

1.3.1.1 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azitromycine Apotex 250 mg, filmomhulde tabletten
Azitromycine Apotex 500 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Azitromycine Apotex 250 mg, filmomhulde tabletten:

Elke tablet bevat azitromycinedihydraat overeenkomend met 250 mg azitromycine.
Hulpstof: Lactosemonohydraat. Elke tablet bevat 4,08 mg lactosemonohydraat.

Azitromycine Apotex 500 mg, filmomhulde tabletten:

Elke tablet bevat azitromycinedihydraat overeenkomend met 500 mg azitromycine.
Hulpstof: Lactosemonohydraat. Elke tablet bevat 8,16 mg lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Azitromycine Apotex 250 mg, filmomhulde tabletten:

Witte, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten met de inscriptie "APO" op één zijde en de inscriptie "AZ250" op de andere zijde.

Azitromycine Apotex 500 mg, filmomhulde tabletten:

Witte, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten met de inscriptie "APO" op één zijde en de inscriptie "AZ500" op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Azitromycine Apotex is geïndiceerd bij de volgende bacteriële infecties veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor azitromycine (zie rubrieken 4.4 en 5.1):

- infecties van de lagere luchtwegen: acute bronchitis en lichte tot matig ernstige pneumonie verkregen buiten het ziekenhuis;
- infecties van de hogere luchtwegen: sinusitis en faryngitis/tonsillitis;
- acute otitis media;
- lichte tot matig ernstige infecties van huid en weke delen, zoals folliculitis, cellulitis en erysipelas;
- ongecompliceerde *Chlamydia trachomatis* urethritis en cervicitis.

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antimicrobiële middelen.

Azitromycine is niet het middel van eerste keuze voor de empirische behandeling van infecties in gebieden waar de prevalentie van resistente isolaten 10% of meer is (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Azitromycine Apotex dient in één enkele dagelijkse dosis te worden ingenomen. De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. De duur van de behandeling bij verschillende infectieziekten staat hieronder vermeld.

Kinderen en adolescenten met een lichaamsgewicht boven 45 kg, volwassenen en ouderen:
De totale dosering van azitromycine is 1500 mg verdeeld over drie dagen (500 mg eenmaal daags). Als alternatief kan de dosering worden verdeeld over vijf dagen (500 mg als één enkele dosis op de eerste dag en daarna 250 mg eenmaal daags).

Bij ongecompliceerde *Chlamydia trachomatis* urethritis en cervicitis is de dosering 1000 mg in één enkele orale dosis.

Kinderen en adolescenten met een lichaamsgewicht beneden 45 kg:
Tabletten zijn voor deze patiënten niet geïndiceerd. Er kunnen andere farmaceutische vormen van azitromycine worden gebruikt, zoals suspensies.

Ouderen:
Voor ouderen is geen dosisaanpassing vereist.

Patiënten met nierinsufficiëntie:
Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (GFR 10-80 ml/min) (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie:
Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met een lichte tot matig verstoorde leverfunctie (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van azitromycine is gecontraïndiceerd bij patiënten met overgevoeligheid voor azitromycine, voor één van de verwante macrolide antibiotica of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Allergische reacties:
In zeldzame gevallen heeft azitromycine ernstige allergische reacties veroorzaakt (zelden met fatale afloop), zoals angioneurotisch oedeem en anafylaxie. Een aantal van deze reacties heeft recidiverende symptomen veroorzaakt die langere observatie en behandeling vereisten.

Nierinsufficiëntie:
Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (GFR 10-80 ml/min). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 10 ml/min) aangezien de systemische blootstelling verhoogd kan zijn (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie:
Aangezien azitromycine in de lever wordt gemetaboliseerd en in de gal wordt uitgescheiden, dient dit geneesmiddel niet te worden gegeven aan patiënten met een ernstige leveraandoening. Er is geen onderzoek uitgevoerd met betrekking tot de behandeling van dergelijke patiënten met Azitromycine Apotex filmomhulde tabletten. Als toediening essentieel wordt geacht, dient de leverfunctie te worden gecontroleerd.
Wanneer ernstige leverinsufficiëntie optreedt, dient de behandeling met azitromycine te worden stopgezet.

