

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azitromycine Mylan 250 mg, filmomhulde tabletten
Azitromycine Mylan 500 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIVE SAMENSTELLING

Azitromycine Mylan 250 mg:
Één filmomhulde tablet bevat 250 mg azitromycine (als azitromycinemonohydraat).
Azitromycine Mylan 500 mg:
Één filmomhulde tablet bevat 500 mg azitromycine (als azitromycinemonohydraat).

Hulpstoffen:

Azitromycine Mylan 250 mg: bevat per filmomhulde tablet 0,18 mg sojalecithine.
Azitromycine Mylan 500 mg: bevat per filmomhulde tablet 0,36 mg sojalecithine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Azitromycine Mylan 250 mg: wit tot gebroken wit, langwerpig, zonder tekening op de zijden.
Azitromycine Mylan 500 mg: wit tot gebroken wit, langwerpig, diepe breukgleuf in een zijde en deelstreep in de andere zijde.

Uitsluitend voor Azitromycine Mylan 500 mg: de tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Azitromycine is geïndiceerd voor de behandeling van bacteriële infecties die veroorzaakt worden door voor azitromycine gevoelige micro-organismen (zie rubriek 4.4 en 5.1):

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

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

Azitromycine is niet de eerste keus wanneer een empirische behandeling van infecties gestart wordt in gebieden waar de prevalentie van resistente isolaten 10% of meer is (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Azitromycine dient in één enkele dagelijkse dosis te worden toegediend. De tabletten kunnen met of zonder voedsel ingenomen worden. De duur van de behandeling bij de verschillende infecties wordt hier beneden aangegeven.

Volwassenen, ouderen, kinderen en adolescenten die meer dan 45 kg wegen

De totale dosering van azitromycine is 1500 mg verdeeld over drie dagen (500 mg eenmaal daags). Als alternatief kan de dosering worden verdeeld over 5 dagen (500 mg als een 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 gift.

De behandeling van sinusitis is geïndiceerd voor volwassenen en adolescenten ouder dan 16 jaar.

Kinderen en adolescenten met een lichaamsgewicht beneden 45 kg

De tabletten zijn niet geïndiceerd voor deze patiënten. Andere farmaceutische vormen van azitromycine zijn beschikbaar, zoals suspensies.

Ouderen

Voor ouderen is geen dosisaanpassing vereist.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (GFR 10-80 ml/min) is aanpassing van de dosering niet noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Aanpassing van de dosis is niet nodig bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A of B) (zie rubriek 4.4).

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor azitromycine, voor één van de verwante macrolide antibiotica, sojaolie of één van de hulpstoffen.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Allergische reacties

Er zijn enkele gevallen gemeld waarin azitromycine ernstige allergische reacties (zelden fataal), zoals angio-oedeem en anafylaxie, heeft veroorzaakt.

Een aantal van deze reacties heeft recidiverende symptomen veroorzaakt die langere observatie en behandeling vereisten.

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

Aangezien de lever de belangrijkste eliminatieroute is voor azitromycine, is voorzichtigheid geboden bij het gebruik door patiënten met een significante leverziekte. Gevallen van fulminante hepatitis mogelijk leidend tot levensbedreigende leverfalen zijn beschreven bij het gebruik van azitromycine (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten kunnen reeds bestaande leveraandoeningen hebben of kunnen andere hepatotoxische geneesmiddelen gebruiken.

Leverfunctietesten/onderzoeken moeten worden uitgevoerd bij gevallen waar symptomen van leverdisfunctie voorkomen, zoals snelle ontwikkeling van asthenie samen met geelzucht, donkere urine, meer bloeden of hepatische encephalopathie. Wanneer ernstige leverinsufficiëntie optreedt, dient de behandeling met azitromycine te worden stopgezet.

Ergotalkaloïden en azitromycine

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.

QT-verlenging

Verlengde cardiale repolarisatie en verlengd QT-interval zijn gemeld tijdens de behandeling met andere macroliden. Een dergelijk effect kan voor azitromycine niet volledig uitgesloten worden bij patiënten die reeds een risico hebben op cardiale effecten.

