

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, langwerpig, filmomhuld, 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, langwerpig, filmomhuld, 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.

Patiënten met 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).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matig ernstige leverinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet 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_B 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), cisapride en terfenadine; antipsychotica als pimozide; antidepressiva zoals citalopram; en fluorchinolonen 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.

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.

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).

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.

Cimetidine

Bij een farmacokinetisch waarbij het effect van één enkele dosis cimetidine, toegediend 2 uur voor azitromycine, op de farmacokinetiek van azitromycine onderzocht werd, werden er geen veranderingen op de farmacokinetische parameters van azitromycine gezien.

Het effect van azitromycine op andere geneesmiddelen:

Ergot-derivaten

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

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.

Cumarine-achtige orale anticoagulantia

In farmacokinetisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers veranderde azitromycine het antistollings effect van één 15 mg dosis warfarine niet. Tijdens post-marketing surveillance zijn er meldingen gedaan van versterkte antistolling bij gelijktijdig gebruik van azitromycine met cumarine-achtige anticoagulantia. Hoewel een causaal verband niet is vastgesteld, dient aandacht besteed te worden aan de frequentie van het meten van de protrombinetijd bij gelijktijdig gebruik van azitromycine met cumarine-achtige anticoagulantia.

Ciclosporine

In een farmacokinetische studie met gezonde vrijwilligers die gedurende 3 dagen 500 mg oraal azitromycine per dag en vervolgens één enkele dosis van 10 mg/kg ciclosporine toegediend kregen, bleken de C_{max} en AUC_{0-5} van ciclosporine significant te zijn gestegen.

Daarom moet een gelijktijdig toediening van deze geneesmiddelen zorgvuldig overwogen worden. Als gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen noodzakelijk is, dient deciclosporinespiegel te worden gecontroleerd en de dosis dient overeenkomstig aangepast te worden.

Theofylline

In farmacokinetisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers is geen interactie tussen azitromycine en theofylline gebleken bij gelijktijdige toediening. Aangezien interacties van andere macroliden met theofylline zijn gemeld, wordt geadviseerd alert te zijn op tekenen van verhoogde theofyllinespiegels.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

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

Zidovudine

Eenmalige giften van 1000 mg azitromycine en meervoudige giften van 600 mg of 1200 mg azitromycine hadden geen effect op de farmacokinetiek in het plasma of de renale excretie van zidovudine of zijn glucuronide metaboliet. Toediening van azitromycine verhoogde echter de concentratie van gefosforyleerd zidovudine, de klinisch actieve metaboliet, in perifere bloed mononucleaire cellen. De klinische relevantie van deze bevinding is onduidelijk, maar de verhoogde concentratie zou nuttig kunnen zijn voor patiënten.

Azitromycine heeft geen significante interactie met het cytochroom P450-systeem. Er wordt niet verwacht dat farmacokinetische geneesmiddeleninteracties zullen plaatsvinden, zoals gezien met erytromycine en andere macroliden. Hepatisch cytochroom P450 inductie of inactivatie via een cytochrommetabolietcomplex komt niet voor met azitromycine.

Astemizol, alfentanil

Er zijn geen gegevens bekend over interacties met astemizol of alfentanil. 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

Gelijktijdig gebruik van atorvastatine (10 mg per dag) en azitromycine (500 mg per dag) wijzigde de plasmaconcentratie van atorvastatine niet (gebaseerd op een HMG-CoA-reductaseremmer assay). Er zijn echter meldingen van post-marketing gevallen van rhabdomyolyse bij patiënten die azitromycine met statines kregen toegediend.

Carbamazepine

In een farmacokinetisch interactie-onderzoek bij gezonde vrijwilligers werd geen significant effect gezien op de plasmaspiegels van carbamazepine of de actieve metaboliet hiervan bij patiënten die gelijktijdig azitromycine kregen.

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.

Cetirizine

Bij gezonde vrijwilligers die gelijktijdig een 5-daagse azitromycinekuur en 20 mg cetirizine bij steady-state kregen, was er geen farmacokinetische interactie en geen significante veranderingen in het QT-interval.

Didanosine (dideoxyinosine)

Dagelijkse doseringen van 1200 mg azitromycine tegelijk toegediend met 400 mg/dag didanosine bij 6 HIV-positieve vrijwilligers leken geen effect te hebben op de steady-state farmacokinetiek van didanosine, in vergelijking met placebo.