Ergotalkaloïden en Azitromycine Apotex:
Gebleken is dat gelijktijdig gebruik van ergotalkaloïden en macrolide antibiotica de ontwikkeling van ergotisme versnelt. De interacties tussen ergotalkaloïden en azitromycine zijn niet onderzocht. Omdat ontwikkeling van ergotisme echter mogelijk is, dienen azitromycine en ergotalkaloïdederivaten niet tegelijk te worden toegediend (zie rubriek 4.5).

QT-verlenging:

Bij behandeling met andere macroliden zijn verlenging van cardiale repolarisatie en het QT-interval waargenomen. Een vergelijkbaar effect met azitromycine kan niet volledig worden uitgesloten bij patiënten met een verhoogd risico op cardiale effecten. Derhalve:

- dient Azitromycine Apotex niet te worden gebruikt bij patiënten met congenitale of gedocumenteerde verworven QT-verlenging;
- dient Azitromycine Apotex niet gelijktijdig te worden gebruikt met andere werkzame bestanddelen die het QT-interval verlengen, zoals antiarrhythmica uit groep IA en III, cisapride en terfenadine;
- dient Azitromycine Apotex niet te worden gebruikt bij patiënten met een elektrolytverstoring, met name in gevallen van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie;
- dient Azitromycine Apotex niet te worden gebruikt bij patiënten met klinisch relevante bradycardie, hartaritmie of ernstige hartinsufficiëntie.

Faryngitis/tonsillitis:

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

Acute otitis media:

Vaak is azitromycine niet het middel van eerste keuze voor de behandeling van acute otitis media.

Sinusitis:

Vaak is azitromycine niet het middel van eerste keuze voor de behandeling van sinusitis.

Azitromycine is niet geïndiceerd voor de behandeling van geïnfecteerde brandwonden.

In het geval van seksueel overdraagbare aandoeningen dient gelijktijdige infectie met *T. pallidum* te worden uitgesloten.

Pneumokokkeninfecties:

Zoals ook bij andere macroliden, is in sommige Europese landen hoge resistentie van *Streptococcus pneumoniae* (> 30%) tegen azitromycine gemeld (zie rubriek 5.1). Hiermee dient rekening gehouden te worden bij de behandeling van infecties veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae*.

In verband met kruisresistentie tussen macroliden is het van bijzonder belang om in gebieden met een hoge incidentie van resistentie tegen erytromycine rekening te houden met de evolutie van het patroon van gevoeligheid voor azitromycine en andere antibiotica (zie rubriek 5.1).

Superinfecties:

Er dient te worden gelet op mogelijke symptomen van superinfecties veroorzaakt door niet-gevoelige verwekkers zoals schimmels. Een superinfectie kan onderbreking van de azitromycine-behandeling en het treffen van adequate maatregelen vereisen.

Neurologische of psychiatrische aandoeningen:

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

Pseudomembraneuze colitis:

Er is melding gemaakt van pseudomembraneuze colitis na gebruik van macrolide antibiotica. Deze diagnose dient derhalve te worden overwogen bij patiënten die diarree krijgen na aanvang van de behandeling met azitromycine. Indien pseudomembraneuze colitis wordt veroorzaakt door azitromycine dan dienen antiperistaltica te worden gecontraïndiceerd.

Langdurig gebruik:

Er is geen ervaring betreffende de veiligheid en werkzaamheid bij langdurig gebruik van azitromycine bij de genoemde indicaties. In het geval van snel recidiverende infecties dient behandeling met een ander antibioticum te worden overwogen.

Azitromycine Apotex filmomhulde tabletten zijn niet geschikt voor de behandeling van ernstige infecties waarbij snel een hoge concentratie antibioticum in het bloed nodig is.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antacida:

Bij onderzoek naar het effect van tegelijk toegediend antacidum op de farmacokinetiek van azitromycine werd geen algemene verandering waargenomen in de biologische beschikbaarheid, hoewel de in het plasma gemeten piekconcentraties van azitromycine met 30% daalden. Azitromycine dient ten minste 1 uur vóór of 2 uur ná het antacidum te worden ingenomen.

