

BEL 26I21

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZITROMAX 200 mg/5 ml Poeder voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 5 ml gereconstitueerd poeder voor orale suspensie bevat 209,8 mg azithromycinedihydraat, overeenkomend met 200 mg azithromycine-base.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 5 ml (200 mg) gereconstitueerd poeder voor orale suspensie bevat 3,9 g sucrose, 28,0 mg glucose en 0,35 µg benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie

Wit tot gebroken wit poeder met een licht gevanilleerde kersen/bananengeur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zitromax is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubriek 4.4 en 5.1):

Kinderen van 6 maanden en ouder met een gewicht van minder dan 45 kg:

- Acute streptokokkentonsillitis en faryngitis
- Acute bacteriële sinusitis
- Acute bacteriële otitis media
- Pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis (*community acquired pneumonie*, CAP)
- Acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur (ABSSSI)

Volwassenen en adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg die geen vaste farmaceutische vormen kunnen doorslikken:

Naast de hierboven vermelde indicaties is dit geneesmiddel ook geïndiceerd voor de behandeling van:

- Urethritis en cervicitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*
- Gedissemineerde infectie veroorzaakt door het *Mycobacterium-avium*-complex (DMAC) bij mensen met een hiv-infectie in een gevorderd stadium, in combinatie met ethambutol
- Profylaxe van *Mycobacterium-avium*-complex (MAC)-infecties bij mensen met een hiv-infectie met onvoldoende herstel van het immuunsysteem

Volwassenen die geen vaste farmaceutische vormen kunnen slikken:

- Acute verergering van chronische bronchitis
- Bekkenontstekingsziekte, altijd in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (of andere geschikte antibacteriële middelen) (bijv. metronidazol)

Er moet rekening gehouden worden met officiële richtlijnen over een juist gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Kinderen van 6 maanden en ouder met een gewicht van minder dan 45 kg

Azithromycine dient als een enkele dagelijkse dosis te worden toegediend (zie tabel 1).

Tabel 1: Doseringaanbevelingen voor kinderen van 6 maanden en ouder met een gewicht van minder dan 45 kg

Indicatie	Doseringsschema azithromycine
Acute bacteriële sinusitis 'Community acquired' pneumonie Acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur	10 mg/kg/dag gedurende 3 dagen of 10 mg/kg op dag 1, gevolgd door 5 mg/kg/dag op dag 2-5
Acute bacteriële otitis media	Enkele dosis van 30 mg/kg of 10 mg/kg/dag gedurende 3 dagen of 10 mg/kg op dag 1, gevolgd door 5 mg/kg/dag op dag 2-5
Acute streptokokkentonsillitis en faryngitis	20 mg/kg/dag gedurende 3 dagen of 12 mg/kg/dag gedurende 5 dagen
Er dient voor elke indicatie rekening te worden gehouden met de behandelingsschema's, doses en behandelduur zoals aanbevolen in de bijgewerkte behandelingsrichtlijnen.	

De dagelijkse dosis azithromycine dient de dagelijkse dosis voor volwassenen van 500 mg niet te overschrijden, met uitzondering van de 1-daagse behandelingskuur (enkele dosis) voor acute bacteriële otitis media, waarbij de maximale totale dosis van 1.500 mg niet dient te worden overschreden. De maximale aanbevolen totale dosis voor elke behandeling is 1.500 mg voor kinderen met een gewicht tot 45 kg, met uitzondering van de 5-daagse behandeling voor acute streptokokkentonsillitis en -faryngitis. Zie tabel 2.

Tabel 2: Maximale aanbevolen dagelijkse doses azithromycine per doseringsschema

Lichaamsgewicht (kg)	Maximale dagelijkse dosis azithromycine				
	5 mg/kg (5-daags schema, dag 2 tot 5)	10 mg/kg (3-daags schema of 5-daags schema, dag 1)	12 mg/kg (5-daags schema streptokokken-faryngotonsillitis)	20 mg/kg (5-daags schema streptokokken-faryngotonsillitis)	30 mg/kg (enkele-dosis schema acute otitis media)
7	35 mg	70 mg	84 mg	140 mg	210 mg
8	40 mg	80 mg	96 mg	160 mg	240 mg
9	45 mg	90 mg	108 mg	180 mg	270 mg
10	50 mg	100 mg	120 mg	200 mg	300 mg
11	55 mg	110 mg	132 mg	220 mg	330 mg
12	60 mg	120 mg	144 mg	240 mg	360 mg
13	65 mg	130 mg	156 mg	260 mg	390 mg
14	70 mg	140 mg	168 mg	280 mg	420 mg
15	75 mg	150 mg	180 mg	300 mg	450 mg
16 - 25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26 - 35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36 - <45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1200 mg

de dagelijkse dosis voor volwassenen van 500 mg dient niet te worden overschreden.

De toe te dienen hoeveelheid om de bovenstaande doses te verkrijgen, wordt weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Aanbevolen maximale dagelijkse doseringen en gerelateerde volumes van de suspensie voor oraal gebruik (200 mg/5 ml) voor kinderen van 6 maanden en ouder met een gewicht van minder dan 45 kg

Lichaams-gewicht (kg)	Maximale dagelijkse dosis azithromycine				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 ml (40 mg)+	1,75 ml (70 mg)	2,25 ml (90 mg)++	3,50 ml (140 mg)	5,25 ml (210 mg)
8	1,00 ml (40 mg)	2,00 ml (80 mg)	2,50 ml (100 mg)++	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)
9	1,25 ml (50 mg)+	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg)++	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg)	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg)+	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg)++	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg)	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg)++	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg)+	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg)++	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg)	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg)++	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg)+	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16-25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)
26-35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg)#	22,50 ml (900 mg)
36-< 45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg)#	30,00 ml (1200 mg)

+ 5 mg/kg dosis: de aanbevolen doses zijn 0,875 ml (35 mg), 1,125 ml (45 mg), 1,375 ml (55 mg), 1,625 ml (65 mg) en 1,875 ml (75 mg). Deze waarden zijn afgerond om een geschikte dosis te verkrijgen voor toediening.

