

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azitromycine Mylan 100 mg/5 ml, poeder voor orale suspensie

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 5 ml bereide suspensie bevat 102,4 mg azitromycinemonohydraat, overeenkomend met 100 mg azitromycine.

Elke 1 ml bereide suspensie bevat 20,48 mg azitromycinemonohydraat, overeenkomend met 20 mg azitromycine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Sucrose 3,81 g/ 5 ml

Aspartaam (E951) 30 mg/ 5 ml

Natrium 7,742 mg/ 5 ml

Elke 5 ml bereide suspensie bevat 204,8 mg azitromycinemonohydraat, overeenkomend met 200 mg azitromycine.

Elke 1 ml bereide suspensie bevat 40,96 mg azitromycinemonohydraat, overeenkomend met 40 mg azitromycine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Sucrose 3,70 g/ 5 ml

Aspartaam (E951) 30 mg/ 5 ml

Natrium 7,742 mg/ 5 ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie.

Wit of bijna wit kristallijn poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Azitromycine poeder voor orale suspensie wordt voorgeschreven voor de behandeling van de volgende infecties, welke veroorzaakt worden 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

Dosering

Volwassenen

Bij ongecompliceerde *Chlamydia trachomatis* urethrititis 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 tot en met 5.

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

Ouderen

Voor ouderen kan dezelfde dosis als voor volwassenen worden toegepast. Vanwege het risico op het ontwikkelen van hartritmestoornissen en torsades de pointes is er bijzondere voorzichtigheid geboden bij oudere patiënten, omdat het patiënten kunnen zijn met chronische pro-aritmische condities (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten (≤ 45 kg)

De maximale aanbevolen totale dosis voor elke behandeling is 1500 mg voor kinderen.

De totale dosering bij kinderen van 1 jaar en ouder bedraagt 30 mg/kg toegediend als 10 mg/kg éénmaal 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 opeenvolgende 4 dagen, volgens onderstaande tabellen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik bij kinderen jonger dan 1 jaar. Bij kinderen die minder dan 15 kg wegen, moet de azitromycine orale suspensie zo nauwkeurig mogelijk worden afgemeten.

Azitromycine 100 mg/5 ml

Gewicht (kg)	3-daagse therapie	5-daagse therapie		Inhoud van de fles
	Dag 1-3 10 mg/kg/dag	Dag 1 10 mg/kg/dag	Dag 2-5 5 mg/kg/dag	
10 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	20 ml
12 kg	6 ml	6 ml	3 ml	20 ml

Azitromycine 200 mg/5 ml

Gewicht (kg)	3-daagse therapie	5-daagse therapie		Inhoud van de fles
	Dag 1-3 10 mg/kg/dag	Dag 1 10 mg/kg/dag	Dag 2-5 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 of 37,5 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, zelfs als de eradicatie van de bacteriën significanter was bij een dagelijkse dosering van 20 mg/kg.

Penicilline blijft echter de eerste keuze bij de behandeling van *Streptococcus pyogenes* faryngitis en de preventie van de daaropvolgende reumatische koorts.

Patiënten met 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).

Patiënten met leverbeschadiging

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot matige beschadiging van de leverfunctie (zie rubriek 4.4.)

Wijze van toediening

Voor gebruik dient het poeder te worden opgelost met water, totdat een wit tot bijna witte homogene suspensie is verkregen. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. Niet toedienen als intraveneuze bolus of als intramusculaire injectie (zie rubriek 4.4).

Na reconstitutie kan het middel worden toegediend met behulp van een PE/PP-maatspuitje 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 mag samen met voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, erytromycine, andere macrolide of ketolide antibiotica, 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 macroliden zijn er 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). 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, moet het gebruik 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.

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, hebben eerder een leverziekte gehad 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.

Leverinsufficiëntie, hepatitis, cholestatische 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.

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.

Infantiele hypertrofische pylorusstenose

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

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

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

Door *Clostridium difficile* veroorzaakte 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.

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij patiënten met een lichte of matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring >40 ml/min).

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).

Verlengde cardiale repolarisatie en verlengd QT-interval, met bijgaand risico van ontwikkeling van hartritmestoornissen en torsades de pointes, zijn gezien tijdens de behandeling met andere macroliden, waaronder azitromycine (zie rubriek 4.8).

