

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azithromycine EG 200 mg/5 ml poeder voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 5 ml bereide suspensie bevat 209,6 mg azithromycinedihydraat, overeenkomend met 200 mg azithromycine.

Elke 1 ml bereide suspensie bevat 41,92 mg azithromycinedihydraat, overeenkomend met 40 mg azithromycine.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke 5 ml (200 ml) bereide suspensie bevat 3712 mg sucrose en 30 mg aspartaam (E951), 0,4250 µg sulfieten, 2,05 µg benzylalcohol en 2,05 µg ethanol.

Elke 1 ml bereide suspensie bevat 742,4 mg sucrose en 6,0 mg aspartaam (E951), 0,085 µg sulfieten, 0,41 µg benzylalcohol en 0,41 µg ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie.

Wit of gebroken wit kristallijn poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Azithromycine EG 200 mg/5 ml poeder voor orale suspensie 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*.
- Acute exacerbatie van chronische bronchitis

Er moet rekening gehouden worden met de officiële richtlijnen over een juiste *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

Azit(h)romycine 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 azit(h)romycine |
|---|--|
| 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 azit(h)romycine 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 en voor erythema migrans (vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme). Zie tabel 2.

Tabel 2: Maximale aanbevolen dagelijkse doses azit(h)romycine per doseringsschema

| Lichaams gewicht (kg) | Maximale dagelijkse dosis azit(h)romycine | | | | |
|-----------------------|---|--|--|--|---|
| | 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 (3-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 (40 mg/ml) voor kinderen van 6 maanden en ouder met een gewicht van minder dan 45 kg

| Lichaams- gewicht (kg) | Maximale dagelijkse dosis azit(h)romycine | | | | |
|------------------------------|---|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| | 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 42,10 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.

*azit(h)romycine 20 mg/ml (100 mg/5 ml) poeder voor suspensie voor oraal gebruik is het meest geschikt voor de behandeling van deze patiënten.

[#] 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

Azit(h)romycine dient als een enkele dagelijkse dosis te worden toegediend (zie tabel 4).

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

| Indicatie | Doseringsschema azit(h)romycine |
|--|---|
| Acute streptokokkentonsillitis en faryngitis | |
| Acute bacteriële sinusitis | 500 mg/dag gedurende 3 dagen |
| Acute bacteriële otitis media | of |
| Acute verergeringen van chronische bronchitis* | 500 mg op dag 1, gevolgd door 250 mg/dag op dag 2-5 |
| '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 |
| <p>* 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 azit(h)romycine i.v.-formuleringen).</p> <p>Er dient voor elke indicatie rekening te worden gehouden met de behandelingsschema's, doses en behandelduur zoals aanbevolen in de bijgewerkte behandelingsrichtlijnen.</p> | |

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 azit(h)romycine 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 azit(h)romycine 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 torsade de pointes (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

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

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.

Na inname van de suspensie kan een bittere nasmaak voorkomen worden door direct na het doorslikken vruchtensap te drinken.

Na reconstitutie kan het geneesmiddel worden toegediend met behulp van een PE/PP-spuit voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, erytromycine, 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

Azit(h)romycine 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 azit(h)romycine 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 overgevoelighedsreacties

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 azit(h)romycine (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 azit(h)romycine heeft geresulteerd in terugkerende symptomen en vereiste een langere periode van observatie en behandeling. Als een allergische reactie optreedt, dient het gebruik van azit(h)romycine 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 azit(h)romycine (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 azit(h)romycine 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 azit(h)romycine dient azit(h)romycine 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

azit(h)romycine. Hepatitis, cholestatische geelzucht, levernecrose en leverfalen zijn ook gemeld met azit(h)romycine, 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 azit(h)romycine 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 azit(h)romycine 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 azit(h)romycine. Stopzetten van de behandeling met azit(h)romycine 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 azit(h)romycine (zie rubriek 5.1). Daarom wordt azit(h)romycine niet aanbevolen voor de behandeling van ongecompliceerde gonorroe en bekkenontstekingsziekte, tenzij laboratoriumresultaten de gevoeligheid van het organisme voor azit(h)romycine 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 azit(h)romycine 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 azit(h)romycine kregen (zie rubriek 4.8).

Niet-gevoelige organismen

Het gebruik van azit(h)romycine 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 azit(h)romycine. Omwille van de theoretische mogelijkheid van ergotisme mogen azit(h)romycine en ergotderivaten echter niet gelijktijdig worden toegediend.