++ 12 mg/kg dosis: de aanbevolen doses zijn 2,10 ml (84 mg), 2,40 ml (96 mg), 2,70 ml (108 mg), 3,30 ml (132 mg), 3,60 ml (144 mg), 3,9 ml (156 mg) en 4,2 ml (168 mg). Deze waarden zijn afgerond om een geschikte dosis te verkrijgen voor toediening.

de dagelijkse dosis voor volwassenen van 500 mg dient niet te worden overschreden.

Volwassenen en adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg die geen vaste farmaceutische vormen kunnen doorslikken

Azithromycine dient als een enkele dagelijkse dosis te worden toegediend (zie tabel 4).

Tabel 4: Doseringaanbevelingen voor volwassenen en adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg, die geen vaste farmaceutische vormen kunnen doorslikken

Indicatie	Doseringsschema azithromycine
Acute streptokokkentonsillitis en faryngitis	500 mg/dag gedurende 3 dagen of 500 mg op dag 1, gevolgd door 250 mg/dag op dag 2-5
Acute bacteriële sinusitis	
Acute bacteriële otitis media	
Acute verergeringen van chronische bronchitis*	
'Community acquired' pneumonie #	
Acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur	

Urethritis en cervicitis veroorzaakt door <i>Chlamydia trachomatis</i>	1.000 mg als een enkele dosis
Behandeling van gedissemineerde <i>Mycobacterium-avium</i> -complex (DMAC)-infectie bij mensen met een hiv-infectie in een gevorderd stadium (in combinatie met ethambutol)	Eenmaal daags 600 mg
Profylaxe van <i>Mycobacterium-avium</i> -complex (MAC)-infectie bij mensen met een hiv-infectie met onvoldoende herstel van het immuunsysteem	Eenmaal per week 1.200 mg
Bekkenontstekingsziekte in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (of andere geschikte antibacteriële middelen) (bijv. metronidazol)* ⁺	Alleen als orale overstap na intraveneuze toediening, indien klinisch aangewezen: Eenmaal daags 250 mg om een 7-daagse behandelingskuur te voltooien
* alleen voor de behandeling van volwassenen # bij volwassenen kan orale behandeling ook volgen op intraveneuze behandeling, indien klinisch aangewezen om een totale behandelingskuur van 7 tot 10 dagen te voltooien (zie voor details de samenvatting van de productkenmerken van azithromycine i.v.-formuleringen). + oraal azithromycine dient niet te worden gebruikt voor de initiële behandeling van bekkenontstekingsziekte (zie voor details de samenvatting van de productkenmerken van azithromycine i.v.-formuleringen). Er dient voor elke indicatie rekening te worden gehouden met de behandelingsschema's, doses en behandelduur zoals aanbevolen in de bijgewerkte behandelingsrichtlijnen.	

Gemiste dosis

Als er 12 uur of minder is verstreken sinds de gemiste dosis, moet de patiënt het advies krijgen de dosis nog zo snel mogelijk in te nemen en de volgende dosis daarna op het gebruikelijke geplande tijdstip in te nemen. Als er meer dan 12 uur is verstreken sinds het tijdstip waarop de dosis gewoonlijk wordt ingenomen, moet de patiënt het advies krijgen te wachten tot de volgende geplande dosis.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Er is geen doseringsaanpassing vereist bij patiënten met een GFR ≥ 10 ml/min. Bij patiënten met een GFR < 10 ml/min dient azithromycine met voorzichtigheid te worden toegediend (zie rubriek 5.2)

Verminderde leverfunctie

Er is geen doseringsaanpassing vereist bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C). Daarom dient azithromycine met voorzichtigheid te worden toegediend aan deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Er is geen doseringsaanpassing vereist bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2). Omdat het bij oudere patiënten kan gaan om patiënten met pro-aritmische aandoeningen wordt speciale voorzichtigheid aanbevolen vanwege het risico op het ontwikkelen van cardiale aritmie en torsades de pointes (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van azithromycine voor een van de in rubriek 4.1 vermelde indicaties bij kinderen jonger dan 6 maanden, zijn niet vastgesteld.

De veiligheid en werkzaamheid van Zitromax voor de behandeling van adolescente meisjes met bekkenontstekingsziekte zijn niet vastgesteld.

Er is geen relevante toepassing van Zitromax voor de behandeling van acute verergeringen van chronische bronchitis bij kinderen.

De veiligheid en werkzaamheid van Zitromax voor de preventie of behandeling van *Mycobacterium-avium*-complex-infecties bij kinderen < 12 jaar zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik na reconstitutie.

Het poeder voor suspensie voor oraal gebruik moet via de mond als enkele dagelijkse dosis met of zonder voedsel worden ingenomen. Inname vlak vóór een maaltijd kan helpen ervoor te zorgen dat de maag het medicijn beter kan verdragen.

Patiënten dienen het advies te krijgen de fles met de gereconstitueerde suspensie voor oraal gebruik vóór elke nieuwe dosis te schudden.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mogelijke resistentie

Azithromycine kan het ontstaan van resistentie bevorderen als gevolg van de ermee gepaard gaande langdurige en afnemende concentraties in het plasma en de weefsels na het einde van de behandeling (zie rubriek 5.2). De behandeling met azithromycine dient alleen te worden geïnitieerd na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, waarbij rekening moet worden gehouden met de lokale prevalentie van resistentie, en wanneer de aangewezen behandelingsschema's niet geïndiceerd zijn.

