

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azitromycine Sandoz 250 mg, filmomhulde tabletten  
Azitromycine Sandoz 500 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

### Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 3,08 mg lactose (als monohydraat)

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg azitromycine (als dihydraat).

### Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 6,16 mg lactose (als monohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

### *Filmomhulde tabletten 250 mg*

wit tot gebroken wit, langwerpige, filmomhulde, met een lengte van ongeveer 14,0 mm, een breedte van 7,0 mm en een dikte van 4,55 mm, vlak aan beide zijden.

### *Filmomhulde tabletten 500 mg*

wit tot gebroken wit, langwerpige, filmomhulde, met een lengte van ongeveer 18,7 mm, een breedte van 8,7 mm en een dikte van 6,45 mm, diepe deelstreep aan 1 kant en deelstreep aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Azitromycine Sandoz kan worden toegepast bij door voor azitromycine gevoelige micro-organismen veroorzaakte infecties (zie rubrieken 4.4 en 5.1):

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

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

## Dosering

### *Volwassenen*

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

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

### *Ouderen*

Bij ouderen wordt dezelfde dosis als voor volwassenen gebruikt. Omdat ouderen patiënten kunnen zijn met bestaande proaritmische aandoeningen, wordt bijzondere voorzichtigheid aangeraden vanwege het risico op het ontstaan van hartaritmieën en torsades de pointes (zie rubriek 4.4).

### *Paediatrische patiënten*

Azitromycine Sandoz tabletten dienen alleen toegediend te worden aan kinderen die meer dan 45 kg wegen, waarbij de normale dosering voor volwassenen gebruikt dient te worden. Voor kinderen die minder dan 45 kg wegen, kunnen andere farmaceutische vormen van azitromycine gebruikt worden, bijv. suspensies.

### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met lichte tot matig ernstige nierinsufficiëntie (GFR 10-80 ml/min) is aanpassing van de dosering niet noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

### *Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met lichte tot matig ernstige leverinsufficiëntie is geen aanpassing van de dosering nodig (zie rubriek 4.4).

## Wijze van toediening

Azitromycine Sandoz dient in één enkele dagelijkse dosis te worden toegediend. De tabletten kunnen met voedsel ingenomen worden.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, erytromycine, andere macrolide of ketolide antibiotica, lactose of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Overgevoeligheid

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

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 azitromycine voornamelijk wordt gemetaboliseerd in de lever, dient azitromycine voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met ernstige leverziekte. Gevallen van fulminante

hepatitis mogelijk leidend tot levensbedreigend leverfalen zijn beschreven bij het gebruik van azitromycine (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten kunnen eerder een leveraandoening hebben gehad of andere hepatotoxische geneesmiddelen hebben gebruikt.

Bij tekenen en symptomen van een verminderde leverfunctie zoals het snel ontwikkelen van asthenie gepaard gaande met geelzucht, donkere urine, bloedingsneiging of hepatische encefalopathie, dienen onmiddellijk leverfunctietesten/onderzoeken uitgevoerd te worden.

Als leverinsufficiëntie optreedt, dient de behandeling met azitromycine gestaakt te worden.

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.

#### Hypertrofische pylorusstenose

Bij de behandeling van pasgeborenen (tot 42 dagen oud) met azitromycine is hypertrofische pylorusstenose gemeld. Ouders en verzorgers dienen geïnformeerd te worden dat zij hun arts raadplegen als braken en geïrriteerdheid optreden bij het voeden.

#### 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.

#### Ergot-derivaten

Bij patiënten die gelijktijdig ergot-derivaten en macrolide antibiotica krijgen toegediend, is de ontwikkeling van ergotisme versnelt. Er zijn geen gegevens over een mogelijke interactie tussen ergotaminederivaten en macrolide antibiotica. Gezien de theoretische mogelijkheid van ergotisme dient azitromycine niet gelijktijdig met ergotaminederivaten toegediend te worden (zie rubriek 4.5).