Ergotamine:

Het gecombineerde gebruik van ergotamine en azitromycine kan in theorie ergotisme veroorzaken. Als gevolg hiervan wordt gecombineerd gebruik niet aangeraden (zie ook rubriek 4.4).

Coumarine-achtige orale anticoagulantia:

Er is melding gemaakt van een verhoogde bloedingsneiging in verband met gelijktijdig gebruik van azitromycine en warfarine of coumarine-achtige orale anticoagulantia. Er dient te worden gelet op de frequentie van het meten van de protrombinetijd.

Digoxine:

Bij sommige patiënten is gemeld dat bepaalde macrolide antibiotica het metabolisme van digoxine in de darm hebben verminderd. Derhalve dient in het geval van patiënten die azitromycine en digoxine ontvangen rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van een stijging van de digoxineconcentraties.

Zidovudine:

Enkelvoudige doseringen van 1000 mg azitromycine en meervoudige doseringen van 600 mg of 1200 mg azitromycine hadden slechts een gering effect op de farmacokinetiek van zidovudine of zijn glucuronide metaboliet in het plasma of na excretie in de urine. Toediening van azitromycine verhoogde echter de concentraties van gefosforyleerd zidovudine, de klinisch werkzame metaboliet, in mononucleaire cellen in de perifere circulatie. De klinische significantie van deze bevinding is onduidelijk, maar het kan ten goede komen aan patiënten.

Didanosine:

Dagelijkse doseringen van 1200 mg azitromycine tegelijk toegediend met didanosine bij 6 vrijwilligers leken geen effect te hebben op de farmacokinetiek van didanosine, in vergelijking met placebo.

Rifabutine:

Gelijktijdige toediening van azitromycine en rifabutine had geen effect op de serumconcentratie van beide geneesmiddelen. Neutropenie is gezien bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met azitromycine en rifabutine kregen. Ondanks het feit dat neutropenie in verband is gebracht met het gebruik van rifabutine, is een causaal verband met de combinatie met azitromycine niet vastgesteld.

Theofylline:

Azitromycine had geen invloed op de farmacokinetiek van theofylline bij gezonde vrijwilligers die tegelijk azitromycine en theofylline ontvingen. Bij patiënten die azitromycine gebruiken kan de theofyllinespiegel verhoogd zijn.

CYP3A4 substraten:

Hoewel azitromycine het enzym CYP3A4 niet lijkt te remmen, is voorzichtigheid toch geboden wanneer dit geneesmiddel wordt gecombineerd met kinidine, ciclosporine, cisapride, astemizol, terfenadine, ergotalkaloïden, pimozide of andere geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A4.

Ciclosporine:

Aangezien geen farmacokinetisch en klinisch onderzoek naar de mogelijke gecombineerde effecten van azitromycine en ciclosporine is uitgevoerd, dient de therapeutische situatie zorgvuldig te worden overwogen voordat deze werkzame bestanddelen tegelijk worden toegediend. Als combinatiebehandeling gerechtvaardigd is, dienen de ciclosporinespiegels zorgvuldig te worden gecontroleerd en dient de ciclosporinedosering overeenkomstig te worden aangepast.

Terfenadine:

Bij farmacokinetisch onderzoek is geen melding gemaakt van interacties tussen azitromycine en terfenadine.

Er zijn zeldzame gevallen gemeld waarin de mogelijkheid van een dergelijke interactie niet volledig kon worden uitgesloten; er waren echter geen specifieke aanwijzingen dat een dergelijke interactie had plaatsgevonden. Azitromycine dient met voorzichtigheid te worden toegediend in combinatie met terfenadine.

Cisapride:

Cisapride wordt in de lever gemetaboliseerd door het enzym CYP3A4. Omdat macroliden dit enzym remmen, kan gelijktijdige toediening van cisapride toename van QT-intervalverlenging, ventriculaire aritmieën en Torsade de Pointes veroorzaken.