Daarom:

- mag azitromycine niet gebruikt worden bij patiënten met congenitale of gedocumenteerde verworven QT-prolongatie
- mag azitromycine niet gelijktijdig gebruikt worden met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals antiaritmica van klasse IA en III, cisapride en terfenadine (zie rubriek 4.5)
- mag azitromycine niet gebruikt worden bij patiënten met een verstoorde elektrolytenbalans, in het bijzonder in het geval van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie
- mag azitromycine niet gebruikt worden bij patiënten met klinisch relevante bradycardie, hartritmestoornissen of ernstig hartfalen.

Voordat azitromycine voorgeschreven wordt, moet rekening gehouden worden met het volgende:

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

Net als bij andere macroliden, zijn hoge resistentiepercentages van *Streptococcus pneumoniae* (>30%) voor azitromycine gemeld in sommige Europese landen (zie rubriek 5.1). Hiermee moet rekening gehouden worden wanneer infecties behandeld worden die veroorzaakt worden door *Streptococcus pneumoniae*.

De hoofdveroorzaker van infecties van weke delen, *Staphylococcus aureus*, is vaak resistent voor azitromycine. Gevoeligheidsbepalingen worden dan ook beschouwd als voorwaarde voor de behandeling met azitromycine van infecties van de weke delen.

Faryngitis/tonsillitis

Azitromycine is niet de eerste keus bij de behandeling van faryngitis en tonsillitis die veroorzaakt worden door *Streptococcus pyogenes*. Hiervoor en voor de profylaxe van acute reumatoïde koorts is penicilline de eerste keus van behandeling.

Sinusitis

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

Acute otitis media

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

Geïnfecteerde brandwonden

Azitromycine is niet geïndiceerd voor de behandeling van geïnfecteerde brandwonden.

Seksueel overdraagbare aandoeningen.

Wanneer sprake is van seksueel overdraagbare aandoeningen moet een gelijktijdige infectie met *T. pallidum* uitgesloten worden.

Superinfecties

Er dient te worden gelet op mogelijke symptomen van superinfecties veroorzaakt door niet-gevoelige verwekkers zoals schimmels. Wanneer sprake is van een superinfectie kan het nodig zijn de behandeling met azitromycine te onderbreken en andere adequate maatregelen te starten.

Neurologische en psychiatrische aandoeningen

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

Pseudomembraneuze colitis

Pseudomembraneuze colitis is gemeld na gebruik van macrolide antibiotica. Deze diagnose dient derhalve overwogen te worden bij patiënten die diarree krijgen na de aanvang van de behandeling met azitromycine. Mocht pseudomembraneuze colitis geïnduceerd zijn door azitromycine, dan zijn antiperistaltische middelen gecontra-indiceerd.

Langdurig gebruik

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antacida

In een farmacokinetisch onderzoek naar het effect van gelijktijdige toediening van antacida en azitromycine werd geen effect op de totale biologische beschikbaarheid gezien, hoewel de in het plasma gemeten piekconcentraties van azitromycine met 30% daalden. Azitromycine dient minstens 1 uur voor of 2 uur na antacida ingenomen te worden.

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).

Cumarineachtige orale anticoagulantia

Er zijn meldingen gedaan van versterkte antistolling bij gelijktijdig gebruik van azitromycine en warfarine of cumarineachtige 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. Bij patiënten die gelijktijdig met azitromycine en digoxine worden behandeld, dient daarom 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. Echter, na toediening van azitromycine namen de concentraties van gefosforyleerd zidovudine, de klinisch actieve metaboliet, toe in mononucleaire cellen in de perifere circulatie. De klinische significantie van deze bevinding is onduidelijk, maar het zou gunstig kunnen zijn voor de patiënten.

Didanosine

Dagelijkse doseringen van 1200 mg azitromycine die gelijktijdig werden toegediend met didanosine bij 6 hiv-positieve vrijwilligers leken geen effect te hebben op de farmacokinetiek van didanosine in vergelijking met het 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 gebracht is met het gebruik van rifabutine, kon een causaal verband met de combinatie met azitromycine niet worden vastgesteld.