#### Kruisresistentie

Kruisresistentie bestaat tussen azitromycine en andere macroliden (zoals erythromycine, claritromycine, roxithromycine), lincosamiden en streptograminen B (MLS<sub>B</sub> fenotype). Gelijktijdig gebruik van verscheidene geneesmiddelen uit dezelfde of verwante groep antibacteriële middelen wordt niet aanbevolen.

#### Cardiovasculaire voorvallen

Bij de behandeling met andere macroliden (inclusief azitromycine, zie rubriek 4.8) zijn verlengde cardiale repolarisatie en QT-interval verlenging waargenomen, die een risico geven op de ontwikkeling van aritmieën en torsades de pointes. 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 aangeboren of gedocumenteerde QT verlenging
- Samen met andere stoffen die het QT-interval verlengen, zoals antiaritmica van klasse IA (kinidine en procainamide) en klasse III (dofetilide, amiodaron en sotalol), hydroxychloroquine, cisapride en terfenadine; antipsychotica als pimozide; antidepressiva zoals citalopram; en fluorochinolonen zoals moxifloxacin en levofloxacin.
- Een verstoorde elektrolytenbalans, vooral in geval van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie
- Klinisch relevante bradycardie, aritmieën of ernstige hartinsufficiëntie

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 claritromycine vastgesteld. Bij het voorschrijven van azitromycine moet

rekening worden gehouden met deze bevindingen en moet dit worden afgezet tegen de voordelen van behandeling.

#### Diarree geassocieerd met *Clostridium difficile*

Diarree geassocieerd met *Clostridium difficile* (CDAD) is gemeld bij gebruik van bijna alle antibiotica, inclusief azitromycine en kan in ernst variëren van milde diarree tot fatale colitis. Behandeling met antibiotica wijzigt de normale flora in het colon, waardoor overgroei van *C. difficile* kan optreden.

*C. difficile* produceert toxinen A en B, die een rol spelen bij het ontwikkelen van CDAD. Hypertoxineproducerende stammen van *C. difficile* veroorzaken verhoogde morbiditeit en mortaliteit, omdat deze infecties ongevoelig kunnen zijn voor antimicrobiële therapie en kunnen leiden tot een colectomie.

CDAD dient in overweging te worden genomen bij alle patiënten met diarree na een antibioticumkuur. Zorgvuldige beoordeling van de medische geschiedenis is noodzakelijk aangezien er na meer dan twee maanden na toediening van antibiotica nog meldingen zijn gemaakt van CDAD. In geval van CDAD zijn anti-peristaltica gecontraïndiceerd.

#### Myasthenia gravis

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

#### Pediatrische populatie

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

### **De volgende punten moeten in overweging genomen worden voordat azitromycine voorgeschreven wordt:**

#### Ernstige infecties

Azitromycine filmomhulde tabletten zijn niet geschikt voor de behandeling van ernstige infecties waarbij snel een hoge bloedspiegel van het antibioticum moet worden bereikt.

Azitromycine is niet de eerste keuze voor de empirische behandeling van infecties in gebieden waar de prevalentie van resistente isolaten 10% of meer is.

In gebieden met een hoge incidentie van resistentie tegen erytromycine A is het van bijzonder belang om de evolutie van het patroon van gevoeligheid voor azitromycine en andere antibiotica in overweging te nemen.

In sommige Europese landen zijn hoge graden van resistentie van *Streptococcus pneumoniae* (>30%) tegen azitromycine gemeld, evenals tegen andere macroliden (zie rubriek 5.1). Dit moet in de overweging betrokken worden bij de behandeling van infecties veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae*.

#### Faryngitis/ tonsillitis

Voor de behandeling van faryngitis en tonsillitis veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes* is azitromycine niet het middel van eerste keuze. Hiervoor en voor de profylaxe van acute reumatische koorts is penicilline het middel van eerste keuze.

#### Sinusitis

Vaak is azitromycine 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.

#### Huid- en weefsel infecties

De belangrijkste verwekker van weefsel infecties (*Staphylococcus aureus*) is vaak resistent tegen azitromycine. Daarom wordt het testen van de gevoeligheid beschouwd als een voorwaarde voor de behandeling van weefsel infecties met azitromycine.