Astemizol, Triazolam, Midazolam, Alfentanil:

Er zijn geen gegevens over interacties met astemizol, triazolam, midazolam of alfentanil beschikbaar. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van deze middelen met azitromycine gezien de beschreven versterking van de werking ervan indien het macrolide antibioticum erytromycine gelijktijdig wordt gebruikt.

Indinavir:

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 1200 mg azitromycine had geen statistisch significant effect op de farmacokinetiek van indinavir, toegediend als 800 mg driemaal per dag gedurende 5 dagen.

Nelfinavir:

Gelijktijdig gebruik van 1200 mg azitromycine en steady-state nelfinavir (750 mg driemaal per dag) resulteerde in een gemiddelde vermindering van de AUC van nelfinavir met 16%, en een toename van de AUC en C_{max} van azitromycine met respectievelijk 113% en 136%.

Er is geen aanpassing van de dosis nodig, maar patiënten dienen gecontroleerd te worden op het optreden van bekende bijwerkingen van azitromycine.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Reproductiestudies bij dieren laten zien dat azitromycine de placenta passeert. Er zijn geen teratogene effecten waargenomen in reproductiestudies bij ratten (zie rubriek 5.3). De veiligheid van azitromycine met betrekking tot het gebruik van deze actieve stof gedurende de zwangerschap is niet bevestigd. Daarom dient azitromycine alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien strikt noodzakelijk en wanneer er geen adequate alternatieven beschikbaar zijn.

Borstvoeding:

Azitromycine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Omdat niet bekend is of azitromycine nadelige effecten heeft op de zuigeling die borstvoeding krijgt, dient het geven van borstvoeding te worden gestaakt tijdens de behandeling met azitromycine. Bij de zuigeling die borstvoeding krijgt kan onder andere diarree, schimmelinfectie van het slijmvlies en sensibilisatie optreden.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bij het uitvoeren van deze activiteiten dient echter rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van bijwerkingen zoals duizeligheid en convulsies.

4.8 Bijwerkingen

Ongeveer 13% van de patiënten in klinische onderzoeken maakte melding van bijwerkingen, meestal van maagdarmsstelselaandoeningen.

Bijwerkingen die vaker dan in geïsoleerde gevallen zijn gerapporteerd zijn hieronder vermeld, gerangschikt op systeem/orgaanklasse en op frequentie. Frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

| | |
|-------------|---|
| Zeer vaak | ($\geq 1/10$) |
| Vaak | ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) |
| Soms | ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) |
| Zelden | ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) |
| Zeer zelden | ($< 1/10.000$) |
| Niet bekend | (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |

Hartaandoeningen:

Zelden: palpitations, aritmie (waaronder ventriculaire tachycardie). Er bestaat een potentieel risico op QT-verlenging en Torsade de Pointes, met name bij patiënten die daar gevoelig voor zijn (zie rubriek 4.4).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden: trombocytopenie, hemolytische anemie, voorbijgaande lichte dalingen van het aantal neutrofielen zijn gerapporteerd in klinische proeven, waarbij geen causaal verband met azitromycine is bevestigd.

Zenuwstelselaandoeningen:

Soms: duizeligheid/vertigo, slaperigheid, hoofdpijn, convulsies, verstoringen van reuk en/of smaak.

Zelden: paresthesie, syncope, insomnia, hyperactiviteit.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Zelden: van macrolide antibiotica is gemeld dat deze gehoorbeschadiging hebben veroorzaakt. Bij sommige patiënten die azitromycine ontvingen is melding gemaakt van gehoorbeperking, doofheid en oorsuizen. Veel van deze gevallen hebben betrekking op experimentele studies waarbij azitromycine in hoge doses gedurende lange periodes werd gebruikt. Volgens de beschikbare follow-uprapporten bleek het merendeel van deze problemen reversibel te zijn.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak: misselijkheid, braken, diarree, maagdarmklachten.

