

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azithromycine Sandoz 200 mg/5 ml poeder voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 5 ml gereconstitueerde suspensie bevat 209,6 mg azitromycinedihydraat, equivalent aan 200 mg azitromycine.

Elke 1 ml gereconstitueerde suspensie bevat 41,92 mg azitromycinedihydraat, equivalent aan 40 mg azitromycine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 5 ml gereconstitueerde suspensie bevat 3,71 g sucrose, 0,030 g aspartaam (E 951), tot 410 nanogram benzylalcohol en tot 85 nanogram sulfieten

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie.

Wit tot gebroken wit kristallijn poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Azitromycine poeder voor orale suspensie is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties als ze worden veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor azitromycine (zie rubriek 4.4 en 5.1):

- acute bacteriële sinusitis (goed gediagnosticeerd)
- acute bacteriële otitis media (goed gediagnosticeerd)
- faryngitis, tonsillitis
- acute exacerbatie van chronische bronchitis (goed gediagnosticeerd)
- lichte tot matig ernstige community acquired pneumonie
- infecties van de huid en weke delen
- onverwikkelde *Chlamydia trachomatis*-urethritis en -cervicitis

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen voor een gepast gebruik van antibiotica.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

Bij onverwikkelde *Chlamydia trachomatis*-urethritis en -cervicitis is de dosis 1000 mg in een enkele orale dosis.

Voor alle andere indicaties is de dosis 1500 mg, toe te dienen als 500 mg per dag gedurende drie opeenvolgende dagen. Eventueel kan dezelfde totale dosis (1500 mg) ook worden gegeven over een periode van 5 dagen, met 500 mg de eerste dag en daarna 250 mg op dag 2 tot 5.

Om deze patiënten te behandelen zijn ook andere farmaceutische vormen beschikbaar.

Ouderen

Bij ouderen wordt dezelfde dosis gebruikt als bij volwassen patiënten. Aangezien oudere patiënten blijvende proarritmische aandoeningen kunnen hebben, is een bijzondere waakzaamheid aanbevolen omwille van het risico op het ontwikkelen van hartritmestornissen en 'torsades de pointes' (zie rubriek 4.4).

Kinderen en adolescenten (< 18 jaar)

De totale dosis bij kinderen van 1 jaar en ouder is 30 mg/kg, toegediend als 10 mg/kg eenmaal per dag gedurende drie dagen of gedurende vijf dagen te beginnen met een enkele dosis van 10 mg/kg de eerste dag, gevolgd door 5 mg/kg per dag de volgende 4 dagen volgens de onderstaande tabellen. Er zijn beperkte gegevens over het gebruik bij kinderen jonger dan 1 jaar.

Gewicht (kg)	Behandeling van 3 dagen	Behandeling van 5 dagen		Inhoud van het flesje
	Dag 1-3 10 mg/kg/dag	Dag 1 10 mg/kg/dag	Dag 2-5 5 mg/kg/dag	
10 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml
12 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	15 ml
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17 – 25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml
26 – 35 kg	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	22,5 ml
36 – 45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	22,5 ml + 15 ml

De dosis voor de behandeling van faryngitis veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes* is een uitzondering: bij de behandeling van faryngitis veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes* is Azitromycine doeltreffend gebleken bij toediening aan kinderen van een enkele dosis van 10 mg/kg of van een dosis van 20 mg/kg gedurende 3 dagen met een maximale dagdosis van 500 mg. Met beide dosis werd een vergelijkbaar klinisch effect waargenomen, ook al was de uitroeiing van de bacteriën sterker met een dosering van 20 mg/kg.

Penicilline is echter de eerste keuze bij de behandeling van faryngitis veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes* en in de preventie van daarmee samenhangend acuut gewrichtsreuma.

Nierinsufficiëntie

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (GFR 10-80 ml/min) (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voor gebruik moet men het poeder reconstitueren met water tot een witte of gebroken witte homogene suspensie, zie rubriek 6.6. Na reconstitutie kan het geneesmiddel worden toegediend met een PP/PE-doseerspuit voor oraal gebruik.

Na inname van de suspensie kan een bittere nasmaak worden voorkomen door meteen na het inslikken vruchtensap te drinken. Azitromycine poeder voor orale suspensie wordt eenmaal daags ingenomen.

De suspensie mag worden ingenomen met voedsel.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Net als bij erythromycine en andere macroliden zijn er zeldzame ernstige allergische reacties gemeld, waaronder angioneurotisch oedeem en anafylaxie (zelden fataal), dermatologische reacties waaronder acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS). Bij gebruik van Azithromycine Sandoz hebben een aantal van deze reacties geleid tot terugkerende symptomen en vereisten een langere observatie- en behandelingsperiode.

Als er een allergische reactie optreedt, moet het geneesmiddel worden gestaakt en moet een passende behandeling worden ingesteld. Artsen dienen zich er bewust van te zijn dat de allergische symptomen opnieuw kunnen optreden wanneer de symptomatische behandeling wordt stopgezet.

Hepatotoxiciteit

Aangezien de lever de belangrijkste weg voor eliminatie van azitromycine is, is voorzichtigheid geboden bij gebruik van azitromycine bij patiënten met een significante leverziekte. Er zijn gevallen van fulminante hepatitis mogelijk leidende tot een levensbedreigend hartfalen gemeld met azitromycine (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten vertoonden misschien een voorafbestaande leverziekte of namen misschien andere hepatotoxische geneesmiddelen in.

In geval van tekenen en symptomen van leverdisfunctie zoals een snel opkomende asthenie met geelzucht, donkere urine, neiging tot bloedingen of hepatische encefalopathie, moeten onmiddellijk leverfunctietests/-onderzoeken worden uitgevoerd. De toediening van azitromycine moet worden stopgezet bij optreden van leverproblemen.