#### Geïnfecteerde brandwonden

Azitromycine is niet geïndiceerd voor de behandeling van geïnfecteerde brandwonden.

#### Seksueel overdraagbare ziektes

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

#### Neurologische of psychische aandoeningen

Azitromycine moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met neurologische of psychische aandoeningen.

#### Superinfectie

Zoals geldt voor alle antibiotica, verdient het aanbeveling om te letten op tekenen van superinfectie met niet-gevoelige micro-organismen waaronder fungi.

#### Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 10 ml/min), aangezien de systemische blootstelling verhoogd kan zijn (zie rubriek 5.2).

#### **Azitromycine Sandoz bevat lactose en natrium**

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

Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dit betekent dat het in wezen “natrium-vrij” is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### **Het effect van andere geneesmiddelen op azitromycine:**

##### *Antacida*

In een farmacokinetisch onderzoek naar het effect van gelijktijdige toediening van antacida en azitromycine werd geen effect op de totale biologische beschikbaarheid gezien, hoewel de maximale serumspiegels 24% verminderd waren. Bij patiënten die zowel azitromycine als antacida krijgen, dienen deze middelen niet gelijktijdig te worden ingenomen, maar met een interval van ongeveer 2 uur.

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

##### *Cetirizine*

Bij gezonde vrijwilligers leidde de gelijktijdige toediening van azitromycine in een 5-daags regime bij de steady state van 20 mg cetirizine niet tot een farmacokinetische interactie en niet tot significante wijzigingen in het QT-interval.

#### *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)*

Gemeld is dat gelijktijdige toediening van macrolide-antibiotica, waaronder azitromycine, met P-glycoproteïnesubstraten zoals digoxine en colchicine tot verhoogde serumspiegels van het P-glycoproteïnesubstraat leidt. Daarom dient, als azitromycine en P-gp-substraten zoals digoxine gelijktijdig worden toegediend, rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van verhoogde serumconcentraties van het substraat.

#### *Ergot-derivaten*

Er is theoretisch een mogelijkheid van interactie tussen azithromycine en ergot-derivaten (zie rubriek 4.4).

#### *Zidovudine*

Enkelvoudige doses van 1000 mg azitromycine en meervoudige doses van 1200 mg of 600 mg azitromycine hadden weinig effect op de plasmafarmacokinetiek of op de uitscheiding via de urine van zidovudine of van zijn glucuronide metaboliet. De toediening van azitromycine verhoogde echter de concentraties gefosforyleerd zidovudine, de klinisch actieve metaboliet, in eenkernige cellen in het perifere bloed. De klinische significantie van deze bevinding is onduidelijk, maar patiënten kunnen er baat bij hebben.

Azitromycine vertoont geen significante interactie met het cytochroom P450-systeem van de lever. Het ondergaat vermoedelijk niet de farmacokinetische geneesmiddelinteracties die wel worden gezien bij erytromycine en andere macroliden. De inductie of inactivatie van cytochroom P450 in de lever via het cytochroom-metabolietencomplex doet zich met azitromycine niet voor.

*Er zijn farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd tussen azitromycine en **de volgende medicijnen** waarvan bekend is dat zij een significante, door cytochroom P450 gemedieerde, stofwisseling ondergaan.*

#### *Astemizol, alfentanil*

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

#### *Atorvastatine*

Gelijktijdige toediening van atorvastatine (10 mg dagelijks) en azitromycine (500 mg dagelijks) wijzigde de plasmaconcentraties van atorvastatine niet (op basis van een HMG- CoA-reductaseremmingstest). Echter, tijdens post-marketing zijn gevallen van rhabdomyolyse gemeld bij patiënten die azitromycine met statines krijgen.

#### *Carbamazepine*

In een farmacokinetisch interactie-onderzoek bij gezonde vrijwilligers werd geen significant effect waargenomen op de plasmagehalten van carbamazepine of de actieve metaboliet ervan, bij patiënten die gelijktijdig azitromycine ontvingen.