Soms: waterige ontlasting, flatulentie, gestoorde spijsvertering.

Zelden: obstipatie, verkleuring van de tong, pancreatitis, verkleuring van de tanden, pseudomembraneuze colitis.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Zelden: interstitiële nefritis, acuut nierfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: allergische reacties waaronder pruritus en huiduitslag.

Zelden: allergische reacties waaronder angioneurotisch oedeem, urticaria en fotosensitiviteit; ernstige huidreacties waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Soms: artralgie.

Voedings- en stofwisselingstoornissen:

Soms: anorexia.

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Soms: vaginitis.

Zelden: candidiasis.

Bloedvataandoeningen:

Zelden: hypotensie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zelden: asthenie, vermoeidheid, malaise.

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: abnormale leverfunctiewaarden, hepatitis, cholestatische geelzucht, zeldzame gevallen van hepatische necrose en leverfalen, hetgeen in zeldzame gevallen tot de dood heeft geleid.

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: anafylaxie, inclusief oedeem (zelden fataal).

Psychische stoornissen:

Zelden: agressie, agitatie, angst, nervositeit, depersonalisatie. Bij oudere patiënten kan delirium optreden.

4.9 Overdosering

De bijwerkingen die optraden bij hoger dan aanbevolen doseringen waren gelijk aan bekende bijwerkingen bij normale dosering. Kenmerkende symptomen van overdosering met macrolide antibiotica zijn onder andere reversibel gehoorverlies, ernstige misselijkheid, braken en diarree. In geval van overdosering zijn toediening van geactiveerde kool en algemene symptomatische behandeling en maatregelen om de vitale functies te ondersteunen geïndiceerd, indien noodzakelijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, macroliden.

ATC-code: J01FA10

Azitromycine is een macrolide antibioticum behorend tot de azalidegroep. Het molecuul wordt gevormd door toevoeging van een stikstofatoom aan de lactonring van erytromycine A.

Werkingsmechanisme:

Het werkingsmechanisme van azitromycine is gebaseerd op de onderdrukking van bacteriële proteïnesynthese door binding aan de 50S subunit, waardoor de translocatie van peptiden wordt geïnhibeerd.

PK/PD-relatie:

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

Resistentiemechanisme:

Over het algemeen is gemeld dat de resistentie van verschillende bacteriesoorten tegen macroliden berust op drie mechanismen die verband houden met wijziging van de doellocatie, modificatie van het antibioticum of gewijzigd antibioticumtransport (efflux). De efflux wordt bij streptokokken verzorgd door de *mef*-genen en resulteert in een resistentie die beperkt is tot macroliden (M-fenotype). Doelmodificatie wordt geregeld door *erm*-gecodeerde methylasen.

Er bestaat een complete kruisresistentie tussen erytromycine, azitromycine, andere macroliden en lincosamiden voor *Streptococcus pneumoniae*, bèta-hemolytische streptokokken van groep A, *Enterococcus* spp. en *Staphylococcus aureus*, waaronder methicillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). Penicillinegevoelige *Streptococcus pneumoniae* zullen eerder gevoelig zijn voor azitromycine dan penicillineresistente stammen van *Streptococcus pneumoniae*. Methicillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) zal minder snel gevoelig zijn voor azitromycine dan methicillinegevoelige *Staphylococcus aureus* (MSSA).

De inductie van significante resistentie bij zowel *in vitro* als *in vivo* modellen is < 1 verdunningsverhoging in MIC's voor *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* en Enterobacteriaceae na negen subletale passages van het werkzaam bestanddeel en drie verdunningstoenames voor *Staphylococcus aureus*, en ontwikkeling van *in vitro* resistentie door mutatie is zeldzaam.