Efavirenz

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

Indinavir

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

Methylprednisolon

In een farmacokinetische interactiestudie bij gezonde vrijwilligers, had azitromycine geen significant effect op de farmacokinetiek van methylprednisolon.

Midazolam

Gelijktijdige toediening van azitromycine 500 mg/ dag (gedurende 3 dagen) en een enkele dosis van 15 mg midazolam, veroorzaakte bij gezonde vrijwilligers geen klinisch significante veranderingen in de farmacokinetiek en farmacodynamiek.

Sildenafil

In gezonde mannelijke vrijwilligers was er geen aanwijzing 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.

Triazolam

Gelijktijdige toediening van azitromycine 500 mg (op dag 1), 250 mg (op dag 2) en 0,125 mg triazolam (op dag 2) in 14 gezonde vrijwilligers, had geen significant effect op een van de farmacokinetische variabelen voor triazolam vergeleken met triazolam en placebo.

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).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies over het gebruik van azitromycine bij zwangere vrouwen. Voortplantingsstudies bij dieren laten zien dat azitromycine de placenta passeert, maar er zijn geen teratogene effecten waargenomen (zie ook rubriek 5.3). De veiligheid van azitromycine is niet bevestigd voor wat betreft het gebruik van de actieve stof tijdens de zwangerschap. Daarom mag azitromycine alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de voordelen opwegen tegen de risico's.

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. Een verminderd gezichtsvermogen en een wazig zicht kan invloed hebben op de rijvaardigheid van de patiënt en het vermogen om machines te bedienen (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:

Systeem orgaan - klasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Candidiasis Vaginale infectie Pneumonie Schimmelinfectie Bacteriële infectie Faryngitis Gastro-enteritis Ademhalingsstoornis Rhinitis Orale candidiasis
	Niet bekend	<i>Pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4)</i>
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 (<i>zie rubriek 4.4</i>)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Anorexie
Psychische stoornissen	Soms	Zenuwachtigheid
	Zelden	Agitatie Depersonalisatie
	Niet bekend	<i>Agressie</i> <i>Angst</i> Delirium Hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid Slaperigheid Dysgeusie Paresthesie
	Niet bekend	<i>Syncope, convulsie,</i> Hypoesthesie <i>Psychomotorische</i> <i>hyperactiviteit</i> <i>Anosmie</i> <i>Ageusie</i> <i>Parosmia</i> <i>Myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)</i>
Oogaandoeningen		
	Niet bekend	Wazig zien, verminderd gezichtsvermogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Oorstoornis Vertigo
	Niet bekend	Slechthorendheid inclusief doofheid en/of tinnitus
Hartaandoeningen	Soms	Hartkloppingen
	Niet bekend	<i>Torsades de pointes (zie rubriek 4.4)</i> <i>Aritmie (zie rubriek 4.4)</i> <i>inclusief ventriculaire tachycardie</i> <i>Verlengd electrocardiogram QT – interval (zie rubriek 4.4)</i>
Bloedvataandoeningen	Soms	Opvliegers
	Niet bekend	<i>Hypotensie</i>
Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen	Soms	Dyspneu Epistaxis
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree
	Vaak	Braken Buikpijn Misselijkheid
	Soms	Obstipatie Flatulentie

		Dyspepsie Gastritis Dysfagie Opgezette buik Droge mond Oprisping Zweetjes in de mond Speekselvloed
	Niet bekend	<i>Pancreatitis</i> <i>Tong verkleuring</i>
Lever – en galaandoeningen	Soms	Hepatitis
	Zelden	Abnormale leverfunctie Cholestatiche geelzucht
	Niet bekend	<i>Leverfalen (in zeldzame gevallen fataal) (zie rubriek 4.4)</i> <i>Fulminante hepatitis</i> <i>Levernecrose,</i>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Huiduitslag Pruritus Urticaria Dermatitis Droge huid Hyperhidrosis
	Zelden	Lichtgevoeligheidsreactie acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) DRESS syndroom (Drug Reactie met Eosinofilie en Systemische Symptomen)
	Niet bekend	Steven-Johnson syndroom <i>Toxische epidermale necrolyse</i> <i>Erythema multiforme</i>
Skeletspierstelsel- en bindweefsel­aandoeningen	Soms	Osteoartritis Myalgie Rugpijn Nekpijn
	Niet bekend	Gewrichtspijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Dysurie Nierpijn
	Niet bekend	Acuut nierfalen Interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Metrorrhagie Testikelstoornis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Oedeem Asthenie Malaise Moeheid Gezichtsoedeem Pijn op de borst Pyrexie Pijn Perifeer oedeem
Onderzoeken	Vaak	Lymfocytenaantal verlaagd Eosinofielen verlaagd Bloedbicarbonaat verlaagd Basofielen verhoogd Monocyten verhoogd Neutrofielen verhoogd
	Soms	Aspartaataminotransferase verhoogd Alanineaminotransferase 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 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.

