gecodeerd door *mef* (A) genen.

Breekpunten

Susceptibility testing breekpunten

De MIC (minimal remmende concentratie) waarden voor gevoeligheidstesten zijn vastgesteld door het European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST) voor azitromycine en staan hier:

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

Gevoeligheid:

De prevalentie van verworven resistentie kan voor geselecteerde species geografisch en in de tijd variëren en daarom is lokale informatie over resistentie wenselijk, in het bijzonder wanneer ernstige infecties behandeld worden. Indien nodig moet het advies van een expert gevraagd worden als de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het nut van het gebruikte middel tegen minstens sommige organismen betwijfeld moet worden.

Pathogenen waarvoor resistentie een probleem kan zijn: prevalentie van resistentie is groter dan of gelijk aan 10% in ten minste 1 land binnen de Europese Unie.

Tabel van gevoelige micro-organismen

Gewoonlijk gevoelige soorten
Aeroe Gram-negatieve micro-organismen <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> *
Andere micro-organismen <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn
Aerobe Gram-positieve micro-organismen <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> *
Andere micro-organismen <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Inherent resistente micro-organismen
Aerobe Gram-positieve micro-organismen <i>Staphylococcus aureus</i> – methicilline-resistente en erytromycine-resistente stammen <i>Streptococcus pneumoniae</i> – penicilline-resistente stammen Aerobe Gram-negatieve micro-organismen <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp. Anaerobe Gram-negatieve micro-organismen <i>Bacteroides fragilis</i> -groep

* Klinische effectiviteit is aangetoond bij gevoelige geïsoleerde organismen voor goedgekeurde klinische indicaties.

Antibacterieel spectrum:

Azitromycine vertoont kruisresistentie met erythromycineresistente Gram-positieve isolaten. Zoals hierboven besproken, bepaalt een aantal ribosomale modificaties de kruisresistentie met andere klassen antibiotica waarvan de ribosomale bindingsplaatsen die van de macroliden overlappen: de lincosamiden (waaronder clindamycine) en de streptograminen B (waaronder bijvoorbeeld de quinupristinecomponent van quinupristine/dalfopristine). Een daling van de macrolidegevoeligheid in de loop van de tijd is met name opgemerkt bij *Streptococcus pneumoniae* en *Staphylococcus aureus* en is ook waargenomen bij viridans streptokokken en bij *Streptococcus agalactiae*.

Gevoeligheid *Mycobacterium avium* complex:

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

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

Gegevens uit klinisch onderzoek:

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

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

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

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

Bij studies naar de profylaxe tegen MAC infecties was door de behandeling met azitromycine het voorkomen van andere bacteriële infecties ook verminderd. In klinisch onderzoek waarin de twee doseringen bij *Streptococcus faryngitis* bij kinderen (een enkele dosis van 10 mg/kg of 20 mg/kg gedurende 3 dagen) werden vergeleken, bleek de effectiviteit vergelijkbaar, maar de bacteriële eradicaatie was hoger bij de 20 mg/kg/dag dosis.

Pediatrische patiënten

Na de beoordeling van onderzoeken uitgevoerd bij kinderen, wordt het gebruik van azitromycine niet aanbevolen voor de behandeling van malaria, noch als monotherapie noch gecombineerd met chloroquine of op artemisinine gebaseerde geneesmiddelen, omdat de non-inferioriteit ten opzichte van antimalariamiddelen aanbevolen bij de behandeling van ongecompliceerde malaria niet werd vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

Azitromycine dringt in het hele lichaam door. Na orale toediening wordt azitromycine over het gehele lichaam verdeeld. Farmacokinetische studies hebben duidelijk hogere azitromycinespiegels in de weefsels dan in het plasma aangetoond (tot 50 maal de maximum waargenomen concentratie in plasma). Dit wijst erop dat de stof in aanzienlijke mate in de weefsels gebonden wordt.

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

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

Deze concentraties zijn hoger dan de mrc_{90} van de meest voorkomende pathogenen.

De eiwitbinding van azitromycine in serum is variabel en varieert, afhankelijk van de serumconcentratie, van 52% bij 0,005 mg/l tot 18% bij 0,5 mg/l. Het steady-state distributievolume bedraagt 31,1 l/kg.

Eliminatie

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

Ongeveer 12% van een intraveneus toegediende dosis azitromycine wordt over een periode van 3 dagen onveranderd met de urine uitgescheiden. Hoge concentraties onveranderd azitromycine zijn in humane gal gevonden. Tevens werden hierin 10 metabolieten gedetecteerd (gevormd door N- en O-demethylering, door hydroxylering van de desosamine en aglyconringen en door splitsing van het cladinose-conjugaat). Een vergelijking van vloeistofchromatografie- en microbiologische bepalingsmethoden toont aan dat de metabolieten microbiologisch inactief zijn.