Ernstige huid- en overgevoeligheidsreacties

Zeldzame ernstige allergische reacties, waaronder angio-oedeem en anafylaxie (zelden fataal), ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) waaronder syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in verband met behandeling met azithromycine (zie rubriek 4.8). Op het moment van voorschrijven dienen patiënten advies te krijgen over de klachten en ziekteverschijnselen, en nauwlettend te worden gecontroleerd op huidreacties. Een aantal van deze reacties met azithromycine heeft geresulteerd in terugkerende symptomen en vereiste een langere periode van observatie en behandeling. Als een allergische reactie optreedt, dient het gebruik van azithromycine te worden gestaakt en dient de juiste behandeling te worden ingesteld. Artsen dienen zich ervan bewust te zijn dat de allergische symptomen opnieuw kunnen optreden wanneer symptomatische behandeling wordt gestaakt.

Verlenging van het QT-interval

Verlengde cardiale repolarisatie en verlengd QT-interval, met bijgaand risico van ontwikkeling van hartritmestoornissen en torsades de pointes, zijn gezien bij de behandeling met andere macroliden waaronder azithromycine (zie rubriek 4.8). Omdat de volgende situaties kunnen leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (waaronder torsades de pointes), die kunnen leiden tot een hartstilstand dient azithromycine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met aanhoudende pro-aritmische aandoeningen (met name vrouwen en ouderen), zoals:

- Patiënten met aangeboren of gedocumenteerde QT-verlenging
- Patiënten die momenteel worden behandeld met andere werkzame stoffen die het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5)
- Patiënten met een elektrolytenstoornis, vooral in geval van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie
- Patiënten met klinisch relevante bradycardie, hartaritmie of ernstige hartinsufficiëntie
- Oudere patiënten: oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor geneesmiddelgerelateerde effecten op het QT-interval

Hepatotoxiciteit

Aangezien de lever de voornaamste eliminatieweg is voor azithromycine dient azithromycine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met significante leverziekte. Gevallen van fulminante hepatitis die mogelijk leiden tot levensbedreigend leverfalen zijn gemeld bij gebruik van azithromycine. Hepatitis, cholestatische geelzucht, levernecrose en leverfalen zijn ook gemeld met azithromycine, in een aantal gevallen leidend tot overlijden (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten kunnen een vooraf bestaande leverziekte gehad hebben of kunnen andere hepatotoxische geneesmiddelen ingenomen hebben. Patiënten dienen het advies te krijgen om toediening van azithromycine te stoppen en contact op te nemen met hun arts als zich klachten en ziekteverschijnselen van leverdisfunctie voordoen, zoals snel ontwikkelende asthenie gepaard gaand met geelzucht, donkere urine, een tendens tot bloeden of leverencefalopathie. In dergelijke gevallen dienen leverfunctietests/-onderzoeken onmiddellijk te worden uitgevoerd.

Clostridioides difficile-geassocieerde diarree (CDAD), pseudomembraneuze colitis

CDAD en pseudomembraneuze colitis zijn gemeld met azithromycine en kunnen in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis (zie rubriek 4.8). CDAD en pseudomembraneuze colitis moeten worden overwogen bij patiënten die diarree hebben tijdens of na de toediening van azithromycine. Stopzetten van de behandeling met azithromycine en het gebruik van ondersteunende maatregelen samen met de toediening van een specifieke behandeling voor *C. difficile* dienen te worden overwogen. Er dienen geen geneesmiddelen te worden gegeven die de peristaltiek remmen.

Seksueel overdraagbare infecties

Neisseria gonorrhoeae is zeer waarschijnlijk resistent tegen macroliden, waaronder de azalide azithromycine (zie rubriek 5.1). Daarom wordt azithromycine niet aanbevolen voor de behandeling van ongecompliceerde gonorroe en bekkenontstekingsziekte, tenzij laboratoriumresultaten de gevoeligheid van het organisme voor azithromycine hebben bevestigd. Indien onbehandeld of suboptimaal behandeld, kan deze aandoening leiden tot laat beginnende complicaties zoals onvruchtbaarheid en ectopische zwangerschap.

Bovendien dient, indien een enkele dosis azithromycine wordt overwogen voor de behandeling van urethritis en cervicitis veroorzaakt door *N. gonorrhoeae* of *C. trachomatis* (zie rubriek 4.2), een gelijktijdige urogenitale infectie door *Mycoplasma genitalium* te worden uitgesloten vanwege het hoge risico op het ontstaan van resistentie bij dit organisme.

Daarnaast dient een gelijktijdige infectie veroorzaakt door *Treponema pallidum* te worden uitgesloten aangezien symptomen van incuberende syfilis kunnen worden gemaskeerd, waardoor de diagnose wordt vertraagd.

Voor alle patiënten met seksueel overdraagbare urogenitale infecties dient een geschikte antibacteriële behandeling te worden geïnitieerd en dienen microbiologische follow-up tests te worden uitgevoerd.

Myasthenia gravis

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

Niet-gevoelige organismen

Het gebruik van azithromycine kan leiden tot overmatige groei van niet-gevoelige organismen. Als superinfectie optreedt, kunnen stopzetting van de behandeling of andere geschikte maatregelen worden vereist.

Ergotderivaten

Bij patiënten die ergotderivaten krijgen, is ergotisme versneld ontstaan bij de gelijktijdige toediening van sommige macrolide antibiotica. Er zijn geen gegevens over een mogelijke interactie tussen ergot en azithromycine. Omwille van de theoretische mogelijkheid van ergotisme mogen azithromycine en ergotderivaten echter niet gelijktijdig worden toegediend.

Pediatrische patiënten

Infantiele hypertrofische pylorusstenose (IHPS)

Er zijn gevallen van infantiele hypertrofische pylorusstenose gemeld na toediening van azithromycine gedurende de eerste 42 dagen na de geboorte. Ouders en verzorgers dienen te worden gevraagd contact op te nemen met hun arts als projectielbraken of prikkelbaarheid optreden bij het voeden.

Hulpstoffen met bekend effect

Sucrose en glucose

Zitromax 200 mg/5 ml poeder voor orale suspensie (in flessen) bevat sucrose en glucose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Benzylalcohol

Zitromax 200 mg/5 ml poeder voor orale suspensie (in flessen) bevat benzylalcohol.