Omdat de volgende situaties kunnen leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (waaronder torsade de pointes), wat kan resulteren in een hartstilstand. Azitromycine dient daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met chronische pro-aritmische condities (vooral vrouwen en oudere patiënten): zoals:

- patiënten met congenitale of gedocumenteerde verworven QT-prolongatie
- patiënten die momenteel worden behandeld met andere werkzame stoffen die het QT-interval verlengen, zoals antiaritmica van klasse IA (kinidine en procainamide) en klasse III (dofetilide, amiodaron en sotalol), cisapride en terfenadine, pimozide: zoals antipsychotica, antidepressiva: zoals citalopram, en fluoroquinolonen: zoals moxifloxacin en levofloxacin (zie rubriek 4.5)
- patiënten met een verstoorde elektrolytenbalans, in het bijzonder in het geval van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie
- patiënten met klinisch relevante bradycardie, hartritmestoornissen of ernstig hartfalen.

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).

De werkzaamheid en veiligheid voor preventie of behandeling van een *Mycobacterium avium*-complex (MAC) bij kinderen zijn niet vastgesteld.

Het volgende dient in overweging genomen te worden voordat azitromycine wordt voorgeschreven:

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 erytromycine A resistentie, is het met name belangrijk om de ontwikkeling van het patroon van gevoeligheid voor azitromycine en andere antibiotica in overweging te nemen.

Zoals ook bij andere macroliden, is in sommige Europese landen hoge resistentie van *Streptococcus pneumoniae* tegen azitromycine (zie rubriek 5.1) gemeld. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij de behandeling van infecties veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae*.

Faryngitis/ tonsillitis

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

Sinusitis

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

Acute otitis media

Azitromycine is vaak niet het middel van eerste keuze 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

In geval van seksueel overdraagbare aandoeningen dient een bijkomende infectie van *T. pallidum* te worden uitgesloten.

Neurologische of psychiatrische afwijkingen

Azitromycine dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met neurologische of psychiatrische afwijkingen.

Azitromycine Mylan 100 mg/5 ml

Waarschuwing bij diabetespatiënten: 5 ml gereconstitueerde suspensie bevat 3,81 g sucrose.

Azitromycine Mylan 200 mg/5 ml

Waarschuwing bij diabetespatiënten: 5 ml gereconstitueerde suspensie bevat 3,70 g sucrose.

Azitromycine Mylan bevat aspartaam [E 951], sucrose en natrium.

Dit geneesmiddel bevat 30 mg aspartaam per 5 ml. Aspartaam is een bron fenylalanine. Het kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft. Een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

Er zijn geen non-klinische of klinische gegevens beschikbaar ter beoordeling van het gebruik van aspartaam bij zuigelingen jonger dan 12 weken.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat 7,742 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout/tafelzout) per 5 ml, overeenkomend met 0,39 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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 piekserumspiegels met 24% werden verminderd. Bij patiënten die zowel azitromycine en antacida gebruiken, mogen de geneesmiddelen niet tegelijkertijd worden ingenomen. Azitromycine dient minstens 1 uur voor of 2 uur na antacida ingenomen te worden. Gelijktijdige toediening van azitromycine met verlengde afgifte granulaat voor orale suspensie met een enkele 20 ml dosis van co-magaldrox (aluminium-en magnesiumhydroxide) had geen invloed op de snelheid en mate van de azitromycine absorptie.

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

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)

Er is gemeld dat gelijktijdige toediening van macroliden, waaronder azitromycine, met P-glycoproteïne substraten, zoals digoxine en colchicine, resulteert in verhoogde serumspiegels van het P-glycoproteïne substraat. Bij gelijktijdige toediening van azitromycine en P-gp substraten, zoals digoxine, moet daarom rekening worden gehouden met de mogelijkheid van verhoogde serum concentraties van het substraat. Tijdens de behandeling met azitromycine en na stopzetting ervan zijn klinische opvolging, en mogelijk opvolging van de serumdigoxinespiegels, nodig.

Zidovudine

Enkelvoudige 1000 mg doses en meervoudige 1200 mg of 600 mg doses azitromycine hadden weinig effect op de plasmafarmacokinetiek of de urine-excretie van zidovudine of zijn glucuronidemetafoliet. Echter, toediening van azitromycine verhoogde de concentraties van gefosforyleerd zidovudine, de klinisch actieve metafoliet, in de perifere mononucleaire bloedcellen. De klinische significantie van deze bevinding is onduidelijk, maar kan gunstig zijn voor patiënten.

