SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azithromycin AB 250 mg filmomhulde tabletten
Azithromycin AB 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg azithromycine (onder de vorm van dihydraat).
Hulpstof met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 5,13 mg lactose.

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg azithromycine (onder de vorm van dihydraat).
Hulpstof met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 10,26 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Azithromycin AB 250 mg filmomhulde tabletten:
Witte tot gebroken witte, langwerpige, filmomhulde dubbelbolle tabletten, met de opdruk “66” aan de ene kant en “D” aan de andere kant. De maat is 13,5 mm x 6,6 mm.

Azithromycin AB 500 mg filmomhulde tabletten:
Witte tot gebroken witte, ovalen, filmomhulde dubbelbolle tabletten met de opdruk “6” en “7” aan weerszijden van de breukstreep aan de ene kant en “D” aan de andere kant. De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses. De maat is 17,1 mm x 8,5 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Azithromycine is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg (zie rubrieken 4.4 en 5.1):
- 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)
- Niet-gecompliceerde urethritis en cervicitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*

Azithromycin AB is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met acute verergering van chronische bronchitis.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Volwassenen en adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg
Azithromycin AB dient als een enkele dagelijkse dosis te worden toegediend.

Tabel 1: Doseringsaanbevelingen voor volwassenen en adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg

Indicatie	Doseringsschema azithromycin
Acute streptokokkentonsillitis en -faryngitis Acute bacteriële sinusitis Acute bacteriële otitis media Acute verergering van chronische bronchitis* 'Community-acquired' pneumonie# Acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur	500 mg/dag gedurende 3 dagen of 500 mg op dag 1, gevolgd door 250 mg/dag op dag 2-5
Urethritis en cervicitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*	1000 mg als een enkele dosis
* 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). 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).

Leverinsufficiëntie
Er is geen doseringsaanpassing vereist bij patiënten met 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

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

Er zijn andere farmaceutische vormen beschikbaar die geschikter kunnen zijn voor de behandeling van patiënten die tabletten niet kunnen doorslikken en voor kinderen met een gewicht van minder dan 45 kg.

Wijze van toediening
Voor oraal gebruik.

250 mg
De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt als een enkele dagelijkse dosis en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Toediening vlak vóór een maaltijd kan de gastro-intestinale verdraagbaarheid verhogen.

500 mg
De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Toediening vlak vóór een maaltijd kan de gastro-intestinale verdraagbaarheid verhogen.

De tabletten kunnen in twee gelijke helften worden verdeeld, wat kan worden gebruikt om de dosis aan te passen. De hele tablet of een halve tablet dient te worden ingenomen als een enkele dagelijkse dosis volgens de doseringsaanbevelingen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, erythromycine, macrolide- of ketolideantibiotica 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 torsade 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 torsade 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 toegediend te worden bij patiënten met significante leverziekte. Gevallen van fulminante hepatitis die mogelijk leiden tot levensbedreigend leverfalen werden 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.

Daarnaast 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), gelijktijdige urogenitale infectie door *Mycoplasma genitalium* te worden uitgesloten vanwege het hoge risico op het ontstaan van resistentie bij dit organisme.

Bovendien 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-uptests te worden uitgevoerd.

Myastenia gravis

Verergering van de symptomen van myasthenia gravis en het beginnend myastheniesyndroom werden gemeld bij patiënten die een 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, werd ergotisme versneld bij gelijktijdige toediening van sommige macrolidenantibiotica. Er zijn geen gegevens beschikbaar over een mogelijke interactie tussen ergot en azithromycine. Echter, omwille van de theoretische mogelijkheid van ergotisme, mogen azithromycine en ergotderivaten niet gelijktijdig toegediend worden (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen met bekend effect
Lactose
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, totale lactosetekort of glucose-galactose-malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Natrium
Azithromycin AB bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