Elke 5 ml (200 mg) gereconstitueerd poeder voor orale suspensie bevat 0,35 µg benzylalcohol, na reconstitutie overeenkomend met 0,07 µg/ml benzylalcohol. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Verhoogd risico door accumulatie in jonge kinderen. Vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose), moeten grote hoeveelheden met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt bij zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven of bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie.

Natrium

Zitromax 20 mg/5 ml poeder voor orale suspensie (in flessen) bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hoewel azithromycine een zwakke remmer van CYP450 is en geen significante interactie met CYP450-substraten heeft, kan CYP3A4-remming niet volledig worden uitgesloten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index.

Azithromycine is een remmer van het transporteiwit P-glycoproteïne (P-gp). Gelijktijdige toediening van azithromycine met P-gp-substraten, zoals digoxine en colchicine, kan de blootstelling ervan verhogen. Voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische index wordt voorzichtigheid en klinische opvolging en/of therapeutische geneesmiddelcontrole en doseringsaanpassing waar nodig aanbevolen. In deze context dient rekening te worden gehouden met de relatief lange halfwaardetijd van azithromycine (zie rubriek 5.2).

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Azithromycine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.4), zoals antiaritmica van klasse IA (bijv. kinidine en procaïnamide) en klasse III (bijv. dofetilide, amiodaron en sotalol), antipsychotica (bijv. pimozide), antidepressiva (bijv. citalopram), fluorochinolonen (bijv. moxifloxacin en levofloxacin), cisapride, chloroquine en hydroxychloroquine.

Informatie over geneesmiddelinteracties van azithromycine met mogelijk gelijktijdig toegediende geneesmiddelen is samengevat in de onderstaande tabel en tekst. De beschreven geneesmiddelinteracties zijn gebaseerd op klinische onderzoeken naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met azithromycine of zijn, waar aangegeven, mogelijke geneesmiddelinteracties die kunnen optreden met azithromycine.

Tabel 5: Klinisch relevante geneesmiddelinteracties tussen azithromycine en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel (therapeutisch gebied)	Interactie Effect bij blootstelling	Mechanisme	Aanbeveling betreffende gelijktijdige toediening
Atorvastatine (HMG-CoA-reductase-remmer) Azithromycine 500 mg eenmaal daags oraal gedurende 3 dagen. Atorvastatine 10 mg eenmaal daags oraal.	Azithromycine: NB Atorvastatine: ↔ AUC ↔ C _{max}	Atorvastatine is een CYP3A4- en P-gp-substraat.	Voorzichtigheid is geboden omdat er postmarketinggevallen van rhabdomyolyse zijn gemeld bij patiënten die azithromycine gelijktijdig met statines kregen.
Ciclosporine (immunosuppressivum) Azithromycine 500 mg eenmaal daags oraal gedurende 3 dagen. Orale enkele dosis van ciclosporine 10 mg/kg.	Azithromycine: NB Ciclosporine: ↔ AUC ↑ C _{max} 24%	Ciclosporine is een CYP3A4- en P-gp-substraat met een smalle therapeutische index en/of concurrentie voor biliaire uitscheiding.	Tijdens en na de behandeling met azithromycine dienen klinische opvolging en therapeutische geneesmiddelcontrole waar nodig te worden uitgevoerd. De dosis ciclosporine dient indien nodig te worden aangepast.
Colchicine (anti-jicht)	Azithromycine: NB Colchicine: ↑ 57% AUC _{0-t} ↑ 22% C _{max}	Colchicine is een P-gp-substraat met een smalle therapeutische index.	Tijdens en na de behandeling met azithromycine is klinische opvolging nodig.
Dabigatran (oraal antistollingsmiddel)	Azithromycine: NB <i>Verwacht:</i> ↑ Dabigatran	Dabigatran is een P-gp-substraat met een smalle therapeutische index.	Voorzichtigheid is geboden omdat postmarketinggegevens wijzen op een verhoogd risico op

			hemorragieën bij patiënten die azithromycine gelijktijdig met dabigatran krijgen.
Digoxine (hartglycosiden)	Azithromycine: NB <i>Verwacht:</i> ↑ Digoxine	Digoxine is een P-gp-substraat met een smalle therapeutische index.	Tijdens en na de behandeling met azithromycine zijn klinische opvolging, en mogelijk opvolging van de digoxinespiegels, nodig.
Warfarine (oraal antistollingsmiddel) Azithromycine 500 mg eenmaal daags oraal gedurende 1 dag en vervolgens eenmaal daags 250 mg oraal gedurende 4 dagen. Orale enkele dosis van warfarine 15 mg.	Azithromycine: NB Warfarine: NB In klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties was er geen verandering in de protrombinetijd, maar postmarketingmeldingen van gepotentieerde antistolling van orale antistollingsmiddelen van het cumarine-type bij gelijktijdige toediening met azithromycine.	Niet bekend.	Tijdens en na de behandeling met azithromycine dient een hogere frequentie van het bewaken van de protrombinetijd te worden overwogen.
Opmerking: statistisch significante veranderingen van meer dan 10% worden aangegeven als “↑” of “↓”, geen verandering als “↔”, niet bepaald als “NB”.			

Er werd geen klinisch relevante verandering in de blootstelling aan azithromycine of de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen waargenomen in klinische onderzoeken waarin mogelijke geneesmiddelinteracties van azithromycine met orale antacida (aluminiumhydroxide/magnesiumhydroxide), carbamazepine, cetirizine, cimetidine, efavirenz, fluconazol, methylprednisolon, midazolam, rifabutine, sildenafil, theofylline, triazolam, trimethoprim/sulfamethoxazol en zidovudine werden geëvalueerd.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn reproductieonderzoeken bij dieren uitgevoerd met doses tot matig maternaal toxische dosisconcentraties. In deze onderzoeken werden geen aanwijzingen voor teratogene effecten waargenomen. Er zijn echter geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen.