Azitromycine heeft geen significantie 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-metafolietcomplex.

Ergotaminederivaten

Aangezien er een theoretische kans bestaat op ergotisme wordt gelijktijdig gebruik van azitromycine en ergotaminederivaten niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Er is farmacokinetisch onderzoek gedaan naar azitromycine in combinatie met onderstaande geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een significant, door cytochroom P450 gemedieerd metafoliet 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

Gelijktijdige toediening van atorvastatine (10 mg per dag) en azitromycine (500 mg per dag) veranderde de plasmaconcentratie van atorvastatine (gebaseerd op een HMGCoA reductaseremmingstest) niet. Echter, er zijn post-marketing gevallen gemeld van rabdomyolyse bij patiënten die gelijktijdig statines met azitromycine gebruiken.

Carbamazepine

In een farmacokinetisch interactie onderzoek bij gezonde vrijwilligers werd geen significant effect gezien op de farmacokinetiek van carbamazepine of de actieve metafoliet van carbamazepine.

Cisapride

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

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 anticoagulantia van het coumarine-type

In farmacokinetisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers veranderde azitromycine het antistollingseffect van één dosis van 15 mg warfarine niet. Er zijn meldingen van versterkte antistolling bij gelijktijdig gebruik van azitromycine met orale anticoagulantia van het coumarine-type. Hoewel een causaal verband niet is vastgesteld, dient aandacht besteed te worden aan de frequentie van het meten van de protrombintijd.

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, moeten de ciclosporineniveaus worden bewaakt en moet de dosis in overeenstemming hiermee worden aangepast.

Efavirenz

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

Fluconazol

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 1200 mg azitromycine veroorzaakte geen wijziging in de farmacokinetiek van een enkele dosis van 800 mg fluconazol. De totale blootstelling aan en halfwaardetijd van azitromycine waren ongewijzigd door de gelijktijdige toediening van fluconazol. Er werd echter 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 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

In farmacokinetische onderzoeken zijn geen aanwijzingen gemeld van een interactie tussen azitromycine en terfenadine. Er zijn zeldzame gevallen gemeld waarin de mogelijkheid van een

dergelijke interactie niet volledig kon worden uitgesloten; er waren echter geen specifieke aanwijzingen dat zich een dergelijke interactie had voorgedaan.

Theofylline

Er zijn geen aanwijzingen voor een klinisch significante interactie wanneer azitromycine en theofylline gelijktijdig aan gezonde vrijwilligers worden toegediend. Omdat interacties van andere macroliden met theofylline zijn gemeld, dient men alert te zijn op tekenen die duiden op verhoging van de theofyllinespiegel.

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 DS (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.

Proteaseremmers

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende en goed gecontroleerde onderzoeken naar het gebruik van azitromycine tijdens de zwangerschap bij de mens. Gepubliceerde studies met retrospectief verzamelde gegevens wijzen momenteel niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Uit dierstudies blijkt dat azitromycine de placenta passeert. Er zijn geen teratogene effecten waargenomen in reproductiestudies bij de rat (zie rubriek 5.3 voor meer informatie). De veiligheid van azitromycine is niet bevestigd met betrekking tot het gebruik van deze actieve stof gedurende de zwangerschap. Derhalve dient azitromycine tijdens de zwangerschap slechts gebruikt te worden als de voordelen opwegen tegen de risico's.

Borstvoeding

Azitromycine wordt uitgescheiden in de moedermelk.

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

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met azitromycine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

In fertiliteitsstudies bij ratten werden verminderd aantal zwangerschappen opgemerkt na toediening van azitromycine. De relevantie van deze bevinding voor de mens is onbekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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 de uitoefening van deze handelingen dient rekening gehouden te worden met de bijwerkingen duizeligheid en convulsies.