Pediatrische patiënten

Infantiele hypertrofische pylorusstenose (IHPS)

Er zijn gevallen van infantiele hypertrofische pylorusstenose gemeld na toediening van azit(h)romycine 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

Azithromycine EG 200 mg/5 ml poeder voor orale suspensie bevat 742,4 mg sucrose per 1 ml suspensie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met diabetes mellitus. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Azithromycine EG 200 mg/5 ml poeder voor orale suspensie bevat 6,0 mg aspartaam (E951) per 1 ml suspensie. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylketonurie (PKU), een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten. Er zijn geen non-klinische of klinische gegevens beschikbaar ter beoordeling van het gebruik van aspartaam bij zuigelingen jonger dan 12 weken.

Azithromycine EG 200 mg/5 ml poeder voor orale suspensie bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml suspensie, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Sulfieten kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasme) veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hoewel azit(h)romycine 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.

Azit(h)romycine is een remmer van het transporteiwit P-glycoproteïne (P-gp). Gelijktijdige toediening van azit(h)romycine 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 azit(h)romycine (zie rubriek 5.2).

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Azit(h)romycine 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 azit(h)romycine 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 azit(h)romycine of zijn, waar aangegeven, mogelijke geneesmiddelinteracties die kunnen optreden met azit(h)romycine.

Tabel 4: Klinisch relevante geneesmiddelinteracties tussen azit(h)romycine en andere geneesmiddelen

| Geneesmiddel (therapeutisch gebied) | Interactie Effect bij blootstelling | Mechanisme | Aanbeveling betreffende gelijktijdige toediening |
|---|--|---|---|
| Atorvastatine (HMG-CoA-reductase-remmer) Azit(h)romycine 500 mg eenmaal daags oraal gedurende 3 dagen. | Azit(h)romycine: NB Atorvastatine: ↔ AUC ↔ Cmax | Atorvastatine is een CYP3A4- en P-gp-substraat. | Voorzichtigheid is geboden omdat er postmarketinggevallen van rhabdomyolyse zijn gemeld bij patiënten die azit(h)romycine |

| | | | |
|--|---|--|---|
| Atorvastatine 10 mg eenmaal daags oraal. | | | gelijktijdig met statines kregen. |
| Ciclosporine (immunosuppressivum) Azit(h)romycine 500 mg eenmaal daags oraal gedurende 3 dagen. Orale enkele dosis van ciclosporine 10 mg/kg. | Azit(h)romycine: NB Ciclosporine: ↔ AUC ↑ Cmax 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 azit(h)romycine dienen klinische opvolging en therapeutische geneesmiddelcontrole waar nodig te worden uitgevoerd. De dosis ciclosporine dient indien nodig te worden aangepast. |
| Colchicine (jicht) | Azit(h)romycine: NB Colchicine: ↑ 57% AUC0-t ↑ 22% Cmax | Colchicine is een P-gp-substraat met een smalle therapeutische index. | Tijdens en na de behandeling met azit(h)romycine is klinische opvolging nodig. |
| Dabigatran (oraal antistollingsmiddel) | 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 azit(h)romycine gelijktijdig met dabigatran krijgen. |
| Digoxine (hartglycosiden) | NB <i>Verwacht:</i> ↑ Digoxine | Digoxine is een P-gp-substraat met een smalle therapeutische index. | Tijdens en na de behandeling met azit(h)romycine zijn klinische opvolging, en mogelijk opvolging van de digoxinespiegels, nodig. |
| Warfarine (oraal antistollingsmiddel) Azit(h)romycine 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. | Azit(h)romycine: 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 azit(h)romycine. | Niet bekend. | Tijdens en na de behandeling met azit(h)romycine 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 azit(h)romycine of de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen waargenomen in klinische onderzoeken waarin mogelijke geneesmiddelinteracties van azit(h)romycine 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 azit(h)romycine tijdens de zwangerschap (meer dan 7.000 zwangerschappen met blootstelling aan azit(h)romycine). 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 azit(h)romycine tijdens de vroege zwangerschap is niet eenduidig. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Azit(h)romycine dient tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Borstvoeding

Azit(h)romycine wordt in aanzienlijke mate uitgescheiden in de moedermelk. Er werden geen ernstige bijwerkingen door azit(h)romycine 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 azit(h)romycine 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 azit(h)romycine. De relevantie van deze bevinding voor de mens is onbekend.

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

Azithromycine EG poeder voor orale suspensie 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 azit(h)romycine 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 exantheemateuze pustulose (AGEP), zijn gemeld in verband met behandeling met azit(h)romycine (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen

Hieronder staan de bijwerkingen die zijn geïdentificeerd aan de hand van ervaring uit klinisch onderzoek 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 (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroepering worden de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt.