Er is een grote hoeveelheid gegevens uit observationele onderzoeken over blootstelling aan azithromycine tijdens de zwangerschap (meer dan 7.000 zwangerschappen met blootstelling aan

azithromycine). De meeste van deze onderzoeken wijzen niet op een verhoogd risico op nadelige effecten op de foetus, zoals belangrijke aangeboren misvormingen of cardiovasculaire misvormingen.

Epidemiologisch bewijs met betrekking tot het risico op een miskraam na blootstelling aan azithromycine tijdens de vroege zwangerschap is niet eenduidig. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Azithromycine dient tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Borstvoeding

Azithromycine wordt in aanzienlijke mate uitgescheiden in de moedermelk. Er werden geen ernstige bijwerkingen door azithromycine waargenomen bij zuigelingen die borstvoeding kregen, terwijl effecten zoals diarree, schimmelinfectie van het slijmvlies en overgevoeligheid kunnen optreden bij pasgeborenen/zugelingen die borstvoeding krijgen, zelfs bij subtherapeutische doses. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met azithromycine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

In vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd bij ratten werden verminderde zwangerschapspercentages opgemerkt na toediening van azithromycine. De relevantie van deze bevinding voor de mens is onbekend.

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

Zitromax heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er zijn meldingen gemaakt van duizeligheid, zich suf voelen en convulsies bij sommige patiënten die azithromycine gebruikten en bij sommige patiënten nam het gezichts- en/of het gehoorvermogen af. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het beoordelen van de rijvaardigheid van de patiënt en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling zijn diarree, hoofdpijn, braken, buikpijn, nausea en abnormale resultaten bij laboratoriumtests. Andere belangrijke bijwerkingen zijn anafylactische reacties, torsades de pointes, aritmie waaronder ventrikeltachycardie, pseudomembraneuze colitis en leverfalen (zie rubriek 4.4). Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) waaronder syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), zijn gemeld in verband met behandeling met azithromycine (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen

Hieronder staan de bijwerkingen die zijn geïdentificeerd aan de hand van ervaring uit klinische onderzoeken en postmarketing surveillance per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties van het optreden van bijwerkingen zijn gedefinieerd als: 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 de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt.

Tabel 6: Tabel met bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en			<i>Candida-</i>		

parasitaire aandoeningen			infectie Pneumonie Schimmelinfectie Bacteriële infectie Vaginale infectie Faryngitis Gastro-enteritis Rinitis Orale candidiasis		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Lymfocytentelling verlaagd Eosinofielentelling verhoogd Basofielentelling verhoogd Monocytentelling verhoogd Neutrofielentelling verhoogd	Leukopenie Neutropenie Eosinofilie Bloedplaatjelling verhoogd Hematocriet verlaagd		Trombocytopenie Hemolytische anemie
Immuunsysteem-aandoeningen			Angio-oedeem Overgevoelighed (zie rubriek 4.4)		Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Verminderde eetlust ^{#2}		
Psychische stoornissen			Zenuwachtigheid Slapeloosheid	Agitatie	Angst Delirium Hallucinatie Agressie
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	Duizeligheid ^{#2} Dysgeusie ^{#2} Paresthesie ^{#2} Somnolentie		Myasthenia gravis (zie rubriek 4.4) Convulsie Anosmie Ageusie Hypoesthesie ^{#3} Psychomotorische hyperactiviteit Parosmie Syncope
Oogaandoeningen			Gezichtsstoornis ^{#2}		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Ooraandoening Vertigo		Doofheid ^{#2} Hypoacusis ^{#3} Tinnitus ^{#3}
Hartaandoeningen			Hartkloppingen		Torsades de pointes (zie rubriek 4.4) Aritmie waaronder ventrikeltachy

					cardie (zie rubriek 4.4) Verlengde QT op elektrocardiogram (zie rubriek 4.4)
Bloedvat-aandoeningen			Opvlieger		Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspneu Luchtweegaandoening Bloedneus		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree Abdominaal ongemak*	Braken Buikpijn ^{#1} Nausea ^{#1}	Gastritis Constipatie Dyspepsie Dysfagie Opgezette buik Droge mond Mondulceratie Speekselvloed Oprispingen Flatulentie ^{#1}		Pancreatitis Pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4) Tongverkleuring
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis* Aspartaat-aminotransferase verhoogd Alanine-aminotransferase verhoogd Bloedbilirubine verhoogd Bloed alkalische fosfatase verhoogd	Leverfunctie abnormaal Cholestatische geelzucht	Leverfalen (zie rubriek 4.4) Fulminante hepatitis Hepatische necrose
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Huiduitslag ^{#2} Pruritus ^{#2} Urticaria Dermatitis Droge huid Hyperhidrose	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Geneesmiddelen-reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) Lichtgevoeligheidsreactie ^{#3}	Toxische epidermale necrolyse Syndroom van Stevens-Johnson ^{#3} Erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Osteoartritis Myalgie Rugpijn Nekpijn		Artralgie ^{#2}
Nier- en urineweg-aandoeningen			Dysurie Nierpijn		Acuut nierletsel

			Bloedureum verhoogd Bloedcreatinine verhoogd		Tubulo- interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Intermenstruele bloeding Testikelaandoening		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen			Oedeem Asthenie Malaise Vermoeidheid #2 Gelaatsoedeem Pijn op de borst Pyrexie Pijn Perifeer oedeem		
Onderzoeken		Bloedbicarbonaat verlaagd	Bloedkalium abnormaal Bloedchloride verhoogd Bloedglucose verhoogd Bloedbicarbonaat verhoogd Bloed natrium abnormaal		
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties			Postprocedurale complicatie		

* Deze bijwerkingen werden alleen gezien tijdens de toediening van azithromycine voor profylaxe en/of behandeling van MAC

#1 Bij MAC was de frequentie van deze bijwerkingen Zeer vaak (>1/10).

#2 Bij MAC was de frequentie van deze bijwerkingen Vaak (>1/100, <1/10).

#3 Bij MAC was de frequentie van deze bijwerkingen Soms (>1/1.000, <1/100).