Breekpunten:

Gevoeligheidsbreekpunten van azitromycine voor typisch bacteriële pathogenen zijn:

EUCAST:

- *Staphylococcus* spp: gevoelig ≤ 1 mg/l; resistent > 2 mg/l
- *Haemophilus* spp.: gevoelig ≤ 0,12 mg/l; resistent > 4 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* and Streptococcus A, B, C, G: gevoelig ≤ 0,25 mg/l; resistent ≥ 0,5 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*: ≤ 0,5 mg/l; resistent > 0,5 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: ≤ 0,25 mg/l; resistent > 0,5 mg/l

Er zijn momenteel geen aanbevolen EUCAST-breekpunten voor de atypische pathogenen waartegen azitromycine heeft bewezen klinisch significante activiteit te hebben, zoals *Chlamydia* spp., *Mycobacterium avium* complex, *Mycoplasma* spp., *Borrelia* spp. en *Helicobacter pylori*.

De prevalentie van resistentie kan zowel geografisch als in de tijd verschillen voor bepaalde soorten, en plaatselijke informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Deze informatie geeft slechts globale aanwijzingen over de waarschijnlijkheid dat een bepaald micro-organisme gevoelig is voor azitromycine.

Tabel: Antibacterieel spectrum van azitromycine

| |
|--|
| Gewoonlijk gevoelige soorten. |
| |
| Aeroob Gramnegatief |
| <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> |
| Andere micro-organismen |
| <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o |
| |

| |
|---|
| Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn. |
| Aeroob Grampositief |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillinegevoelig) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> (erytromycine-intermediair) |
| Overige |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> |

| |
|--|
| Inherent resistente organismen |
| Aeroob Grampositief |
| <i>Staphylococci MRSA, MRSE</i> |
| Aeroob Gramnegatief |
| <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Anaeroob |
| <i>Bacteroides fragilis</i> groep |

° Er zijn geen bijgewerkte gegevens op het moment van publicatie. Gevoeligheid wordt verondersteld op basis van primaire literatuur, standaardwerken en behandelingsrichtlijnen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

De biologische beschikbaarheid van azitromycine na orale toediening bedraagt ongeveer 37%. Maximale plasmaspiegels worden bereikt na 2-3 uur. De gemiddelde waargenomen maximale concentratie (C_{max}) na een eenmalige dosis van 500 mg is ongeveer 0,4 µg/l.

Distributie:

Na orale toediening wordt azitromycine over het gehele lichaam verdeeld.

Farmacokinetische onderzoeken hebben aanzienlijk hogere azitromycineconcentraties in de weefsels laten zien dan in het plasma (tot 50 maal de maximum waargenomen concentratie in plasma). Dit wijst erop dat de actieve stof in hoge mate in de weefsels gebonden wordt (steady-state distributievolume van ongeveer 31 l/kg).

Bij de aanbevolen dosering treedt geen accumulatie op in het serum/plasma. Accumulatie treedt op in de weefsels waar de spiegels veel hoger zijn dan in serum/plasma. Concentraties in doelweefsels zoals longen, tonsil en prostaat zijn hoger dan de MIC₉₀ voor de meest voor de hand liggende pathogenen na een eenmalige dosis van 500 mg.

In experimenteel *in vitro* en *in vivo* onderzoek accumuleert azitromycine in fagocyten; vrijzetting wordt bevorderd door actieve fagocytose. In dieronderzoek leek dit proces bij te dragen aan de accumulatie van azitromycine in het weefsel. De eiwitbinding van azitromycine in plasma is variabel en varieert, afhankelijk van de serumconcentratie, van 52% bij 0,05 µg/ml tot 18% bij 0,5 µg/ml.

Metabolisme en excretie:

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd volgt de weefseldepletiehalfwaardetijd van 2 tot 4 dagen.

Ongeveer 12% van een intraveneus toegediende dosis wordt in ongewijzigde vorm uitgescheiden met de urine gedurende een periode van 3 dagen; het grootste deel tijdens de eerste 24 uur. Concentraties tot 237 µg/ml azitromycine zijn aangetroffen in gal bij de mens, 2 dagen na een 5

daagse behandelingskuur. Er zijn 10 metabolieten geïdentificeerd (gevormd door N- en O-demethylering, door hydroxylering van de desosamine en aglyconringen, en door splitsing van het cladinose conjugaat). Onderzoeken suggereren dat de metabolieten geen rol spelen bij de microbiologische activiteit van azitromycine.