Afwijkende leverfunctie, hepatitis, cholestatische geelzucht, hepatische necrose en leverfalen zijn gemeld, waarvan sommigen hebben geleid tot overlijden. Stop meteen met het gebruik van azitromycine als tekenen en symptomen van hepatitis optreden.

Pylorushypertrofie bij zuigelingen (IHPS)

Na gebruik van azitromycine bij neonaten (behandeling tot 42 dagen oud), werd pylorushypertrofie bij zuigelingen gemeld. Ouders en verzorgers dient verteld te worden dat ze contact op moeten nemen met de arts als braken of humeurigheid bij voeden optreedt.

Pseudomembraneuze colitis

Pseudomembraneuze colitis werd gemeld bij gebruik van macrolide antibiotica. Deze diagnose dient daarom overwogen te worden bij patiënten die diarree krijgen na de start met behandeling met azitromycine.

Moederkoorderivaten

Bij patiënten die moederkoornderivaten krijgen, kan ergotisme worden uitgelokt door gelijktijdige toediening van bepaalde macrolideantibiotica. Er zijn geen gegevens over de mogelijkheid van interactie tussen moederkoorn en azitromycine. Gezien echter de theoretische mogelijkheid van ergotisme mogen azitromycine en moederkoornderivaten niet tegelijk worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Superinfectie

Zoals met andere antibiotica wordt observatie op tekenen van superinfectie met niet-gevoelige organismen zoals fungi aanbevolen.

Kruisresistentie

Er bestaat kruisresistentie tussen azitromycine en andere macroliden (erythromycine, clarithromycine, roxithromycine), lincosamiden en streptogramine-B (MLSB-fenotype).

Gelijktijdig gebruik van verschillende geneesmiddelen uit dezelfde of gerelateerde groepen antibacteriële stoffen wordt afgeraden.

Met *Clostridoides difficile* samenhangende diarree

Met *Clostridoides difficile* samenhangende diarree (CDAD) is gemeld bij gebruik van vrijwel alle antibacteriële middelen waaronder azitromycine. De ernst ervan kan variëren van lichte diarree tot fatale colitis. Behandeling met antibacteriële middelen verstoort de normale colonflora, wat kan leiden tot overgroei van *C. difficile*.

C. difficile produceert toxines A en B, die bijdragen tot de ontwikkeling van CDAD.

Hypertoxineproducerende stammen van *C. difficile* verhogen de morbiditeit en de mortaliteit omdat die infecties resistent kunnen zijn tegen antimicrobiële behandeling en omdat een colectomie noodzakelijk kan zijn. Bij alle patiënten die zich aanmelden met diarree na gebruik van antibiotica, moet worden gedacht aan een CDAD. Een zorgvuldige medische anamnese is noodzakelijk omdat CDAD nog meer dan twee maanden na toediening van antibacteriële middelen kan optreden.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 10 ml/min) werd een stijging van de systemische blootstelling aan azitromycine met 33% waargenomen (zie rubriek 5.2).

Cardiovasculaire voorvallen

Een verlengde cardiale repolarisatie en een verlengd QT-interval met als gevolg daarvan een risico op ontwikkeling van hartritmestoornissen en torsade de pointes zijn waargenomen bij behandeling met macroliden met inbegrip van azitromycine (zie rubriek 4.8). Aangezien de volgende situaties het risico kunnen verhogen op ventriculaire ritmestoornissen (met inbegrip van torsade de pointes) die kunnen leiden tot hartstilstand, is daarom voorzichtigheid geboden bij gebruik van azitromycine bij patiënten met proaritmische aandoeningen (vooral vrouwen en oudere patiënten), zoals patiënten:

- met een aangeboren of gedocumenteerd verlengd QT-interval
- die een behandeling krijgen met andere werkzame stoffen die het QT-interval kunnen verlengen, zoals klasse IA-antiarritmica (kinidine en procaïnamide) en klasse III-antiarritmica (dofetilide, amiodaron en sotalol), hydroxychloroquine, cisapride en terfenadine (zie rubriek 4.5), antipsychotica zoals pimozide, antidepressiva zoals citalopram en fluorochinolonen zoals moxifloxacin en levofloxacin
- met elektrolytenstoornissen, vooral hypokaliëmie en hypomagnesiëmie
- met een klinisch relevante bradycardie, hartritmestoornissen of ernstige hartinsufficiëntie.

Epidemiologische onderzoeken naar het risico op ongewenste cardiovasculaire uitkomsten met macroliden hebben variabele resultaten opgeleverd. Enkele observationele onderzoeken hebben een zeldzaam kortetermijnrisico op aritmie, myocardinfarct en cardiovasculaire sterfte in verband met macroliden waaronder clarithromycine vastgesteld. Bij het voorschrijven van clarithromycine moet rekening worden gehouden met deze bevindingen en moet dit worden afgezet tegen de voordelen van behandeling.

Myasthenia gravis

Exacerbaties van de symptomen van myasthenia gravis en optreden van een myastheniasyndroom zijn gemeld bij patiënten die een behandeling met azitromycine kregen (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij de preventie of behandeling van *Mycobacterium avium* complex bij kinderen zijn niet vastgesteld.

Alvorens azitromycine voor te schrijven, moet het volgende overwogen worden:

Ernstige infecties

Azitromycine poeder voor orale suspensie is niet geschikt voor behandeling van ernstige infecties waarbij een hoge concentratie van het antibioticum snel in het bloed benodigd is.

Azitromycine is niet de eerste keus voor de empirische behandeling van infecties in gebieden waar de aanwezigheid van resistente isolaten 10% of meer bedraagt (zie rubriek 5.1).