Theofylline

Azitromycine had geen invloed op de farmacokinetiek van theofylline bij gezonde vrijwilligers die tegelijk azitromycine en theofylline ontvingen. Theofyllinespiegels kunnen verhoogd zijn bij patiënten die ook azitromycine gebruiken.

CYP3A4-substraten

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

Indinavir

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 1200 mg azitromycine had geen statistisch significant effect op de farmacokinetiek van indinavir bij een toediening als 3 maal daags 800 mg gedurende 5 dagen.

Nelfinavir

Gelijktijdige toediening van 1200 mg azitromycine en steady state nelfinavir (750 mg, 3 maal daags) resulteerde in een gemiddelde afname van 16% van de AUC van nelfinavir en een stijging van de AUC en C_{max} voor azitromycine met respectievelijk 113% en 136%. Er is geen dosisaanpassing nodig, maar patiënten moeten gecontroleerd worden op bekende bijwerkingen van azitromycine.

Ciclosporine

Aangezien er geen farmacokinetische en klinische studies uitgevoerd zijn om de mogelijke gecombineerde effecten van azitromycine en ciclosporine te onderzoeken, dient de therapeutische situatie nauwkeurig beoordeeld te worden, voordat deze werkzame bestanddelen gelijktijdig toegediend worden. Wanneer de combinatietherapie als gerechtvaardigd wordt beschouwd, dienen de ciclosporinespiegels nauwlettend gecontroleerd te worden en de dosering eventueel aangepast te worden.

Terfenadine

In farmacokinetische studies zijn geen meldingen gedaan van interacties tussen azitromycine en terfenadine. Er zijn zeldzame gevallen gemeld waarbij de mogelijkheid van een dergelijke interactie niet volledig uitgesloten kon worden; echter er is geen specifiek bewijs dat een dergelijke interactie opgetreden is.

Azitromycine dient met de nodige voorzichtigheid te worden gegeven in combinatie met terfenadine.

Cisapride

Cisapride wordt in de lever door het enzym CYP3A4 gemetaboliseerd. Aangezien macrolide antibiotica dit enzym remmen, kan gelijktijdige toediening van cisapride toename van een verlenging van het QT-interval, ventriculaire aritmieën en Torsade de Pointes veroorzaken.

Astemizol, triazolam, midazolam, alfentanil

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

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Azitromycine mag niet gelijktijdig gebruikt worden met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van azitromycine tijdens de zwangerschap bij de mens. Uit dierstudies blijkt dat azitromycine de placenta passeert. Er zijn geen teratogene effecten waargenomen in reproductiestudies bij de rat (zie rubriek 5.3 voor meer informatie). De veiligheid van azitromycine is niet bevestigd met betrekking tot het gebruik van deze active stof gedurende de zwangerschap. Derhalve dient azitromycine tijdens de zwangerschap slechts gebruikt te worden in levensbedreigende situaties.

Borstvoeding

Azitromycine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Omdat niet bekend is of azitromycine bijwerkingen kan veroorzaken bij het kind dat borstvoeding krijgt, moet de borstvoeding gestopt worden tijdens de behandeling met azitromycine. Naast andere bijwerkingen zijn diarree, schimmelinfecties van de slijmvliezen, als ook sensibilisatie van het kind mogelijk. Het wordt aanbevolen de borstvoeding gedurende de behandeling tot 2 dagen na het stoppen van de behandeling weg te gooien. De borstvoeding kan daarna weer hervat worden.

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

Er zijn geen gegevens bekend over de invloed van azitromycine op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te gebruiken. Bij het verrichten van deze functies dient rekening gehouden te worden met het optreden van de bijwerking duizeligheid en convulsies.

4.8 Bijwerkingen

Ongeveer 13% van de patiënten die met klinische studies mee hebben gedaan, meldde bijwerkingen, meestal van maagdarmsstelselaandoeningen.