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. moxifloxacine en levofloxacine), 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 2: 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 rabdomyolyse zijn gemeld bij patiënten die azithromycine gelijktijdig met statines kregen.
Ciclosporine (immunosuppressivum) Azithromycine 500 mg eenmaal daags oral 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 (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)	NB *Verwacht:* ↑ 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)	NB *Verwacht:* ↑ Digoxin	Digoxine is a P-gp-substraat met een smalle 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	Niet bekend.	Tijdens en na de behandeling met azithromycine dient een hogere frequentie van het bewaken van de protrombinetijd te worden overwogen.

	protrombinetijd, maar postmarketingmeldingen van gepotentieerde antistolling van orale antistollingsmiddelen van het cumarine-type bij gelijktijdige toediening met azithromycine.		
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/zuigelingen 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 vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd bij ratten werden verminderde zwangerschapspercentages opgemerkt na de 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

Azithromycin AB 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, torsade 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 postmarketingsurveillance per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties van het optreden van bijwerkingen zijn gedefinieerd als: Zeer vaak (≥ 1/10); Vaak (≥ 1/100 tot <1/10); Soms (≥ 1/1,000 tot < 1/100); Zelden (≥ 1/10,000 tot <1/1,000); Zeer zelden (< 1/10,000); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiecategorie worden de bijwerkingen gerangschikt in dalende volgorde van ernst.

Tabel 3: Tabel met bijwerkingen

Zeer vaak (≥ 1/10)	**Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)**	**Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)**	**Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)**	**Zeer zelden (< 1/10.000)**	**Niet bekend** Frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald
Infecties en parasitaire aandoeningen					
		Candida-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, Bloedplaatjestelling verhoogd Hematocriet verlaagd			*Trombocytopenie*, Hemolytische anemie
Immuunsysteem aandoeningen					
		Angio-oedeem,			Anafylactische reactie

Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Niet bekend Frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald
		Overgevoeligheid (zie rubriek 4.4)			(zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					
		Verminderde eetlust			
Psychische stoornissen					
		Zenuwachtigheid, Slapeloosheid	Agitatie		Agressiviteit, Angst, Delirium, Hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen					
	Hoofdpijn	Duizeligheid, Dysgeusie, Paresthesie, Slaperigheid			Myasthenia gravis (zie rubriek 4.4), Convulsie, Anosmie, Ageusie, Hypo -esthesie, Psychomotorische hyperactiviteit, Parosmie, Syncope
Oogaandoeningen					
		Gezichtsstoornis			Wazig zicht
Evenwichtsorgaan-en ooraandoeningen					
		Ooraandoening, Vertigo			Doofheid, Hypoacusis, Tinnitus
Hartaandoeningen					
		Hartkloppingen			Torsades de pointes (zie rubriek 4.4), Aritmie waaronder ventrikeltachycardie (zie rubriek 4.4), Verlengde QT op elektrocardiogram (zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen					
		Warmteopwelling			Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen					
		Dyspneu, luchtwegaandoening, epistaxis			
Maagdarmstelselaandoeningen					
Diarree, Abdominaal ongemak	Braken, Buikpijn, Nausea	Constipatie, Gastritis, Dyspepsie, Dysfagie, Opgezette buik, Droge mond, Mondzweren, Overmatig speekselsecretie, Oprispingen, Flatulentie			Pancreatitis, Pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4), Verkleuring van de tong en tanden
Lever-en galaandoeningen					
		Hepatitis, Aspartaat-aminotransferase verhoogd Alanineaminotransferase verhoogd Bloedbilirubine verhoogd Bloed alkalische fosfatase verhoogd	Abnormale leverfunctie, Cholestatische geelzucht		Leverfalen (zelden met dodelijke afloop) (zie rubriek 4.4), Fulminante hepatitis, Hepatitische necrose
Huid- en onderhuidaandoeningen					