#### *Cisapride*

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

### *Cimetidine*

Er is onderzoek gedaan naar het effect van een enkele dosis cimetidine, toegediend 2 uur voor azitromycine, op de farmacokinetiek van azitromycine. Hierbij werden er geen veranderingen op de farmacokinetische parameters van azitromycine gezien.

### *Orale (cumarine) anticoagulantia*

In farmacokinetisch interactie-onderzoek veranderde azitromycine het antistollingseffect niet van een enkele dosis van 15 mg warfarine toegediend aan gezonde vrijwilligers. Er zijn in de post-marketingperiode meldingen ontvangen van gepotentieerde antistolling als gevolg van gelijktijdige toediening van azitromycine en cumarine-anticoagulantia. Hoewel er geen causaal verband is vastgesteld, dient de frequentie van het bewaken van de protrombinetijd te worden overwogen wanneer azitromycine wordt gebruikt bij patiënten die orale cumarine-anticoagulantia ontvangen.

### *Ciclosporine*

In een farmacokinetisch onderzoek onder gezonde vrijwilligers die gedurende 3 dagen een orale dosis van 500 mg/dag azitromycine ontvingen en vervolgens een enkele orale dosis van 10 mg/kg ciclosporine ontvingen, bleken de daaropvolgende ciclosporine  $C_{max}$  en  $AUC_{0-5}$  significant verhoogd te zijn. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij het overwegen van gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen. Indien gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen noodzakelijk is, dienen de ciclosporineniveaus te worden bewaakt en dient de dosis in overeenstemming hiermee te worden 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 enkele dosis van 1200 mg azitromycine veranderde de farmacokinetiek van een enkele dosis van 800 mg fluconazol niet. De totale blootstelling en de halfwaardetijd van azitromycine bleven onveranderd bij de gelijktijdige toediening met fluconazol; wel werd een klinisch niet-significante daling van de  $C_{max}$  (18%) van azitromycine waargenomen.

### *Indinavir*

De gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 1200 mg azitromycine had geen statistisch significant effect op de farmacokinetiek van indinavir wanneer dit werd toegediend als 800 mg driemaal daags gedurende 5 dagen.

### *Methylprednisolon*

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

### *Midazolam*

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

### *Nelfinavir*

Gelijktijdige toediening van azitromycine (1200 mg) en steady state nelfinavir (driemaal daags 750 mg) resulteerde in verhoogde azitromycine concentraties. Er zijn geen klinisch significante bijwerkingen waargenomen en dosisaanpassing is niet noodzakelijk.

### *Rifabutine*

Gelijktijdige toediening van azitromycine en rifabutine had geen effect op de serumconcentraties van beide actieve stoffen.

Neutropenie is waargenomen bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met azitromycine en rifabutine ontvingen. Hoewel neutropenie in verband gebracht is met het gebruik van rifabutine, is een causale relatie met de combinatie met azitromycine niet vastgesteld (zie rubriek 4.8).

#### *Sildenafil*

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

#### *Terfenadine*

Farmacokinetische onderzoeken hebben geen interactie tussen azitromycine en terfenadine aangetoond. Er zijn zeldzame gevallen gemeld waarbij een interactie niet geheel kon worden uitgesloten, maar er was ook geen specifiek bewijs dat zo'n interactie was voorgekomen.

#### *Theofylline*

Er zijn geen aanwijzingen voor een klinisch significante interactie wanneer azitromycine en theofylline gelijktijdig aan gezonde vrijwilligers worden toegediend. Aangezien interacties van andere macroliden met theofylline zijn gemeld, wordt geadviseerd alert te zijn op tekenen van verhoogde theofyllinespiegels.

#### *Triazolam*

Bij 14 gezonde vrijwilligers had gelijktijdige toediening van 500 mg azitromycine op dag 1 en 250 mg op dag 2 met 0,125 mg triazolam op dag 2 geen significant effect op farmacokinetische variabelen voor 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 piekconcentraties, totale blootstelling of uitscheiding via de urine van hetzij trimethoprim, hetzij sulfamethoxazol. De serumconcentraties azitromycine waren gelijk aan concentraties die in andere onderzoeken werden waargenomen.