In diersmodellen zijn hoge concentraties azitromycine gevonden in fagocyten. Tevens is gebleken dat gedurende actieve fagocytose hogere concentraties azitromycine worden vrijgegeven dan tijdens inactieve fagocytose. In diersmodellen bleek dit proces bij te dragen aan de accumulatie van azitromycine in ontstekingsweefsel.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

Na een eenmalige orale dosis azitromycine van 1 g, stegen de C_{max} en de AUC_{0-120} met respectievelijk 5.1% en 4.2% bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid van 10-80 ml/min) vergeleken met patiënten met een normale nierwerking ($GFR > 80$ ml/min). Bij patiënten met ernstig verminderde nierwerking stegen de C_{max} en AUC_{0-120} met respectievelijk 61% en 35% vergeleken met normaal.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige leverbeschadiging was er, in vergelijking met een normale leverfunctie, geen bewijs voor uitgesproken veranderingen in de serum farmacokinetiek van azitromycine. Bij deze patiënten lijkt uitscheiding van azitromycine in de urine verhoogd, wellicht om te compenseren voor de gereduceerde leverklaring.

Ouderen

De farmacokinetiek van azitromycine bij oudere mannen was gelijk aan dat van jonge volwassenen: bij oudere vrouwen trad echter geen significante accumulatie op, hoewel er hogere piek concentraties (toename van 30-50%) werden waargenomen.

Zuigelingen, peuters, kinderen en adolescenten

De farmacokinetiek is bestudeerd in kinderen van 4 maanden tot 15 jaar oud, die capsules, korrels of suspensie innamen. Bij 10 mg/kg op dag 1, gevolgd door 5 mg/kg op dag 2 - 5, was bij kinderen van 0,6-5 jaar de bereikte C_{max} met 224 µg/l enigszins lager dan bij volwassenen, evenals bij kinderen van 6-15 jaar; na 3 dagen doseren was bij hen de C_{max} 383 µg/l. De $t_{1/2}$ 36 uur, was bij de oudere kinderen binnen te verwachten niveaus voor volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Azitromycine veroorzaakte reversibele fosfolipidose in diersproeven waarbij de cumulatieve dosis 40 keer de klinische therapeutische dosis bedroeg, maar in de regel was dit niet geassocieerd met werkelijke toxicologische consequenties. De relevantie van deze bevinding voor mensen die doseringen ontvangen conform de richtlijnen is onbekend.

Elektrofysiologische proeven hebben aangetoond dat azitromycine het QT-interval verlengt.

Potentieel voor mutageniteit:

Er is geen bewijs voor een potentieel voor genetische en chromosomale mutaties bij in-vivo en in-vitro test modellen.

Reproductie toxicologie:

Bij embryotoxiciteitsstudies in muizen en ratten zijn geen teratogene effecten waargenomen. Azitromycine doseringen van 100 en 200 mg/kg lichaamsgewicht/dag leidden bij ratten tot een lichte vertraging van de foetale ossificatie en van de gewichtstoename van de moeder. In peri- en postnatale studies bij ratten werden na behandeling met 50 mg/kg/dag of meer azitromycine lichte vertragingen in fysieke ontwikkeling en in de ontwikkeling van reflexen gezien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Xanthaangom (E 415)
Hydroxypropylcellulose
Trinatriumfosfaat watervrij
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E 551)
Aspartaam (E 951)
Bananensmaak (bevat sulfieten)
Vanille Crème smaak (bevat benzylalcohol)
Kersensmaak (bevat sulfieten)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende fles met droog poeder: 3 jaar.
Gereconstitueerde suspensie: 10 dagen.
Stabiliteit van de gereconstitueerde suspensie: bewaren beneden 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende fles: Bewaren beneden 30°C.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE fles met een PP/PE sluiting met een borgring.
PE/PP – doseerspuitje (10 ml), afgemeten in 0,25 ml divisies.

Poeder in de verpakking is equivalent aan 600 mg azitromycine. Inhoud van de fles na reconstitutie:
15 ml

Poeder in de verpakking is equivalent aan 800 mg azitromycine. Inhoud van de fles na reconstitutie:
20 ml

Poeder in de verpakking is equivalent aan 900 mg azitromycine. Inhoud van de fles na reconstitutie:
22,5 ml

Poeder in de verpakking is equivalent aan 1200 mg azitromycine. Inhoud van de fles na reconstitutie:
30 ml

Poeder in de verpakking is equivalent aan 1500 mg azitromycine. Inhoud van de fles na reconstitutie:
37,5 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de suspensie:

Schud het droge poeder los. Vul de spuit met de hoeveelheid water als hieronder beschreven en voeg het bij het poeder.

Voor 15 ml (600 mg) bereide suspensie: voeg 8,0 ml water toe.
Voor 20 ml (800 mg) bereide suspensie: voeg 10,5 ml water toe
Voor 22,5 ml (900 mg) bereide suspensie: voeg 11,0 ml water toe.
Voor 30 ml (1200 mg) bereide suspensie: voeg 15,0 ml water toe.
Voor 37,5 ml (1500 mg) bereide suspensie: voeg 18,5 ml water toe.

Goed schudden tot een wit tot bijna wit gekleurde homogene suspensie is verkregen. Voor toediening dient de spuitadaptor in de flessenhals te worden geplaatst en de afsluiting te worden opengemaakt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 32017

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 19 juni 2006
Datum van laatste verlenging: 28 februari 2012

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 t/m 4.8, 5.1 en 5.2: 28 december 2024