4.8 Bijwerkingen

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen beschreven die zijn geïdentificeerd door klinische ervaring en sinds het middel in de handel is, ingedeeld op orgaanklasse en frequentie. 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 ($< 1/10.000$); 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	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Onbekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Candidiasis, orale candidiasis, vaginale infectie, longontsteking, schimmelinfectie, bacteriële infectie, faryngitis, gastro-enteritis, ademhalingsstoornis, rhinitis			Pseudo-membraneuze colitis (zie rubriek 4.4)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Leukopenie, neutropenie, eosinophilie			Trombocytopenie, hemolytische anemie
Immuunsysteem-aandoeningen			Angioedeem, hypersensitiviteit			Anafylactische reactie (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Anorexie			
Psychische stoornissen			Nervositeit, slapeloosheid	Prikkelbaarheid		Agressie, angst, delirium, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, dysgeusie, paresthesie	Hypoesthesie			Syncope, convulsies, psychomotorische hyperactiviteit, anosmia, smaakverlies, parosmie, myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen		Verminderd zicht				

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Onbekend
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen		Doofheid	Vertigo, ooraandoening, slechthorendheid waaronder doofheid en/of tinnitus			
Hart- aandoeningen			Palpitaties			Torsades de pointes (zie rubriek 4.4), aritmie (zie rubriek 4.4), met in begrip van ventriculaire tachycardie, elektro- cardiogram: verlengd QT (zie rubriek 4.4)
Bloedvat- aandoeningen			Opvliegers			Hypotensie
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen			Dyspneu, epistaxis			
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Diarree, buikpijn, misselijkheid, flatulentie	Braken, dyspepsie	Gastritis, dysfagie, obstipatie, opgezette buik, droge mond, oprispingen, zweren in de mond, speekselvloed			Pancreatitis, tongverkleuring, tandverkleuring
Lever- en galaandoeningen			Abnormale leverfunctie, hepatitis	cholestatische geelzucht		Leverfalen (wat zelden heeft geresulteerd in de dood) (zie rubriek 4.4), hepatitis fulminante, levernecrose
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Huiduitslag, pruritus	Urticaria, dermatitis, droge huid, hyperhidrose, Stevens-Johnson syndroom, lichtgevoelig- heidsreactie	acute gegeneraliseerde exanthemateu- ze pustulose (AGEP)	DRESS- syndroom (geneesmiddel- uitslag met eosinofilie en systemische symptomen)	toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Arthralgie	Osteoartritis, myalgie, rugpijn, nekpijn			
Nier- en urine- aandoeningen			Dysurie, nierpijn			Acuut nierfalen, interstitiële nefritis
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen			Metrorragie, testiculaire stoornis			
Algemene aandoeningen en		Vermoeid- heid	Oedeem, malaise, asthenie, oedeem			

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Onbekend
toedieningsplaats- stoornissen			in het gezicht, koorts, pijn, perifeer oedeem, pijn op de borst,			
Onderzoeken		Verlaagde aantal lymfocyten, verhoogd aantal eosinofielen, verlaagd bicarbonaat in bloed, verhoogd aantal basofielen, verhoogd aantal monocyten, verhoogd aantal neutrofielen	Verhoogd aspartaat- aminotransferase, verhoogd alanine aminotransferase, verhoogd bilirubinegehalte in het bloed, verhoogd bloedureum, verhoogd creatininegehalte in het bloed, abnormaal kaliumgehalte in het bloed, verhoogd bloed- alkalinefosfatase, verhoogd chloridegehalte in het bloed, verhoogd glucosegehalte in het bloed, verhoogd aantal bloedplaatjes, verlaagd hematocriet, verhoogd bicarbonaat, abnormaal natriumgehalte in het bloed			
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties			Postprocedure complicatie			

Mogelijke of waarschijnlijke bijwerkingen gerelateerd aan Mycobacterium Avium Complex profylaxe en behandeling gebaseerd op klinische proefervaring en post marketing toezicht. Deze bijwerkingen verschillen van degene die zijn gerapporteerd met onmiddellijke afgifte of de verlengde afgifteformuleringen, hetzij in soort of in de frequentie:

	Zeer vaak	Vaak	Soms
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Anorexie	
Zenuwstelsel- aandoeningen		Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, dysgeusie,	Hypoesthesie
Oogaandoeningen		Verminderd zicht	
Evenwichtsorgaan - en oor- aandoeningen		Doofheid	Gehoortoornis, tinnitus

	Zeer vaak	Vaak	Soms
Hartaandoeningen			Palpataties
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Diarree, buikpijn, misselijkheid, flatulentie, buikklachten, dunne ontlasting		
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag, pruritus	Stevens-Johnson syndroom, fotosensitiviteitsreactie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Atralgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		vermoeidheid	asthenie, malaise,

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

De verschijnselen die werden ervaren bij hoger dan aanbevolen doseringen waren gelijk aan bekende bijwerkingen bij normale dosering. In geval van een overdosering zijn algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen aangewezen, indien noodzakelijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Algemene eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: 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.