#### *Hydroxychloroquine*

Azithromycine 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.

#### Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Azithromycine mag niet gelijktijdig worden gebruikt met andere geneesmiddelen, bekende werkzame stoffen die 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*

Voortplantingsstudies bij dieren laten zien dat azitromycine de placenta passeert, maar er zijn geen teratogene effecten waargenomen (zie ook 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. Vanwege de lange halfwaardetijd is accumulatie in de melk mogelijk. Informatie beschikbaar uit gepubliceerde literatuur geeft aan dat bij kortdurend gebruik dit echter niet leidt tot klinische relevant hoeveelheden in de melk. 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*

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 is geen bewijs dat azitromycine invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen 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 de onderstaande tabel staan de bijwerkingen beschreven die door klinische ervaring en post-marketing surveillance door zijn geïdentificeerd, gesorteerd op orgaanklassen en frequentie. Bijwerkingen geïdentificeerd tijdens post-marketing ervaring zijn cursief weergegeven. De frequentiegroepen zijn gedefinieerd met gebruikmaking van de MedRA: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

#### **Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan azitromycine, gebaseerd op ervaringen uit het klinisch onderzoek en post-marketing surveillance:**

<b>Systeem orgaan - klasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Candidiasis Orale candidiasis Vaginale infectie Pneumonie Gistinfectie Bacteriële infectie Faryngitis Gastro-enteritis Ademhalingsstoornis Rhinitis
	Niet bekend	Pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4)
Bloed en lymfestelselaandoeningen	Soms	Leukopenie, Neutropenie Eosinofilie
	Niet bekend	Thrombocytopenie Hemolytische anemie

Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Angio-oedeem Overgevoeligheid
	Niet bekend	Ernstige (gedeeltelijk fataal) anafylactische reactie, bijv. anafylactische shock (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Anorexie
Psychische stoornissen	Soms	Zenuwachtigheid Slapeloosheid
	Zelden	Agitatie Prikkelbaarheid
	Niet bekend	Agressie Angst Delirium Hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid Hoofdpijn Slaperigheid Dysgeusie Paresthesie
	Soms	Hypoesthesie
	Niet bekend	Syncope Convulsie, Psychomotorische hyperactiviteit Anosmie Ageusie Parosmia Myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen	Vaak	Gezichtsvermogen afgenomen
	Niet bekend	Wazig zien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Doofheid
	Soms	Oorstoornis Vertigo Gehoor beschadigd (inclusief verlies van het gehoor) Tinnitus
Hartaandoeningen	Soms	Hartkloppingen
	Niet bekend	Torsades de pointes (zie rubriek 4.4) Aritmie (zie rubriek 4.4) inclusief ventriculaire tachycardie Verlengd elektrocardiogram QT – interval (zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen	Soms	Opvliegers
	Niet bekend	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen	Soms	Dyspneu Epistaxis

Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree Buikpijn Misselijkheid Flatulentie
	Vaak	Braken Dyspepsie
	Soms	Obstipatie Gastritis Dysfagie Opzwellling van de buik Droge mond Oprisping Zweetjes in de mond Hypersecretie van speeksel
	Niet bekend	Pancreatitis Tong verkleuring Verkleuring van de tanden
Lever – en galaandoeningen	Soms	Leverfunctie afwijkend Hepatitis
	Zelden	Cholestatische geelzucht
	Niet bekend	Leverfalen (in zeldzame gevallen fataal) (zie rubriek 4.4) Fulminante hepatitis Levernecrose
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag Pruritus
	Soms	Urticaria Dermatitis Droge huid Hyperhidrosis Steven-Johnson syndroom Lichtgevoeligheidsreactie
	Zelden	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) DRESS syndroom (Drug Reactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen)
	Niet bekend	Toxische epidermale necrolyse Erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Artralgie
	Soms	Osteoartritis Myalgie Rugpijn Nekpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Dysurie Nierpijn
	Niet bekend	Acuut nierfalen Interstitiële nefritis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Metrorrhagie Testikelstoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
	Soms	Oedeem Asthenie Malaise Gezichtsoedeem Pijn op de borst Pyrexie Pijn Perifeer oedeem
Onderzoeken	Vaak	Verlaagde lymfocytentelling Verhoogde eosinofielentelling Verlaagd bloedbicarbonaat Verhoogde basofielentelling Verhoogde monocyten Verhoogde neutrofielen
	Soms	Verhoogd aspartaataminotransferase Verhoogd alanineaminotransferase Verhoogd bloedbilirubine Verhoogd bloedureum Verhoogd bloedcreatinine Abnormaal kalium in het bloed Verhoogd alkalisch fosfatase in het bloed Verhoogd chloride Verhoogd glucose Verhoogde bloedplaatjes Verlaagd hematocriet Verhoogd bicarbonaat Abnormaal natrium
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Soms	Post-procedure complicatie