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Ongewenste bijwerkingen waargenomen bij hogere dan de aanbevolen dosissen waren vergelijkbaar met die waargenomen bij normale dosissen (zie rubriek 4.8). Kenmerkende symptomen van overdosering met azithromycine zijn: gastro-intestinale symptomen, zoals braken, diarree, buikpijn en nausea.

Behandeling

In geval van overdosering zijn algemeen symptomatische behandeling en ondersteuning van de vitale functies aangewezen, en, indien nodig, de toediening van medicinale houtskool of maagspoeling.

Er zijn geen gegevens over de effecten van dialyse op de eliminatie van azithromycine. Vanwege het eliminatiemechanisme van azithromycine is het echter onwaarschijnlijk dat dialyse leidt tot significante verwijdering van de werkzame stof.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

De werking van azithromycine bestaat in het remmen van de bacteriële eiwitsynthese door zich te binden aan de subeenheid 50S van de ribosomen en door de peptidetranslocatie te verhinderen.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De werkzaamheid hangt voornamelijk af van de verhouding van de AUC (*area under the curve*, oppervlakte onder de curve) tot de MIC (*minimum inhibitory concentration*, minimale remmende concentratie) van het veroorzakende organisme.

Resistentiemechanismen

Resistentie tegen azithromycine kan gebaseerd zijn op de volgende mechanismen:

- Efflux: resistentie kan worden veroorzaakt door een toename van het aantal effluxpompen in het cytoplasmatisch membraan, hoewel dit alleen van toepassing is op de 14- en 15-ring macroliden (het zogenaamde M-fenotype).
- Verandering van de doelstructuur: de affiniteit voor de ribosomale bindingsplaatsen wordt verlaagd door methylering van het 23S-rRNA, wat leidt tot resistentie tegen macroliden (M), lincosamiden (L) en groep B streptogramines (S_B) (het zogenaamde MLS_B-fenotype). Resistentiebiedende methylasen worden gecodeerd door *erm* (*erythromycine* ribosoom methylase)-genen. De affiniteit voor ribosomale bindingsplaatsen wordt ook verlaagd door mutaties in de 23S-rRNA doelstructuur of door mutaties in de ribosomale eiwitten van de grote subeenheid.
- Enzymatische inactivatie van macroliden is slechts van gering klinisch belang.

Met het M-fenotype bestaat er volledige kruisresistentie tussen azithromycine, claritromycine, erythromycine en roxitromycine. Met het MLS_B-fenotype bestaat er ook kruisresistentie tussen clindamycine en streptogramine B. Gedeeltelijke kruisresistentie bestaat met het 16-ring macrolidespiramycine.

Door de lage permeabiliteit van het buitenmembraan zijn de meeste Gram-negatieve soorten intrinsiek resistent tegen macroliden.

Interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests

Interpretatiecriteria voor de minimale remmende concentraties (MIC, *minimum inhibitory concentration*) voor gevoeligheidstests zijn vastgesteld door EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) voor azithromycine en staan hier vermeld: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalentie van verworven resistentie

De prevalentie van een verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor de geselecteerde species. Lokale informatie over de resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig dient men de mening van experts te vragen wanneer de lokale prevalentie van de resistentie zodanig is dat het nut van het product, althans bij bepaalde types van infecties, in twijfel getrokken wordt. Met name in het geval van ernstige infecties of therapeutisch falen, dient een microbiologische diagnose met identificatie van het pathogeen en bepaling van de gevoeligheid ervan voor azithromycine te worden ingewonnen.

Tabel 7: Prevalentie van verworven resistentie

Vaak gevoelige stammen
<i>Aerobe Gram positieve micro-organismen</i>
<i>Mycobacterium-avium</i> complex [°]
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Anaerobe micro-organismen</i>
<i>Overige micro-organismen</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
Stammen waarvoor een verworven resistentie een probleem kan zijn
<i>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
<i>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Anaerobe micro-organismen</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Intrinsiek resistente organismen
<i>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Anaerobe micro-organismen</i>
<i>Bacteroides</i> spp.

[°]Er waren geen bijgewerkte gegevens beschikbaar bij de vrijgifte van de tabellen. Primaire literatuur, wetenschappelijke standaardliteratuur en therapeutische aanbevelingen gaan uit van gevoeligheid.

⁺Ten minste één gebied toont resistentiepercentages van meer dan 50% voor methicilline-resistente *Staphylococcus aureus*.

⁺⁺Er is een grotere kans dat penicilline-gevoelige stammen van *Streptococcus pneumoniae* gevoelig zijn voor azithromycine dan penicilline-resistente stammen van *Streptococcus pneumoniae*.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De piekserumconcentraties ($C_{\max}$) van azithromycine na 500 mg suspensie voor oraal gebruik (200 mg/5 ml), 1.000 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik, 500 mg (2×250 mg) tabletten en 1.000 mg (4×250 mg) capsules bij gezonde vrijwilligers onder nuchtere omstandigheden bedroegen respectievelijk 0,29, 0,75, 0,34 en 1,07 mg/l. De tijd tot piekplasmaconcentraties ($T_{\max}$) van azithromycine na orale toediening varieert van 2 tot 3 uur. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid bij gezonde vrijwilligers na 500 mg suspensie voor oraal gebruik en 1.000 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik in een sachet bedroeg respectievelijk 37% en 44% onder nuchtere omstandigheden.

Het effect van voedsel op de relatieve orale biologische beschikbaarheid van azithromycine is afhankelijk van de formulering. Na toediening van 500 mg suspensie voor oraal gebruik (200 mg/5 ml), 1.000 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik en een orale dosis azithromycine van 500 mg tabletten (2×250 mg), werd een vergelijkbare blootstelling verkregen bij een vetrijke maaltijd versus nuchtere omstandigheden. Na toediening van een enkele dosis azithromycine van 500 mg (2×250 mg) capsuleformulering met een vetrijke maaltijd versus nuchtere omstandigheden, was de gemiddelde verhouding van de $C_{\max}$ en AUC_{0-24} 52% en 43% lager.