Farmacokinetiek bij bijzondere populaties:

Nierinsufficiëntie:

Na een enkele orale dosis azitromycine van 1 g namen de gemiddelde C_{max} en AUC_{0-120} toe met respectievelijk 5,1% en 4,2% bij proefpersonen met lichte tot matige nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid (=GFR) 10-80 ml/min) vergeleken met een normale nierfunctie (GFR > 80 ml/min). Bij proefpersonen met ernstige nierfunctiestoornis namen de gemiddelde C_{max} en AUC_{0-120} toe met respectievelijk 61% en 35% in vergelijking met normaal.

Leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis bestaan geen aanwijzingen voor een duidelijke verandering in de serumfarmacokinetiek van azitromycine in vergelijking met een normale leverfunctie. Bij deze patiënten lijkt de uitscheiding van azitromycine in de urine toe te nemen, wellicht om de verminderde leverklaring te compenseren.

Ouderen:

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

Bij oudere vrijwilligers (> 65 jaar) werden steeds hogere (29%) AUC-waarden gezien na een 5-daagse kuur dan bij jongere vrijwilligers (< 45 jaar). Deze verschillen worden echter niet als klinisch relevant beschouwd; er wordt daarom geen dosisaanpassing aanbevolen.

Baby's, peuters, kinderen en adolescenten:

De farmacokinetiek is onderzocht bij kinderen van 4 maanden tot 15 jaar oud die capsules, granulaat of suspensie namen. Bij 10 mg/kg op dag 1 gevolgd door 5 mg/kg op dag 2-5 is de bereikte C_{max} iets lager dan bij volwassenen, met 224 µg/l bij kinderen van 0,6-5 jaar oud en na 3 dagen van doseren en 383 µg/l bij kinderen van 6-15 jaar. De eliminatiehalfwaardetijd van 36 uur bij de oudere kinderen was binnen het verwachte bereik voor volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij dierstudies waarbij gebruik gemaakt werd van blootstellingen die 40 keer zo hoog waren als die werden bereikt bij de klinisch therapeutische doseringen, bleek azitromycine reversibele fosfolipidose te hebben veroorzaakt, maar doorgaans waren er geen geassocieerde toxicologische consequenties. De relevantie van deze bevinding voor mensen die azitromycine overeenkomstig de aanbevelingen ontvangen is onbekend.

Uit elektrofysiologische onderzoeken is gebleken dat azitromycine het QT-interval verlengt.

Carcinogeen potentieel:

Er zijn geen langetermijnstudies met dieren uitgevoerd om het carcinogene potentieel te onderzoeken.

Mutageen potentieel:

In vivo en *in vitro* testmodellen hebben geen aanwijzingen opgeleverd voor mogelijke genetische en chromosomale mutaties.

Reproductietoxiciteit:

Bij embryotoxiciteitsstudies met ratten werden geen teratogene effecten waargenomen na orale toediening van azitromycine. Bij ratten leidden azitromycinedoseringen van 100 en 200 mg/kg lichaamsgewicht per dag tot een lichte vertraging van de foetale ossificatie en gewichtstoename van de moeder. Bij peri- en postnatale studies met ratten werden lichte vertragingen waargenomen na behandeling met 50 mg/kg/dag azitromycine en hoger.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Hydroxypropylcellulose (E463)
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat (E572)

Tabletomhulling:

Hypromellose (E464)
Lactosemonohydraat
Titaandioxide (E171)
Triacetine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte, opaak, PVC/aluminium folie blisterverpakkingen: 2, 3, 4, 6, 30 tabletten.
Witte, ronde HDPE-flessen met een blauwe PP Lift N Peel sluitingsdop: 2, 3, 4, 6, 30 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden

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

Azitromycine Apotex 250 mg, filmomhulde tabletten: RVG 101499
Azitromycine Apotex 500 mg, filmomhulde tabletten: RVG 101500

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

Datum van inschrijving: 10 juli 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 6.3; 29 juli 2010.