In gebieden met een hoog voorkomen van erytromycine A-resistentie is het bijzonder belangrijk om de evolutie van het patroon inzake vatbaarheid voor azitromycine en andere antibiotica in overweging te nemen.

Wat andere macroliden betreft, werd in bepaalde Europese landen een hoge resistentiemate voor *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) gemeld voor azitromycine (zie rubriek 5.1). Dit moet in overweging genomen worden bij het behandelen van door *Streptococcus pneumoniae* veroorzaakte infecties.

Faryngitis/tonsillitis

Azitromycine is niet het voorkeursmiddel voor de behandeling van door *Streptococcus pyogenes* veroorzaakte faryngitis en tonsillitis. Hiervoor en voor de profylaxe van acute reumatische koorts vormt penicilline de voorkeursbehandeling.

Sinusitis

Azitromycine is vaak niet de voorkeursbehandeling voor sinusitis.

Acute otitis media

Azitromycine is vaak niet de voorkeursbehandeling voor acute otitis media.

Infecties van de huid en weke delen

De voornaamste oorzaak van infectie van weke delen, *Staphylococcus aureus*, is dikwijls resistent tegen azitromycine. Daarom worden vatbaarheidstests beschouwd als een voorafgaande voorwaarde voor behandeling van infecties van de weke delen met azitromycine.

Geïnfecteerde brandwonden

Azitromycine is niet geïndiceerd voor behandeling van geïnfecteerde brandwonden.

Seksueel overgedragen ziekte

In geval van seksueel overgedragen ziektes moet een gelijktijdige infectie met *T. pallidum* uitgesloten worden.

Neurologische of psychiatrische ziektes

Azitromycine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met neurologische of psychiatrische stoornissen.

Azitromycine bevat sucrose, natrium, aspartaam, benzylalcohol en sulfieten

Voorzichtigheid bij diabetespatiënten: 5 ml gereconstitueerde suspensie bevat 3,71 g sucrose.

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

Azithromycine Sandoz bevat 0,030 g aspartaam per 5 ml suspensie.

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

Azithromycine Sandoz bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

Azithromycine Sandoz bevat tot 410 nanogram benzylalcohol per 5 ml suspensie.

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd ‘gaspings’-syndroom) bij neonaten. Daarom mag het niet worden toegediend aan een pasgeboren baby (jonger dan 4 weken).

Vanwege het verhoogde risico op accumulatie mag het niet langer dan een week worden gebruikt bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar).

Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie of bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Azithromycine Sandoz bevat tot 85 nanogram sulfieten per 5 ml suspensie.

Dit kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoelighedsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasmen) veroorzaken.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antacida

In een farmacokinetische studie waarin de effecten van gelijktijdige toediening van antacida en azitromycine werden onderzocht, werd geen effect op de algemene biologische beschikbaarheid gezien hoewel de piekserumconcentraties ongeveer 24% lager waren. Patiënten die zowel azitromycine als antacida krijgen, mogen die geneesmiddelen niet tegelijkertijd innemen, maar met een interval van ongeveer 2 uur.

Cetirizine

Bij gezonde vrijwilligers resulteerde gelijktijdige toediening van azitromycine gedurende 5 dagen en cetirizine 20 mg in evenwichtstoestand niet in farmacokinetische interacties of significante veranderingen van het QT-interval.

Didanosine (didesoxy-inosine)

Gelijktijdige toediening van azitromycine 1.200 mg/dag en didanosine 400 mg/dag bij 6 hiv-positieve patiënten bleek geen effect te hebben op de farmacokinetiek van didanosine in evenwichtstoestand in vergelijking met de placebo.

Digoxine en colchicine (P-gp-substraten)

Concomiterende toediening van macrolideantibiotica waaronder azitromycine en P-glycoproteïnesubstraten zoals digoxine en colchicine resulteert in verhoogde serumspiegels van het P-glycoproteïnesubstraat. Als azitromycine en P-gp-substraten zoals digoxine concomiterend worden toegediend, moet daarom worden gedacht aan de mogelijkheid van verhoogde serumconcentraties van het substraat.

Moederkoornderivaten

Gezien de theoretische mogelijkheid van ergotisme wordt gelijktijdig gebruik van azitromycine en moederkoornderivaten niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Zidovudine

Eenmalige doses van 1.000 mg en herhaalde doses van 1.200 mg of 600 mg azitromycine hadden weinig effect op de plasmafarmacokinetiek of de urinaire excretie van zidovudine of zijn glucuronidemetafoliet. De toediening van azitromycine verhoogde echter de concentraties van gefosforyleerd zidovudine, de klinisch actieve metafoliet, in mononucleaire cellen in het perifere bloed. De klinische betekenis van die bevinding is niet duidelijk, maar zou voor de patiënten gunstig kunnen zijn.

Azitromycine gaat geen significante interactie aan met het hepatische cytochroom P450-systeem. Het zou niet de farmacokinetische medicamenteuze interacties vertonen die worden gezien met erytromycine en andere macroliden. Inductie van hepatisch cytochroom P450 of inactivering via cytochroom-metafolietcomplex treden niet op met azitromycine.

Er werden farmacokinetische studies uitgevoerd met azitromycine en de volgende geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een significant door cytochroom P450 gemedieerd metafolisme ondergaan.

Astemizol, alfentanil

Er zijn geen gegevens bekend over interacties met astemizol of alfentanil. Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig toedienen van deze geneesmiddelen met azitromycine, omwille van het gekende verhogende effect van deze geneesmiddelen bij gelijktijdig gebruik met het macrolid-antibioticum erytromycine.