Tabel 8 toont de gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters bij volwassen gezonde vrijwilligers na standaarddoseringsschema's met tabletten en capsules.

Tabel 8: AUC_{0-24} en $C_{\max}$ van azithromycine voor het 3-daagse en 5-daagse schema op de laatste dag van de toediening

Doseringsschema, formulering	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)
3-daags schema (eenmaal daags 500 mg), tablet	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
5-daags schema (500 mg D1, 250 mg D2 tot D5), tablet	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
5-daags schema (500 mg D1, 250 mg D2 tot D5), capsule	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Distributie

Azithromycine wordt op grote schaal en snel vanuit het plasma gedistribueerd naar het extravasculaire compartiment, waaronder weefsels zoals amandel-, long- en gynaecologische weefsels, alsmede het intracellulaire compartiment, met name naar polymorfonucleaire leukocyten, macrofagen en monocyten. Farmacokinetische onderzoeken hebben significant hogere azithromycinespiegels in bepaalde weefsels uitgewezen (tot 50 maal de maximale waargenomen concentratie in plasma). Dit wijst op een uitgebreide binding aan deze weefsels met een steady-state distributievolume variërend van 23 l/kg tot 31 l/kg. De herdistributiefase van het intracellulaire naar het extracellulaire compartiment en naar het plasma kan na stopzetting van de behandeling resulteren in langdurigere lage concentraties.

Azithromycine vertoont een lage plasma-eiwitbinding, voornamelijk aan alfa-1-zuur glycoproteïne, en neemt af met toenemende concentraties van antibiotica: 50%, 23% en 7% eiwitbinding bij concentraties van respectievelijk 0,05, 0,1 en 1 mg/l.

Biotransformatie

Azithromycine wordt minimaal gemetaboliseerd in de lever. De belangrijkste biotransformatieweg is N-demethylering van de suiker desosamine. Andere wegen zijn O-demethylering, hydrolyse van cladinose (deconjugatie van de suiker cladinose) en hydroxylering van de suiker desosamine en de macrolide ring.

Er is geen bewijs van klinisch relevante hepatische cytochroom CYP 3A4-inductie of -remming via de vorming van een cytochroom-metabolietencomplex. Ook is het automatisch geïnduceerde metabolisme van azithromycine via deze weg niet gedetecteerd.

Eliminatie

Azithromycine wordt voornamelijk geëlimineerd door (actieve) biliaire uitscheiding, hoofdzakelijk als onveranderd geneesmiddel, maar ook als metabolieten zonder antibacteriële activiteit. Uitscheiding via de urine vertegenwoordigt een kleine eliminatieweg met minder dan 6% van een orale dosis en ongeveer 20% van het geneesmiddel dat de systemische circulatie bereikt, wordt uitgescheiden in de urine. Meer dan 50% van de uitscheiding via de ontlasting en 12% van de uitscheiding via de urine is in de vorm van onveranderde stof.

Na toediening van een enkele dosis azithromycine van 500 mg werd een plasmaklaring van 630 ml/min geschat met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 68 uur. De nierklaring ligt over het algemeen in het bereik van 100-189 ml/min, aanzienlijk kleiner dan de plasmaklaring zoals verwacht vanwege de relatief geringe bijdrage van de renale weg aan de eliminatie.

Lineariteit/non-lineariteit

Na orale toediening van een formulering met onmiddellijke afgifte werd dosisproportionaliteit voor de AUC_{0-24} en C_{max} aangetoond binnen het bereik van 250 mg en 1.000 mg.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van azithromycine werd onderzocht bij 43 volwassenen (21 jaar tot 85 jaar) na de orale toediening van een enkele dosis azithromycine van 1,0 g (4×250 mg capsules) aan proefpersonen met een GFR >80 ml/min ($n = 12$), personen met een GFR tussen 10 ml/min en 80 ml/min ($n = 12$) en proefpersonen met een GFR <10 ml/min ($n = 19$).

De farmacokinetiek van azithromycine bij proefpersonen met een GFR tussen 10 ml/min en 80 ml/min werd niet beïnvloed (de gemiddelde C_{max} en AUC_{0-120} namen toe met respectievelijk 5,1% en 4,2% vergeleken met proefpersonen met een GFR >80 ml/min). De gemiddelde C_{max} en AUC_{0-120} namen toe met respectievelijk 61% en 35% bij proefpersonen met een GFR <10 ml/min vergeleken met personen met een GFR >80 ml/min.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over proefpersonen die dialyse ondergaan, maar vanwege het eliminatiemechanisme van azithromycine is het onwaarschijnlijk dat dialyse leidt tot significante verwijdering van de werkzame stof.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van azithromycine werd onderzocht bij 22 volwassenen na de orale toediening van een enkele dosis azithromycine van 500 mg (2×250 mg capsules) aan personen met een normale leverfunctie ($n = 6$), Child-Pugh A ($n = 10$) en Child-Pugh B ($n = 6$). De farmacokinetiek van azithromycine bij proefpersonen met Child-Pugh A en B was respectievelijk 3% en 19% lager voor de AUC_{0-inf} en 34% en 72% hoger voor de C_{max} , vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie.