**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.**

Stelsel orgaan - klasse	Frequentie	Bijwerking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid Hoofdpijn Paresthesie Dysgeusie
	Soms	Hypoesthesie
Oogaandoeningen	Vaak	Verminderd zicht

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Doofheid
	Soms	Beschadigd gehoor Tinnitus
Hartaandoeningen	Soms	Hartkloppingen
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree Buikpijn Misselijkheid Flatulentie Buikklasten Zachte ontlasting
Lever – en galaandoeningen	Soms	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag Pruritus
	Soms	Steven-Johnson syndroom Lichtgevoeligheid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Gewrichtspijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Moeheid
	Soms	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: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Bijwerkingen die werden ervaren bij hogere dan aanbevolen doses waren vergelijkbaar met de bijwerkingen bij normale doses.

#### Symptomen

Kenmerkende symptomen van overdosering met macrolide antibiotica zijn: reversibel gehoorverlies, ernstige misselijkheid, braken en diarree.

#### Behandeling

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

#### **Algemene kenmerken**

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

#### Werkingsmechanisme:

Azitromycine is een azalide, een subklasse van de macrolide antibiotica. Door aan de 50S ribosomale subunit te binden voorkomt azitromycine de translocatie van peptidenkettingen van de ene kant van

het ribosoom naar de andere. Als gevolg hiervan wordt RNA-afhankelijke eiwitsynthese 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 parameter voor PK/PD, die het best correleert met de werkzaamheid 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 mutationale 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.

### **Breepunten**

#### Susceptibility testing breepunten

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

#### 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.

#### Gevoeligheid:

De prevalentie van verworven resistentie voor bepaalde soorten kan geografisch en in de tijd verschillen. Lokale informatie over resistentie is wenselijk, in het bijzonder wanneer ernstige infecties worden behandeld.

Indien noodzakelijk dient het advies van een expert gevraagd te worden wanneer de lokale prevalentie van resistentie zo is dat de bruikbaarheid van het agens bij ten minste enkele infectietypes twijfelachtig is.

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

#### Gevoeligheidstabel

<b>Gewoonlijk gevoelige soorten</b>
Aërobe 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> *
<b>Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn</b>
Aërobe 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>
<b>Inherent resistente organismen</b>
Aërobe Gram-positieve micro-organismen
<i>Staphylococcus aureus</i> - methicillineresistente- en erytromycineresistente stammen <i>Streptococcus pneumoniae</i> * - penicillineresistente stammen
Aërobe Gram-negatieve micro-organismen
<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp.
Anaërobe Gram-negatieve micro-organismen
<i>Bacteroides fragilis</i> groep

\* Klinische werkzaamheid is aangetoond voor gevoelige isolaten voor de goedgekeurde klinische indicaties.

*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 eradicatie 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%. Maximale plasmaspiegels worden bereikt na 2-3 uur ( $C_{\text{max}}$  na een eenmalige orale dosis van 500 mg was ongeveer 0,4 mg/l).

*Distributie*

Azitromycine dringt in het hele lichaam door. Farmacokinetisch onderzoek heeft duidelijk hogere azitromycinespiegels in de weefsels dan in het plasma laten zien (tot 50 maal de maximum waargenomen concentratie in plasma). Dit wijst erop dat de actieve stof in hevige mate in de weefsels gebonden wordt (steady state distributievolume van ongeveer 31 l/kg). De gemiddelde maximaal waargenomen serumspiegel ( $C_{\text{max}}$ ) 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  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . De concentratie bleef boven 32  $\mu\text{g}/\text{ml}$  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.