Systeem orgaan - klasse	Frequentie	Bijwerking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid Hoofdpijn Paresthesie Dysgeusie
	Zelden	Hypoesthesie
Oogaandoeningen	Vaak	Slecht zien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Doofheid
	Zelden	Slechthorendheid Tinnitus
Hartaandoeningen	Soms	Hartkloppingen
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree

		Buikpijn Misselijkheid Flatulentie Buikklachten Zachte ontlasting
Lever – en galaandoeningen	Zelden	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag Pruritus
	Zelden	Steven-Johnson syndroom Lichtgevoeligheidsreactie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Gewrichtspijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Moeheid
	Zelden	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.

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.

PK/PD-verhouding

Voor azitromycine is AUC/MIC de belangrijkste parameter voor PK/PD, die het best correleert met de werkzaamheid van azitromycine.

Naar aanleiding van de evaluatie van de studies uitgevoerd bij kinderen, wordt het gebruik van azitromycine niet aanbevolen voor de behandeling van malaria, noch als monotherapie of in combinatie met chloroquine of artemisinin gebaseerde geneesmiddelen, gezien non-inferioriteit aan medicijnen tegen malaria bij de behandeling van ongecompliceerde malaria niet is vastgesteld.

Resistentiemechanisme:

Resistentie tegen azitromycine kan inherent of verkregen zijn. De drie voornaamste resistentiemechanismen in bacteriën zijn: verandering van de target site, verandering van transport van het antibioticum en verandering van het antibioticum.

Volledige kruisresistentie bestaat tussen *Streptococcus pneumoniae*, bèta-hemolytische streptokokken van groep A, *Enterococcus faecalis* en *Staphylococcus aureus*, inclusief methicillineresistente *S. aureus* (MRSA) tegen erytromycine, azitromycine, andere macroliden en lincosamiden.

Breekpunten

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing)

Pathogenen	gevoelig (mg/l)	resistent (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Groep A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	Notitie ²	Notitie ²
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Notitie ³	Notitie ³

1. Erytromycine kan worden gebruikt om de gevoeligheid voor azithromycine te bepalen.
2. Klinisch bewijs voor de werkzaamheid van macroliden bij H. influenzae luchtweginfecties is tegenstrijdig vanwege de hoge spontane genezingspercentages. Mocht het nodig zijn om macroliden tegen deze soort te testen, dan moeten de epidemiologische grenswaarden (ECOFF's) worden gebruikt om stammen met verworven resistentie te detecteren. De ECOFF voor azithromycine is 4 mg/L.
3. Azithromycine wordt altijd gebruikt in combinatie met een ander effectief middel. Voor testdoeleinden met als doel verworven resistentiemechanismen te detecteren, is de ECOFF 1 mg/L

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

Gewoonlijk gevoelige soorten
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> *
Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn
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>
Inherent resistente organismen
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.

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_{max} na een eenmalige orale dosis van 500 mg was ongeveer 0,4 mg/l).

Distributie

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).

Na een enkelvoudige dosis van 500 mg zijn de concentraties in doelorganen, zoals de longen, tonsil en prostaat, hoger dan de MIC_{90} voor te verwachten 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 50% bij 0,05 mg/l tot 12% bij 0,5 mg/l.

Excretie

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 µg/l bij kinderen van 0,6-5 jaar oud en na 3 dagen van doseren en 383 µg/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.
Veluwezoom 22
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 rubriek 4.5: 19 mei 2022