Zeer vaak (≥ 1/10)	**Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)**	**Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)**	**Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)**	**Zeer zelden (< 1/10.000)**	**Niet bekend** Frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald
		Pruritus, Huiduitslag, Urticaria, Dermatitis, Droge huid, Hyperhidrose	Allergische reacties waaronder angioneurotisch oedeem, Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), Geneesmiddelen-reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) Lichtgevoeligheidsreactie		Toxische epidermale necrolyse, Syndroom van Stevens-Johnson, Erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen					
		Osteoartritis, Myalgie, Rugpijn, Nekpijn			Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen					
		Dysurie, Nierpijn, Bloedureum verhoogd, Bloedcreatinine verhoogd			Acuut nierfalen, Tubulo-interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					
		Intermenstruele bloeding, Testikelaandoening			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen					
		Oedeem, Asthenie, Malaise, Vermoeidheid, Gelaatsoedeem, Pijn op de borst, Pyrexie, Pijn, Perifeer oedeem			
Onderzoeken					
	Bloedbicarbonaat verlaagd	Bloedkalium abnormaal Bloedchloride verhoogd Bloed-glucose verhoogd Bloedbicarbonaat verhoogd Bloednatrium abnormaal			Elektrocardiogram QT verlengd (zie **rubriek 4.4**)
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties					
		Complicatie na de procedure			

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 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: Antibacteriele middelen voor systemisch gebruik, macroliden.
ATC-code: J01 FA10.

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.

Resistentiemechanisme
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 methylatie van het 23S-rRNA, wat leidt tot resistentie tegen macroliden (M), lincosamiden (L) en groep B streptogramines (SB) (het zogenaamde MLSB-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 MLSB-fenotype bestaat er ook kruisresistentie tussen clindamycine en streptogramine B. Gedeeltelijke kruisresistentie bestaat met het 16-ring macrolide spiramycine.

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

Interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests
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 4: Prevalentie van verworven resistentie

Vaak gevoelige stammen
Aerobe Gram-positieve micro-organismen
Streptococcus pyogenes
Aerobe Gram-negatieve micro-organismen
Haemophilus influenzae
Legionella pneumophila°
Moraxella catarrhalis
Overige micro-organismen
Chlamydia trachomatis°
Chlamydophila pneumoniae°
Chlamydophila psittaci
Mycoplasma pneumoniae°
Stammen waarvoor een verworven resistentie een probleem kan zijn
Aerobe Gram-positieve micro-organismen
Staphylococcus aureus [+]
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae^{++}
Aerobe Gram-negatieve micro-organismen
Neisseria gonorrhoeae
Anaerobe micro-organismen
Fusobacterium spp.
Prevotella spp.
Intrinsiek resistente organismen
Aerobe Gram-negatieve micro-organismen
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa
Anaerobe micro-organismen
Bacteroides 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 met(h)icilline-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 (40 mg/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 (40 mg/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 AUC0-24 52% en 43% lager.

Tabel 5 toont de gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters bij volwassen gezonde vrijwilligers na standaarddoseringsschema's met tabletten en capsules.

Tabel 5: 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} (µg•u/ml)**	**C_{max} (µg/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 CYP3A4-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 patiëntengroepen

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), proefpersonen 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 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 proefpersonen 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 AUC0-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 µg•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 AUC_{0-24}-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 AUC_{0-24}- 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 AUC_{0-24} 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 AUC_{0-24}-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 kregen, 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

Kern van de tablet:
Calciumwaterstoffosfaat, watervrij
Gepregelatiniseerd zetmeel (maiszetmeel)
Natriumcroscarmellose
Natriumlaurylsulfaat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling van de tablet:
Lactosemonohydraat
Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Triacetine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Azithromycin AB filmomhulde tabletten is beschikbaar in helder PVC-Aluminium blisterverpakkingen.

Blisterverpakkingen: 2, 3, 4, 6, 12 en 24 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

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

Azithromycin AB 250 mg filmomhulde tabletten: BE501804
Azithromycin AB 500 mg filmomhulde tabletten: BE501813

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 10/10/2016
B. Datum van hernieuwing van de vergunning: 12/05/2021

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 09/2026.
Datum van goedkeuring: 10/2026.

Goedkeuringsdatum FAGG: 10/2026.