PK/PD verhouding:

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

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 betrouwbaarheids grens) 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.

Resistentiemechanisme:

De twee 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)-dimethylatie 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 (MLS_B 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.

Gevoeligheidsbreekpunten van testen

De EUCAST gevoeligheidscriteria worden weergegeven in de onderstaande tabel.

EUCAST gevoeligheidsbreekpunten voor azitromycine

Pathogenen	MIC-breekpunt (mg/l)	
	gevoelig	resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Groep A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; MIC = Minimaal inhiberende concentratie.

Antibacterieel spectrum:

Azitromycine vertoont kruisresistentie met erythromycineresistente Grampositieve 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 *Streptococcus viridans* en bij *Streptococcus agalactiae*.

Gevoeligheid:

De prevalentie van verworven resistentie kan voor geselecteerde species geografisch en in de tijd variëren en 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 zo hoog 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 gelijk aan of groter dan 10% in ten minste 1 land binnen de Europese Unie.

Tabel van gevoeligheid

Gewoonlijk gevoelige soorten
Aerobe Gram-negatieve micro-organismen <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> *
Andere micro-organismen <i>Chlamydomphila 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 erythromycine 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.

Na 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 anti-malaria geneesmiddelen aanbevolen bij de behandeling van ongecompliceerde malaria niet werd vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

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

Distributie

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

Concentraties in de geïnfecteerde weefsels, zoals longen, tonsil en prostaat zijn hoger dan de MRC_{90} van de meest voorkomende pathogenen na een eenmalige dosis van 500 mg.

De eiwitbinding van azitromycine in serum is variabel en varieert, afhankelijk van de serumconcentratie, van 52 % bij 0,05 mg/l tot 12% 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 werden 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 bepalingmethoden toont aan dat de metabolieten microbiologisch inactief zijn.

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

Pharmacokinetiek in bijzondere populaties

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% in patiënten met milde tot matig verminderde nierwerking (glomerular filtration rate van 10-80 ml/min) vergeleken met patiënten met een normale nierwerking ($GFR > 80$ ml/min). In 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 van zichtbare veranderingen in de serum farmacokinetiek van azitromycine. Bij deze patiënten lijkt uitscheiding van azitromycine in de urine verhoogt, wellicht om te compenseren voor de gereduceerde leverklaring.

Ouderen

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

Pediatrische patiënten (Zuigelingen, peuters, kinderen en adolescenten)

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Azitromycine veroorzaakte reversibele phospholipidose in dierproeven 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.

Electrofysiologische proeven tonen aan dat azitromycine het QT-interval verlengt.

Potentiëel voor mutageniteit:

Er is geen bewijs van een potentiëel voor genetische en chromosone mutaties bij *in-vivo* en *in-vitro* test monsters.

Reproductie toxicologie:

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Xanthaangom
Hydroxypropylcellulose
Trinatriumfosfaat watervrij
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Aspartaam (E951)
Karamelaroma
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende fles met droge poeder: 36 maanden.
Gereconstitueerde suspensie: 5 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende fles: Niet bewaren boven 30°C.
Gereconstitueerde suspensie: Niet bewaren boven 25°C.

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.

100 mg/5 ml

Inhoud van de fles na reconstitutie: 20 ml (400 mg).

200 mg/5 ml

Inhoud van de fles na reconstitutie: 15 ml (600 mg), 20 ml (800 mg), 22,5 ml (900 ml), 30 ml (1200 mg), 37,5 ml (1500 mg).

Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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.

100 mg/5 ml sterkte

Voor 20 ml (800 mg) fles: voeg 10,5 ml water toe

200 mg/5 ml sterkte

Voor 15 ml (600 mg) fles: voeg 8,0 ml water toe.

Voor 20 ml (800 mg) fles: voeg 10,5 ml water toe

Voor 22,5 ml (900 mg) fles: voeg 11,0 ml water toe.

Voor 30 ml (1200 mg) fles: voeg 15,0 ml water toe.

Voor 37,5 ml (1500 mg) fles: 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

Mylan B.V.
Dieselweg 25
3752 LB Bunschoten

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

RVG 34299 (Azitromycine Mylan 100 mg/5 ml, poeder voor orale suspensie)

RVG 34300 (Azitromycine Mylan 200 mg/5 ml, poeder voor orale suspensie)

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 oktober 2006

Datum van laatste verlenging: 19 oktober 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6:

7 oktober 2020

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