Atorvastatine

Gelijktijdige toediening van atorvastatine (10 mg per dag) en azitromycine (500 mg per dag) veranderde de plasmaconcentraties van azitromycine niet (te oordelen naar een HMG-CoA-reductaseremmingstest). In de postmarketingbewaking zijn echter gevallen gerapporteerd van rabdomyolyse bij patiënten die azitromycine samen met statines kregen.

Carbamazepine

In een farmacokinetische interactiestudie bij gezonde vrijwilligers werd geen significant effect waargenomen op de plasmaconcentraties van carbamazepine of zijn actieve metafoliet bij patiënten die concomitant azitromycine kregen.

Cisapride

Cisapride wordt gemetafoliseerd in de lever door het enzym CYP 3A4. Omdat macroliden dit enzym remmen, kan gelijktijdige toediening van cisapride leiden tot het verhogen van de QT-intervalverlenging, ventriculaire ritmestoornissen en 'torsades de pointes'.

Cimetidine

In een farmacokinetische studie waarin de effecten van een eenmalige dosis cimetidine, toegediend 2 uur voor azitromycine, op de farmacokinetiek van azitromycine werden onderzocht, werd geen verandering van de farmacokinetiek van azitromycine gezien.

Orale anticoagulantia van het coumarinetype

In een farmacokinetische interactiestudie veranderde azitromycine het antistollingseffect van een eenmalige dosis van 15 mg warfarine bij gezonde vrijwilligers niet. Tijdens de postmarketingperiode zijn gevallen gemeld van gepotentieerde antistolling na gelijktijdige toediening van azitromycine en orale anticoagulantia van het coumarinetype. Hoewel geen oorzakelijk verband werd aangetoond, moet toch aandacht worden besteed aan de frequentie waarmee de protrombinetijd wordt gemeten als azitromycine wordt gebruikt bij patiënten die orale anticoagulantia van het coumarinetype krijgen.

Ciclosporine

In een farmacokinetische studie bij gezonde vrijwilligers die azitromycine per os 500 mg/dag kregen gedurende 3 dagen en vervolgens een eenmalige orale dosis ciclosporine van 10 mg/kg kregen, waren de resulterende C_{max} en de AUC_{0-5} van ciclosporine significant verhoogd. Daarom is voorzichtigheid

geboden voordat wordt overwogen die geneesmiddelen tegelijkertijd toe te dienen. Als gelijktijdige toediening van die geneesmiddelen noodzakelijk is, moeten de ciclosporinespiegels worden gevolgd en moet de dosering dienovereenkomstig worden aangepast.

Efavirenz

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

Fluconazol

Gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis van 1.200 mg azitromycine veranderde de farmacokinetiek van een enkele dosis van 800 mg fluconazol niet. De totale blootstelling en de halfwaardetijd van azitromycine veranderden niet bij gelijktijdige toediening van fluconazol, maar er werd wel een klinisch onbeduidende daling van de C_{max} (18%) van azitromycine waargenomen.

Indinavir

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 1.200 mg azitromycine had geen statistisch significant effect op de farmacokinetiek van indinavir toegediend in een dosering van 800 mg driemaal per dag gedurende 5 dagen.

Methylprednisolon

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

Midazolam

Bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte gelijktijdige toediening van azitromycine 500 mg/dag gedurende 3 dagen geen klinisch significante veranderingen van de farmacokinetiek en de farmacodynamiek van een enkele dosis van 15 mg midazolam.

Nelfinavir

Gelijktijdige toediening van azitromycine (1.200 mg) en nelfinavir in evenwichtstoestand (750 mg driemaal per dag) resulteerde in verhoogde concentraties van azitromycine. Er werden geen klinisch significante bijwerkingen waargenomen en een aanpassing van de dosering is niet vereist.

Rifabutine

Gelijktijdige toediening van azitromycine en rifabutine had geen invloed op de serumconcentraties van beide geneesmiddelen.

Neutropenie werd waargenomen bij patiënten die een concomitante behandeling kregen met azitromycine en rifabutine. Hoewel neutropenie in verband werd gebracht met het gebruik van rifabutine, werd geen oorzakelijk verband met combinatie met azitromycine aangetoond (zie rubriek 4.8).

Sildenafil

Bij normale, gezonde mannelijke vrijwilligers waren er geen aanwijzingen van een effect van azitromycine (500 mg per dag gedurende 3 dagen) op de AUC en de C_{max} van sildenafil of zijn belangrijkste circulerende metaboliet.

Terfenadine

In farmacokinetische studies werden geen aanwijzingen gemeld van een interactie tussen azitromycine en terfenadine. Er zijn zeldzame gevallen gemeld waarbij de mogelijkheid van een dergelijke interactie niet volledig kon worden uitgesloten; maar er waren geen specifieke aanwijzingen dat zich een dergelijke interactie had voorgedaan.

Theofylline

Er zijn geen aanwijzingen van een klinisch significante farmacokinetische interactie als azitromycine en theofylline tegelijk worden toegediend aan gezonde vrijwilligers.

Triazolam

Bij 14 gezonde vrijwilligers had gelijktijdige toediening van azitromycine 500 mg op dag 1 en 250 mg op dag 2 met triazolam 0,125 mg op dag 2 geen significant effect op een van de farmacokinetische variabelen van triazolam in vergelijking met triazolam en een placebo.

Trimethoprim/sulfametoxazol

Gelijktijdige toediening van trimethoprim/sulfametoxazol (160 mg/800 mg) gedurende 7 dagen met azitromycine 1.200 mg op dag 7 had geen significant effect op de piekconcentraties, de totale blootstelling of de urinaire excretie van trimethoprim of sulfametoxazol. De serumconcentraties van azitromycine waren vergelijkbaar met de concentraties die in andere studies werden gezien.

Hydroxychloroquine

Azitromycine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen met de mogelijkheid om hartritmestoornissen te induceren, bv. hydroxychloroquine.