Tabel 5: Tabel met bijwerkingen

| Systeem/ orgaanklasse | Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden | Niet bekend |
|---|-----------|--|---|----------|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | | <i>Candida</i> -infectie Pneumonie, Schimmelinfectie Bacteriële infectie Vaginale infectie Faryngitis, Gastro-enteritis, Rhinitis Orale candidiasis | | |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | Lymfocytentelling verlaagd Eosinofieltelling verhoogd Basofieltelling verhoogd Monocyten-telling verhoogd Neutrofieltelling verhoogd | Leukopenie, neutropenie, eosinofilie Bloedplaatjestelling verhoogd Hematocriet verlaagd | | Trombocytopenie, hemolytische anemie |
| Immuunsysteem-aandoeningen | | | Angio-oedeem, overgevoeligheid (zie rubriek 4.4) | | Anafylactische reactie |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | | Verminderde eetlust | | |
| Psychische stoornissen | | | Zenuwachtigheid Slapeloosheid | Agitatie | Angst, Delirium, Hallucinatie Agressie |

| Systeem/ orgaanklasse | Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden | Niet bekend |
|--|------------------|------------------------------|--|---------------|--|
| Zenuwstelsel- aandoeningen | | Hoofdpijn | Duizeligheid Dysgeusie Paresthesie Somnolentie | | Myasthenia gravis (zie rubriek 4.4) Convulsie Anosmie Ageusie Hypo-esthesie Psychomotorische hyperactiviteit, parosmie, Syncope |
| Oogaandoeningen | | | Gezicht- stoornissen | | |
| Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen | | | Ooraandoening Vertigo | | Doofheid Hypoacusis Tinnitus |
| Hartaandoeningen | | | Hartkloppingen | | Torsades de pointes (zie rubriek 4.4), aritmie waaronder ventriculaire tachycardie (zie rubriek 4.4), verlengde QT op electrocardiogram (zie rubriek 4.4) |
| Bloedvat- aandoeningen | | | Opvlieger | | Hypotensie |
| Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen | | | Dyspnoe, Luchtwegaandoe- ning Bloedneus | | |
| Maagdarmstelsel- aandoeningen | Diarree | Braken Buikpijn Nausea | Gastritis, constipatie, dyspepsie, dysfagie, opgezette buik, droge mond, mondulceratiespe- ekselvloed, flatulentie | | Pancreatitis, Pseudomem- braneuze colitis (zie rubriek 4.4) Tong-verkleuring |

| Systeem/ orgaanklasse | Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden | Niet bekend |
|--|------------------|-------------|---|--|--|
| Lever- en gal- aandoeningen | | | Aspartaat-aminotrans-ferase verhoogd Alanine-aminotrans-ferase verhoogd Bloedbilirubine verhoogd Bloed alkalische fosfatase verhoogd | Abnormale leverfunctie, cholestatische geelzucht | Leverfalen (zie rubriek 4.4), fulminante hepatitis, hepatische necrose |
| Huid- en onderhuid- aandoeningen | | | Huiduitslag Pruritus Urticaria Dermatitis Droge huid Hyperhidrose | Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Geneesmiddel en-reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) Lichtgevoelighedsreactie | Toxische epidermale Necrolyse, Syndroom van Stevens-Johnson Erythema multiforme |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen | | | Osteoarthritis, myalgie, rugpijn, nekpijn | | Artralgie |
| Nier- en urineweg- aandoeningen | | | Dysurie, nierpijn, bloedureum verhoogd, Bloedcreatinine verhoogd | | Acuut nierletsel, Tubulointerstitiële nefritis |
| Voortplantingsstelsel- en borst- aandoeningen | | | Intermenstruele bloeding Testikelaandoeningen | | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen | | | Oedeem Asthenie Malaise Vermoeidheid Gelaatsoedeem Pijn op de borst Pyrexie Pijn Perifeer oedeem | | |

| Systeem/ orgaanklasse | Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden | Niet bekend |
|--|-----------|---------------------------|--|--------|-------------|
| Onderzoeken | | Bloedbicarbonaat verlaagd | Bloedkalium abnormaal Bloedchloride verhoogd Bloedglucose verhoogd Bloedbicarbonaat verhoogd Bloed natrium abnormaal | | |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | | | Postprocedurale complicatie | | |

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:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – www.fagg.be – Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - Email: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la direction de la Santé - Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

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 azit(h)romycine 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 azit(h)romycine. Vanwege het eliminatiemechanisme van azit(h)romycine is het echter onwaarschijnlijk dat dialyse leidt tot significante verwijdering van de werkzame stof.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Algemene eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

De werking van azit(h)romycine 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 azit(h)romycine 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 (SB) (het zogenaamde MLS_B-fenotype). Resistentiebevredigende methylasen worden gecodeerd door *erm* (*eryt(h)romycine* 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 azit(h)romycine, claritromycine, eryt(h)romycine 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 azit(h)romycine 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 azit(h)romycine te worden ingewonnen.