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

De eiwitbinding van azitromycine in serum is variabel en varieert, afhankelijk van de serumconcentratie, van 52% bij 0,005 mg/l tot 18% bij 0,5 mg/l.

#### *Eliminatie*

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd weerspiegelt nauwkeurig de weefseldepletiehalfwaardetijd van 2 tot 4 dagen. Ongeveer 12% van een intraveneus toegediende dosis wordt over een periode van 3 dagen onveranderd met de urine uitgescheiden; het grootste gedeelte in de eerste 24 uur. Galexcretie van azitromycine, voornamelijk in onveranderde vorm, is een belangrijke eliminatieroute.

De geïdentificeerde metabolieten (gevormd door N- en O-demethylering, door hydroxylering van de desosamine en aglyconringen en door splitsing van het cladinose conjugaat) zijn microbiologisch inactief.

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

#### Farmacokinetiek bij speciale populaties

##### *Nierinsufficiëntie*

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

##### *Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met lichte tot matig ernstige leverinsufficiëntie is er geen bewijs van een duidelijke verandering in serum farmacokinetiek van azitromycine vergeleken met een normale leverfunctie. Bij deze patiënten lijkt de hoeveelheid in de urine teruggevonden azitromycine toe te nemen, wellicht ter compensatie van de verminderde leverklaring.

##### *Ouderen*

De farmacokinetiek van azitromycine bij bejaarde mannen was vergelijkbaar met die bij jonge volwassenen; bij bejaarde vrouwen vond echter geen significante accumulatie plaats, hoewel hogere piekconcentraties (verhoogd met 30-50%) werden waargenomen.

##### *Baby's, peuters, kinderen en adolescenten*

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Bij dieronderzoeken met hoge doseringen, resulterend in 40 maal hogere concentraties van de actieve stof dan worden verwacht tijdens klinisch gebruik, is waargenomen dat azitromycine reversibele fosfolipidose veroorzaakt, gewoonlijk zonder waarneembare toxicologische consequenties. Er is geen bewijs dat dit relevant is voor het normale gebruik van azitromycine bij mensen.

### *Carcinogeniteit*

Er zijn geen langetermijn dieronderzoeken uitgevoerd om de carcinogeniteit te bepalen.

### *Mutageniteit*

Azitromycine vertoonde geen mutageniteit bij standaard laboratoriumtesten: bepalingen van lymfomen bij de muis, lymfocytenclastogeniteit bij de mens en beenmergclastogeniteit bij de muis.

### *Reproductietoxiciteit*

Er zijn geen teratogene effecten waargenomen bij dieronderzoek naar embryotoxiciteit bij muizen en ratten. Bij ratten leidden doseringen van 100 en 200 mg/kg lichaamsgewicht/dag azitromycine tot lichte vertraging van foetale ossificatie en tot gewichtstoename van de moeder. Bij peri-/postnataal onderzoek bij ratten zijn lichte vertragingen waargenomen na behandeling met 50 mg/kg/dag azitromycine en meer.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern:

Microkristallijne cellulose  
Gepregelatineerd zetmeel  
Natriumzetmeelglycolaat, type A  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Natriumlaurylsulfaat  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling:

Hypromellose  
Titaniumdioxide (E171)  
Lactosemonohydraat  
Macrogol 4000

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen in een kartonnen doosje.

Verpakkingsgrootten:

*250 mg filmomhulde tabletten:*

4, 6, 12, 24, 50 en 100 filmomhulde tabletten.

*500 mg filmomhulde tabletten:*

2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 en 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

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

Azitromycine Sandoz 250 mg, filmomhulde tabletten: RVG 32491

Azitromycine Sandoz 500 mg, filmomhulde tabletten: RVG 32492

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 januari 2006

Datum van laatste verlening: 25 januari 2010

## **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