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Azitromycine mag niet gelijktijdig toegediend worden met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.4).

Proteaseremmers

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over mogelijke interactie met proteaseremmers.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit bij proefdieren werd aangetoond dat azitromycine door de placenta gaat, maar er werden geen teratogene effecten waargenomen (zie rubriek 5.3). Er is een grote hoeveelheid gegevens uit observationele studies in verschillende landen over de blootstelling aan azitromycine tijdens de zwangerschap, vergeleken met geen gebruik van antibiotica of gebruik van een ander antibioticum tijdens dezelfde periode. Hoewel de meeste studies niet wijzen op een verband met schadelijke gevolgen voor de foetus, zoals belangrijke aangeboren misvormingen of cardiovasculaire misvormingen, is er beperkt epidemiologisch bewijs voor een verhoogd risico op een miskraam na blootstelling aan azitromycine in de vroege zwangerschap.

Azitromycine mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt indien dit klinisch noodzakelijk is en het voordeel van de behandeling naar verwachting zwaarder weegt dan eventuele kleine verhoogde risico's.

Borstvoeding

Azitromycine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege de lange halfwaardetijd is accumulatie in de melk mogelijk. Informatie uit gepubliceerde literatuur geeft aan dat, in geval van kortdurend gebruik, dit niet leidt tot klinisch relevante hoeveelheden in de melk. Er zijn geen ernstige bijwerkingen waargenomen door azitromycine bij kinderen die borstvoeding krijgen.

Bij het besluit om te stoppen met borstvoeding of stoppen/starten met de behandeling met azitromycine, dient men het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw af te wegen.

Vruchtbaarheid

In studies van de vruchtbaarheid bij ratten werd een lagere frequentie van zwangerschap genoteerd na toediening van azitromycine. De relevantie van die bevinding voor de mens is niet bekend.

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

Er zijn geen aanwijzingen dat azitromycine een effect heeft op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Bij het uitvoeren van deze functies moet rekening worden gehouden met het optreden van de bijwerking duizeligheid, verminderd gezichtsvermogen en wazig zien (rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande tabel somt de bijwerkingen op die werden waargenomen in de klinische studies en de postmarketingbewaking, volgens de systeem-/orgaanklasse en de frequentie.

De frequentie categorie wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan azitromycine op grond van klinische studies en postmarketingbewaking.

	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$ tot < $1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot < $1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot < $1/1.000$)	Frequentie niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Candidiasis Vaginale infectie Longontsteking Fungusinfectie Bacteriële infectie Faryngitis Gastro-enteritis Ademhalings-aandoening Rinitis Orale candidiasis		Pseudomembranige colitis (zie rubriek 4.4)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Leukopenie Neutropenie Eosinofilie		Trombocytopenie Hemolytische anemie
Immuunsysteem-aandoeningen			Angio-oedeem Overgevoeligheid		Ernstig (deels fataal) anafylactische reactie bijv. anafylactische shock (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Anorexie		
Psychische stoornissen			Nervositeit Slapeloosheid	Agitatie Prikkelbaarheid	Agressie Angst Delirium Hallucinatie
Zenuwstelsel-aandoeningen		Duizeligheid Hoofdpijn Slaperigheid Dysgeusie Paresthesie	Hypo-esthesie		Syncope Convulsie Psychomotorische hyperactiviteit Anosmie Ageusie Parosmie Myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen		Verminderd gezichtsvermogen			Wazig zien
Evenwichtsorganen ooraandoeningen		Doofheid	Ooraandoening Vertigo Gehoorbeperving inclusief doofheid		

	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)	Frequentie niet bekend
			en/of tinnitus		
Hartaandoeningen			Palpataties		'Torsades de pointes' (zie rubriek 4.4) Aritmie (zie rubriek 4.4) inclusief ventriculaire tachycardie Electrocardiogram Verlengd QT (zie rubriek 4.4)
Bloedvat-aandoeningen			Opvliegers		Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspneu Bloedneus		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree Pijn in de onderbuik Misselijkheid Winderigheid	Braken Dyspepsie	Obstipatie Gastritis Dysfagie Opgezette buik Droge mond Eructatie Mondverzwering Speekselhypersecretie		Pancreatitis Tongverkleuring Verkleuring van de tanden
Lever- en galaandoeningen			Afwijkende leverfunctie Hepatitis	Geelzucht cholestatisch	Leverinsufficiëntie (wat zelden resulteerde in overlijden) (zie rubriek 4.4) Hepatitis fulminans Hepatische necrose
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag Pruritus	Urticarie Dermatitis Droge huid Hyperhidrose Stevens-Johnson-syndroom Fotosensitiviteitsreactie	Acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP) DRESS syndroom (geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen)	Toxische epidermale necrolyse Erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie	Osteoarthritis Myalgie Rugpijn Nekpijn		
Nier- en urineweg-aandoeningen			Dysurie Nierpijn		Acuut nierfalen Nefritis interstitieel
Voortplantingsstelsel - en borst-aandoeningen			Metrorragie, testiculaire aandoening		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid	Oedeem Asthenie Malaise Opgezwollen gezicht Pijn op de borst Pyrexie Pijn Perifeer oedeem		
Onderzoeken		Lymfocytelling verminderd Eosinofiel telling verhoogd	Asparaat Aminotransferasegehalte verhoogd Verhoogd alanine-		

	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)	Frequentie niet bekend
		Verminderd bloed-bicarbonaat-gehalte verhoogd Basofielgehalte verhoogd Monocytgehalte verhoogd Neutrofiel-gehalte	aminotransferase-gehalte Verhoogd bilirubinegehalte in het bloed Verhoogd ureum in het bloed Verhoogd creatinine in het bloed Abnormaal kaliumgehalte in het bloed Verhoogd Alkalinefosfatase-gehalte in het bloed verhoogd Chloridegehalte verhoogd Glucosegehalte verhoogd Bloedplaatjesgehalte verhoogd Hematocrietgehalte verminderd Bicarbonaatgehalte verhoogd Abnormaal zoutgehalte		
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties			Post-procedurele complicatie		

Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan profylaxe en behandeling van Mycobacterium-aviumcomplex op grond van de ervaring in klinische studies en de postmarketingbewaking. Die bijwerkingen verschillen qua aard of frequentie van de bijwerkingen die gerapporteerd zijn met de galenische vormen met onmiddellijke of verlengde afgifte:

	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, < 1/100)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Duizeligheid Hoofdpijn Paresthesie Dysgeusie	Hypesthesie
Oogaandoeningen		Zichtbeperking	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Doofheid	Gehoorbeperving Tinnitus
Hartaandoeningen			Palpaties
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Diarree Buikpijn Misselijkheid Winderigheid Ongemak in de maagstreek Losse stoelgang		
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag Pruritus	Stevens-Johnson-syndroom Lichtgevoelige reactie
Skeletspierstelsel- en		Artralgie	

bindweefselaandoeningen			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid	Asthenie Malaise

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Bijwerkingen die werden waargenomen bij inname van hogere dan de aanbevolen doseringen, waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die worden gezien met normale doseringen.

Symptomen

De typische symptomen van een overdosering met macrolide antibiotica zijn onder andere gehoorverlies, ernstige misselijkheid, braken en diarree.

Behandeling

In geval van een overdosis zijn zo nodig de toediening van medicinaal geactiveerde kool en algemene symptomatische behandeling en ondersteunende maatregelen geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Algemene eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, macroliden; azitromycine, ATC-code: J01FA10

Werkingsmechanisme

Azitromycine is een azalide, een subklasse van de macrolideantibiotica. Door binding aan de 50S-subunit van de ribosomen verhindert azitromycine de translocatie van peptideketens van de ene kant van het ribosoom naar de andere. Daardoor wordt de RNA-afhankelijke eiwitsynthese in gevoelige micro-organismen geblokkeerd.

Cardiale elektrofysiologie

De verlenging van het QTc-interval werd onderzocht in het kader van een gerandomiseerd, placebogecontroleerd parallelonderzoek bij 116 gezonde proefpersonen die chloroquine (1000 mg), alleen of in combinatie met azitromycine (eenmaal daags 500 mg, 1000 mg en 1500 mg) kregen. Gelijktijdige toediening van azitromycine leidde tot een dosis- en concentratie-afhankelijke verhoging van het QTc-interval. Vergeleken met alleen chloroquine waren de maximale gemiddelde stijgingen (95% bovenste betrouwbaarheidsgrens) van de QTcF, 5 (10) ms, 7 (12) ms en 9 (14) ms met de gelijktijdige toediening van respectievelijk 500 mg, 1000 mg en 1500 mg azitromycine.

PK/PD verband

Voor azitromycine is de AUC (oppervlakte onder de curve) / MIC (minimum inhibitorische concentratie) de belangrijkste PK/PD parameter die het best in verband staat met de doeltreffendheid van azitromycine.

Resistentiemechanisme

De twee vaakst optredende resistentiemechanismen tegen macroliden, waaronder azitromycine, zijn doelwitmodificatie (het vaakst door methylering van 23S rRNA) en actieve efflux. Het optreden van deze resistentiemechanismen varieert per soort en binnen een soort varieert de frequentie van de resistentie per geografische locatie.

De belangrijkste ribosomale modificatie die bepalend is voor de verminderde binding van macroliden is post-transcriptionele (N₆)-dimethylatie van adenine bij nucleotide A2058 (*E. coli* nummeringssysteem) van het 23S rRNA door methylasen gecodeerd door *erm* (erythromycine ribosoom methylase) genen. Ribosomale modificaties bepalen vaak de kruisresistentie (MLSB fenotype) tegen andere klassen antibiotica waarvan de ribosomale bindingsplaatsen die van de macroliden overlappen: de lincosamiden (waaronder clindamycine) en de streptograminen B (waaronder bijvoorbeeld de quinupristinecomponent van quinupristine/dalfopristine). Verschillende *erm* genen zijn aanwezig in verschillende bacteriesoorten, met name streptokokken en stafylokokken. De gevoeligheid voor macroliden kan ook worden beïnvloed door minder vaak optredende mutationele veranderingen in de nucleotiden A2058 en A2059 en in een aantal andere loci van 23S rRNA, of in de grote subeenheid ribosomale eiwitten L4 en L22.

Effluxpompen treden op in een aantal soorten, waaronder gramnegatieven, zoals *Haemophilus influenzae* (waarbij deze intrinsiek hogere MIC's kunnen bepalen) en stafylokokken. In streptokokken en enterokokken wordt een effluxpomp die 14- en 15-ledige macroliden herkent (waaronder respectievelijk erythromycine en azitromycine) gecodeerd door *mef* (A) genen.

Breekpunten

Breekpunten voor gevoeligheidstesten

MIC (minimum inhibitory concentration) interpretatiecriteria voor gevoeligheidstesten zijn vastgesteld door het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) voor Azithromycine Sandoz en staan hier vermeld:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in de tijd voor geselecteerde species variëren. Plaatselijke informatie over de resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig dient het advies van een expert te worden gevraagd als de plaatselijke prevalentie van resistentie van die aard is dat het nut van het middel ten minste bij sommige infecties twijfelachtig is.

Pathogenen voor dewelke resistentie een probleem kan zijn: prevalentie van resistentie is gelijk aan of groter dan 10% in ten minste één land in de Europese Unie.