Tabel 6: Prevalentie van verworven resistentie

| |
|--|
| Vaak gevoelige stammen |
| Aerobe Gram positieve micro-organismen <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| Aerobe Gram-negatieve micro-organismen <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i> ^o <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| Anaerobe micro-organismen <i>Peptostreptococcus spp.</i> |
| Overige micro-organismen |

| |
|--|
| <p><i>Chlamydia trachomatis</i>[°] <i>Chlamydophila pneumoniae</i>[°] <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>[°]</p> |
| Stammen waarvoor een verworven resistentie een probleem kan zijn |
| <p>Aerobe Gram-positieve micro-organismen <i>Staphylococcus aureus</i>⁺ <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>⁺⁺ <i>Streptococcus viridans-groep</i></p> <p>Anaerobe micro-organismen <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Prevotella spp.</i></p> |
| Intrinsiek resistente organismen |
| <p>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>Anaerobe micro-organismen <i>Bacteroides spp.</i></p> |

[°]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 azit(h)romycine dan penicilline-resistente stammen van *Streptococcus pneumoniae*.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De pieks serumconcentraties (C_{max}) van azit(h)romycine 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 azit(h)romycine 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 azit(h)romycine 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 azit(h)romycine 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 azit(h)romycine 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 7 toont de gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters bij volwassen gezonde vrijwilligers na standaarddoseringsschema's met tabletten en capsules.

Tabel 7: AUC₀₋₂₄ en C_{max} van azit(h)romycine voor het 3-daagse en 5-daagse schema op de laatste dag van de toediening

| Doseringsschema, formulering | AUC0-24 (µg•u/ml) | Cmax (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

Azit(h)romycine 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 azit(h)romycinespiegels 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. Azit(h)romycine 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

Azit(h)romycine 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 azit(h)romycine via deze weg niet gedetecteerd.

Eliminatie

Azit(h)romycine 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 azit(h)romycine 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 AUC0-24 en Cmax aangetoond binnen het bereik van 250 mg en 1.000 mg.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van azit(h)romycine werd onderzocht bij 43 volwassenen (21 jaar tot 85 jaar) na de orale toediening van een enkele dosis azit(h)romycine 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 azit(h)romycine bij proefpersonen met een GFR tussen 10 ml/min en 80 ml/min werd niet beïnvloed (de gemiddelde C_{max} en AUC₀₋₁₂₀ namen toe met respectievelijk 5,1% en 4,2% vergeleken met proefpersonen met een GFR >80 ml/min). De gemiddelde C_{max} en AUC₀₋₁₂₀ 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 azit(h)romycine is het onwaarschijnlijk dat dialyse leidt tot significante verwijdering van de werkzame stof.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van azit(h)romycine werd onderzocht bij 22 volwassenen na de orale toediening van een enkele dosis azit(h)romycine 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 azit(h)romycine 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 azit(h)romycine 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 AUC₀₋₂₄ op dag 1 en dag 5 respectievelijk 3,0 en 2,7 µg•uur/ml. Een 29% hogere AUC₀₋₂₄, 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 azit(h)romycine 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 azit(h)romycine 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 azit(h)romycine 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 azit(h)romycine 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 azit(h)romycine 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 azit(h)romycine. 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. Azit(h)romycine bleek de placenta te passeren. Bij ratten leidden doses azit(h)romycine 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 azit(h)romycine 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

Sucrose
Xanthaangom
Hydroxypropylcellulose
Trinatriumfosfaat watervrij
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Aspartaam (E951)
Bananensmaak (bevat sulfieten en natrium)
Vanilleroom smaak (bevat benzylalcohol, ethanol en natrium)
Kersensmaak (bevat sulfieten en natrium)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende fles met droog poeder: 3 jaar.
Gereconstitueerde suspensie: 5 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende fles: Bewaren beneden 30°C.
Gereconstitueerde suspensie: Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-fles met een PP/PE-sluiting met een verzegelingsring.
PE/PP-doseerspuit (10 ml), afgemeten in divisies van 0,25 ml.

Inhoud van de fles na reconstitutie: 15 ml (600 mg), 20 ml (800 mg), 22,5 ml (900 mg), 30 ml (1 200 mg) of 37,5 ml (1 500 mg).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de suspensie:

Schud het droge poeder los. Voeg de hieronder beschreven hoeveelheid water bij het poeder.

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

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

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

Voor 30 ml (1.200 mg) fles: voeg 15,0 ml water toe.

Voor 37,5 ml (1.500 mg) fles: voeg 18,5 ml water toe.

Goed schudden tot een wit tot gebroken wit gekleurde homogene suspensie is verkregen. Voor toediening dient de spuitadapter in de flessenhals te worden geplaatst en de stop te worden opengemaakt.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

BE368076

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 april 2010

Datum van laatste verlenging: 06 maart 2013

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2026

Datum van herziening van de tekst: 11/2025