Ouderen

Bij oudere vrijwilligers (>65 jaar) die azithromycine 500 mg (2×250 mg capsules) kregen op dag 1, gevolgd door 250 mg van dag 2 tot dag 5 onder nuchtere omstandigheden, was de AUC_{0-24} op dag 1 en dag 5 respectievelijk 3,0 en $2,7 \mu\text{g} \cdot \text{uur/ml}$. Een 29% hogere AUC_{0-24} , een 8% hogere C_{max} en een 37,5% hogere T_{max} dan bij jongere vrijwilligers (<40 jaar) werden waargenomen op dag 5. Aangezien deze verschillen niet als klinisch significant worden beschouwd, is er geen doseringsaanpassing nodig bij oudere personen met een normale nier- en leverfunctie.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van azithromycine suspensie voor oraal gebruik is gekarakteriseerd bij 14 kinderen van 6 tot 15 jaar met faryngitis en bij 7 kinderen van 1 tot 5 jaar met otitis media. In deze twee onderzoeken werd azithromycine suspensie voor oraal gebruik toegediend als een dosis van 10 mg/kg op dag 1, gevolgd door 5 mg/kg op dag 2 tot en met dag 5. Na 5 dagen behandeling waren de gemiddelde AUC₀₋₂₄-waarden respectievelijk 3,1 µg•uur/ml en 1,8 µg•uur/ml. De gemiddelde C_{max}-waarde was 0,38 µg/ml en de overeenkomstige gemiddelde T_{max}-waarde was 2,4 uur bij kinderen van 6 tot 15 jaar en 0,22 µg/ml en 1,9 uur bij kinderen van 1 tot 5 jaar. De gemiddelde C_{max}- en AUC₀₋₂₄-waarden zijn 1,7 keer hoger bij kinderen van 6 tot 15 jaar dan bij kinderen van 1 tot 4 jaar.

De farmacokinetiek van een 3-daagse kuur met azithromycine suspensie voor oraal gebruik als een dagelijkse dosis van 10 mg/kg werd ook beoordeeld bij 16 kinderen van 6 maanden tot 10 jaar met bacteriële infecties. De gemiddelde AUC₀₋₂₄ bij 7 kinderen van 2 tot 4 jaar was 2,90 µg•uur/ml, terwijl voor de 8 kinderen van 5 tot 10 jaar de waarde 2,08 µg•uur/ml was. Een lage AUC₀₋₂₄-waarde van 0,74 µg•uur/ml werd geregistreerd voor één kind in de groep van 6 maanden tot 2 jaar oud.

De farmacokinetiek van een enkele dosis azithromycine bij kinderen die een dosis van 30 mg/kg regelen, is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit wezen niet op bijwerkingen die duidelijk relevant zijn voor mensen en die niet reeds in andere rubrieken van de SmPC zijn overwogen.

Fosfolipidose (intracellulaire accumulatie van fosfolipiden) is echter waargenomen in verschillende weefsels van muizen, ratten en honden die meervoudige doses azithromycine kregen. Fosfolipidose is in vergelijkbare mate waargenomen in de weefsels van neonatale ratten en honden. Het effect is omkeerbaar gebleken na stopzetting van de behandeling met azithromycine. De betekenis van deze waarnemingen voor de mens is over het algemeen niet bekend.

In dieronderzoek naar embryotoxische effecten, uitgevoerd met doses die tot matig maternaal toxisch zijn (2 tot 3 maal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 500 mg bij volwassenen gebaseerd op de lichaamsoppervlakte), werd geen teratogeen effect waargenomen bij muizen en ratten. Azithromycine bleek de placenta te passeren. Bij ratten leidden doses azithromycine van 100 mg/kg en 200 mg/kg lichaamsgewicht/dag (2 tot 3 maal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 500 mg bij volwassenen gebaseerd op de lichaamsoppervlakte) tot een lichte vertraging van de foetale botvorming en de maternale gewichtstoename. In peri- en postnatale onderzoeken bij ratten werd er lichte vertraging waargenomen na de behandeling met doses azithromycine van 200 mg/kg/dag (3 maal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 500 mg bij volwassenen gebaseerd op de lichaamsoppervlakte).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Het poeder voor orale suspensie bevat sucrose, watervrij trinatriumfosfaat, hydroxypropylcellulose, xanthaangom, kersenaroma (bevat benzylalcohol), vanillearoma (bevat benzylalcohol en glucose) en bananenaroma (bevat benzylalcohol).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar (flacon van 1500 mg), 5 jaar (flacon van 600 en 900 mg)

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Na reconstitutie blijft de orale suspensie stabiel gedurende 5 dagen bij kamertemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacons van 600 mg (15 ml), 900 mg (22,5 ml) en 1500 mg (37,5 ml) azithromycine.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor reconstitutie

1. Schud de fles om het poeder los te maken.
2. Maak de indruk-flesadapter los van de meegeleverde doseerspuit voor orale toediening.



3. Open de veiligheidsdop van de fles.
4. Gebruik de doseerspuit voor orale toediening (meegeleverd in de doos) om de juiste hoeveelheid water aan de fles toe te voegen. Tijdens het toevoegen van het water moet de fles worden gekanteld zodat het meeste poeder zich niet op de bodem van de fles bevindt, omdat het anders aan de bodem vast kan komen te zitten.
 - Voor 15 ml (600 mg): voeg 9 ml water toe
 - Voor 22,5 ml (900 mg): voeg 12 ml water toe
 - Voor 37,5 ml (1500 mg): voeg 19 ml water toe
5. Breng de indruk-flesadapter in de hals van de fles en druk er stevig op om hem vast te zetten.
6. Sluit de fles door de dop stevig vast te draaien.
7. Schud de fles goed tot een homogene suspensie is verkregen.

Na het schudden van de fles is de resulterende concentratie van de orale suspensie 200 mg/5 ml en de totale hoeveelheid van de suspensie is 15 ml (fles van 600 mg), 22,5 ml (fles van 900 mg) of 37,5 ml (fles van 1500 mg).

Bij het verstrekken van Zitromax dient advies over het juiste gebruik van de doseerspuit voor orale toediening te worden gegeven.

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

PFIZER NV/SA, Pleinlaan 17, 1050 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

200 mg/5 ml poeder voor orale suspensie: BE165961

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

600 mg en 900 mg poeder voor orale suspensie: 23/06/1994

1500 mg poeder voor orale suspensie: 27/08/2001

Datum van laatste hernieuwing:

600 mg en 900 mg poeder voor orale suspensie: 15/07/2011

1500 mg poeder voor orale suspensie: 15/07/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2026

Goedkeuringsdatum FAGG: 09/2026

BEL 26I21