Gevoeligheidstabel

Vaak gevoelige species
Aërobe gramnegatieve micro-organismen <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> *
Andere <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Species waarbij verworven resistentie een probleem zou kunnen zijn
Aërobe grampositieve micro-organismen <i>Staphylococcus aureus</i> *

<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Andere micro-organismen <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Inherent resistente organismen
Aerobe grampositieve micro-organismen <i>Staphylococcus aureus</i> – methicillineresistente en erythromycineresistente stammen <i>Streptococcus pneumoniae</i> – penicillineresistente stammen Aerobe gramnegatieve micro-organismen <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp. Anaerobe gramnegatieve micro-organismen <i>Bacteroides fragilis</i> groep

* Klinische doeltreffendheid is aangetoond bij infecties door gevoelige kiemen in goedgekeurde klinische indicaties.

Antibacterieel spectrum:

Azitromycine vertoont kruisresistentie met erythromycineresistente Grampositieve isolaten. Zoals hierboven besproken, bepaalt een aantal ribosomale modificaties de kruisresistentie met andere klassen antibiotica waarvan de ribosomale bindingsplaatsen die van de macroliden overlappen: de lincosamiden (waaronder clindamycine) en de streptograminen B (waaronder bijvoorbeeld de quinupristinecomponent van quinupristine/dalfopristine). Een daling van de macrolidegevoeligheid in de loop van de tijd is met name opgemerkt bij *Streptococcus pneumoniae* en *Staphylococcus aureus* en is ook waargenomen bij viridans streptokokken en bij *Streptococcus agalactiae*.

Gevoeligheid Mycobacterium avium complex:

De gevoeligheidsmethodes en diagnostische procedures die op dit moment *in vitro* beschikbaar zijn om de MRC te bepalen van *Mycobacterium avium complex* (MAC) organismen zijn niet algemeen aanvaard en gevalideerd.

Breekpunten om aan te tonen dat klinisch geïsoleerde stammen van *M. avium* of *M. intracellulare* gevoelig zijn voor azitromycine zijn nog niet vastgesteld.

Gegevens uit klinisch onderzoek:

Patiënten die in een placebogecontroleerd onderzoek azitromycine kregen, hadden een één-jaar cumulatieve incidentie van gedissemineerde MAC aandoening van 8,24% in vergelijking met 20,22% bij patiënten die placebo kregen.

Bij een groep patiënten met een CD4-telling <10/mm³ is combinatietherapie met een ander geschikt geneesmiddel te overwegen, daar de voordelen van de combinatie opwegen tegen potentiële nadelen.

In een vergelijkende studie werd een lager risico op ontwikkeling van MAC-bacteriaemie bij patiënten behandeld met azitromycine gezien dan bij patiënten behandeld met rifabutine. Patiënten die met een combinatie van azitromycine en rifabutine werden behandeld hadden één derde minder kans op de ontwikkeling van een MAC-bacteriaemie dan de patiënten die met één van deze geneesmiddelen werden behandeld.

De één-jaar-cumulatieve incidentie van gedissemineerde MAC aandoening was 7,62% met azitromycine, 15,25% met rifabutine en 2,75% met een combinatietherapie van azitromycine en rifabutine. Discontinuatie bij patiënten die de combinatietherapie ontvingen was echter wel groter door een slechtere tolerantie.

Bij studies naar de profylaxe tegen MAC infecties was door de behandeling met azitromycine het voorkomen van andere bacteriële infecties ook verminderd.

In klinisch onderzoek waarin de twee doseringen bij *Streptococcus faryngitis* bij kinderen (een enkele dosis van 10 mg/kg of 20 mg/kg gedurende 3 dagen) werden vergeleken, bleek de werkzaamheid vergelijkbaar, maar de bacteriële eradicatie was hoger bij de 20 mg/kg/dag dosis.

Pediatrische patiënten

Na de beoordeling van onderzoeken uitgevoerd bij kinderen, wordt het gebruik van azitromycine niet aanbevolen voor de behandeling van malaria, noch als monotherapie noch gecombineerd met chloroquine of op artemisinin gebaseerde geneesmiddelen, omdat de non-inferioriteit ten opzichte van antimalariamiddelen aanbevolen bij de behandeling van ongecompliceerde malaria niet werd vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

Azitromycine dringt in het hele lichaam door. Na orale toediening wordt azitromycine over het hele lichaam verspreid. Farmacokinetische studies hebben duidelijk hogere azitromycinespiegels in de weefsels aangetoond dan in het plasma (tot 50-maal de hoogste gemeten plasmaconcentratie). Dat wijst erop dat de stof in grote hoeveelheden aan de weefsels bindt. De gemiddelde maximaal waargenomen serumspiegel (C_{max}) na een enkele dosis van 500 mg bedraagt ongeveer 0,4 mg/ml, 2-3 uur na de toediening. Bij de aanbevolen dosering treedt geen accumulatie op in het serum. Accumulatie treedt op in de weefsels waar de spiegels veel hoger zijn dan in het serum. Drie dagen na toediening van 500 mg als een enkele dosis of in verdeelde doses worden concentraties van 1,3-4,8 mg/g, 0,6-2,3 mg/g, 2,0-2,8 mg/g en 0-0,3 mg/ml gevonden in respectievelijk long, prostaat, tonsil en serum.

Gemiddelde piekconcentraties gemeten in perifere leukocyten, waar de MAC infectie actief is, waren 140 µg/ml. De concentratie bleef boven 32 µg/ml gedurende ongeveer 60 uur na een enkele orale toediening van 1200 mg.

Deze concentraties zijn hoger dan de mrc_{90} van de meest voorkomende pathogenen.

De eiwitbinding van azitromycine in het serum is variabel en verschilt naargelang de serumconcentratie van 52% bij 0,05 mg/l tot 18% bij 0,5 mg/l. Het distributievolume in evenwichtstoestand is 31,1 l/kg.

Eliminatie

De terminale plasma eliminatiehalfwaardetijd volgt nauw de weefsel depletie halfwaardetijd van 2 tot 4 dagen.

Ongeveer 12% van een intraveneus toegediende dosis van azitromycine wordt over een periode van 3 dagen in onveranderde vorm uitgescheiden in de urine. In humane gal werden hoge concentraties van onveranderd azitromycine gevonden. In de gal werden ook tien metabolieten gedetecteerd (gevormd door N- en O-demethylering, hydroxylering van de desosamine- en aglyconringen en splijten van het cladinoseconjugaat). Een vergelijking van vloeistofchromatografie en microbiologische evaluatiemethoden toont aan dat de metabolieten microbiologisch inactief zijn. In diermodellen werden hoge concentraties van azitromycine gevonden in fagocyten. Ook is aangetoond dat tijdens actieve fagocytose hogere concentraties van azitromycine worden vrijgegeven dan tijdens inactieve fagocytose. In diermodellen is aangetoond dat dit proces bijdraagt tot de accumulatie van azitromycine in infectieus weefsel.

Farmacokinetiek in speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Na een enkele orale dosis van 1 g azitromycine stegen de gemiddelde C_{max} en de AUC_{0-120} met respectievelijk 5,1% en 4,2% bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid 10-80 ml/min) in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie

(GFR > 80 ml/min). Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie stegen de gemiddelde C_{max} en AUC_{0-120} met respectievelijk 61% en 35% in vergelijking met de normale waarden.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zijn er geen aanwijzingen van een sterke verandering van de serum farmacokinetiek van azitromycine in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. Bij deze patiënten blijkt de urinaire recuperatie van azitromycine te stijgen, mogelijk ter compensatie voor een verminderde leverklaring.

Ouderen

De farmacokinetiek van azitromycine bij bejaarde mannen was vergelijkbaar met die bij jonge volwassenen; maar bij bejaarde vrouwen trad geen significante accumulatie op, hoewel hogere piekconcentraties (stijging met 30-50%) werden waargenomen.

Zuigelingen, peuters, kinderen en adolescenten

De farmacokinetiek is onderzocht bij kinderen van 4 maanden tot 15 jaar na inname van capsules, korrels of suspensie. Bij toediening van 10 mg/kg op dag 1 gevolgd door 5 mg/kg op dag 2-5 is de verkregen C_{max} iets lager dan bij volwassenen: 224 µg/l bij kinderen van 0,6-5 jaar en na 3 dagen behandeling en 383 µg/l bij kinderen van 6-15 jaar. De $t_{1/2}$ van 36 uur bij de oudere kinderen lag binnen de bij volwassenen verwachte waarden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In experimenteel onderzoek bij dieren waarin dosissen werden gegeven tot 40-maal de klinische therapeutische dosissen, veroorzaakte azitromycine een reversibele fosfolipidosis, maar in de regel bleek dat geen echte toxicologische gevolgen te hebben. De relevantie van die bevinding voor mensen die azitromycine krijgen zoals aanbevolen, is niet bekend.

Elektrofysiologisch onderzoek heeft aangetoond dat azitromycine het QT-interval verlengt.

Mutageen potentieel

Er waren geen aanwijzingen van een potentieel van genetische en chromosomale mutaties in *in-vivo* en *in-vitro* testmodellen.

Reproductietoxiciteit

In embryotoxiciteitsstudies bij muizen en ratten werden geen teratogene effecten waargenomen. Bij ratten leidde toediening van azitromycine in een dosering van 100 en 200 mg/kg lichaamsgewicht/dag tot een lichte vertraging van de foetale verbening en in een gewichtstoename van de moederdieren. In peri-/postnatale studies bij ratten werden een lichte vertraging van de lichamelijke ontwikkeling en een tragere ontwikkeling van de reflexen waargenomen na behandeling met azitromycine 50 mg/kg/dag en meer.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Xanthaangom (E 415)
Hydroxypropylcellulose
Watervrij trinatriumfosfaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E 551)
Aspartaam (E 951)
Bananensmaak (bevat sulfieten)
Vanillecrèmesmaak (bevat benzylalcohol)

Kersensmaak (bevat sulfieten)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend flesje met droog poeder: 3 jaar.

Gereconstitueerde suspensie: 10 dagen.

Stabiliteit van de gereconstitueerde suspensie: bewaren beneden 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopend flesje: bewaren beneden 30°C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-flessen met een PP/PE-sluiting met terughoudende ring.
PE/PP-doseerspuit (10 ml), gegradeerd om de 0,25 ml.

Verpakkingen met poeder equivalent aan 600 mg azitromycine. Inhoud van het flesje na reconstitutie: 15 ml.

Verpakkingen met poeder equivalent aan 900 mg azitromycine. Inhoud van het flesje na reconstitutie: 22,5 ml.

Verpakkingen met poeder equivalent aan 1500 mg azitromycine. Inhoud van het flesje na reconstitutie: 37,5 ml.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de suspensie:

Schud het droge poeder los. Voeg de hoeveelheid gezuiverd water toe aan het poeder, zoals hieronder beschreven.

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

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

Voor 37,5 ml (1500 mg) gereconstrueerde suspensie: voeg 18,5 ml water toe.

Schud goed tot er een witte tot gebroken witte homogene suspensie wordt verkregen. Voor toediening dient het spuit tussentstuk op de nek van de fles te worden geplaatst en dient de dop te worden geopend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40

B-1800 Vilvoorde

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

BE311017

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 januari 2008

Datum van laatste verlenging: 9 juli 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2024

Goedkeuring: 12/2024