<i>Systeem/ orgaanklasse</i>	<i>Vaak ≥1/100, <1/10</i>	<i>Soms ≥1/1000, ≤1/100</i>	<i>Zelden ≥1/10000, ≤1/1000</i>	<i>Niet bekend</i>
<i>Bloed- en Lymfestelsel- aandoeningen</i>			trombocytopenie, hemolytische anemie, voorbijgaande	

<i>Systeem/ orgaanklasse</i>	<i>Vaak ≥1/100, <1/10</i>	<i>Soms ≥1/1000, ≤1/100</i>	<i>Zelden ≥1/10000, ≤1/1000</i>	<i>Niet bekend</i>
			episodes van milde neutropenie zijn soms waargenomen in klinisch onderzoeken. Hiervoor kon geen causaal verband met het gebruik van azitromycine worden vastgesteld.	
<i>Psychische stoornissen</i>			agressie, rusteloosheid, angst, zenuwachtigheid, depersonalisatie, bij oudere patiënten kan delirium optreden.	
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>		duizeligheid/vertigo, somnolentie, convulsies, hoofdpijn, verandering van reuk en/of smaak	paresthesie, syncope en asthenie, slaperigheid, hyperactiviteit	
<i>Oog-aandoeningen</i>				Veranderde visus
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>			Gehoorgeschaadiging is gemeld bij macrolide antibiotica. Er zijn meldingen van verminderd gehoor, gehoorverlies, doofheid en tinnitus bij patiënten die azitromycine gebruikt hebben. Veel van deze voorvallen hangen samen met langdurig gebruik van hoge doses azitromycine tijdens klinisch onderzoek. In die	

<i>Systeem/ orgaanklasse</i>	<i>Vaak ≥1/100, <1/10</i>	<i>Soms ≥1/1000, ≤1/100</i>	<i>Zelden ≥1/10000, ≤1/1000</i>	<i>Niet bekend</i>
			gevallen waar follow-up gegevens beschikbaar waren, bleek de meerderheid van deze bijwerkingen reversibel te zijn.	
<i>Hart- aandoeningen</i>			palpataties, aritmie (waaronder ventriculaire tachycardie). Er bestaat een potentieel risico voor QT-verlenging en torsade de pointes speciaal bij mensen die daar gevoelig voor zijn.	pijn op de borst, oedeem (gerelateerd aan thoracale aandoeningen)
<i>Bloedvat- aandoeningen</i>			hypotensie	
<i>Maagdarm- stelsel- aandoeningen</i>	misselijkheid/braken, diarree, maag-darmklachten (pijn/krampen)	dunne ontlasting, flatulentie, anorexie, gestoorde spijsvertering	obstipatie, verkleuring van de tong, pancreatitis, verkleuring van het gebit, pseudo-membraneuze colitis	dyspepsie, gastritis
<i>Lever- en gal- aandoeningen</i>			abnormale leverfunctietesten, hepatitis, cholestatiche geelzucht hepatische necrose en leverfalen, hetgeen zelden tot de dood heeft geleid.	

<i>Systeem/ orgaanklasse</i>	<i>Vaak ≥1/100, <1/10</i>	<i>Soms ≥1/1000, ≤1/100</i>	<i>Zelden ≥1/10000, ≤1/1000</i>	<i>Niet bekend</i>
<i>Huid- en onderhuid- aandoeningen</i>		allergische reacties waaronder huiduitslag en pruritus	allergische reacties waaronder angioneurotisch oedeem, urticaria, fotosensitiviteit. Ernstige huidreacties waaronder erythema multiforme, stevens-johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse	maculopapulaire huiduitslag
<i>Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen</i>		artralgie		
<i>Nier- en urine- en oefeningen</i>			interstitiële nefritis, acuut nierfalen	
<i>Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen</i>		vaginitis		
<i>Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen</i>			anafylaxie, inclusief oedeem (zelden fataal) vermoeidheid malaise candidiasis	pijn

In zeer zeldzame gevallen kan sojaolie allergische reacties veroorzaken.

4.9 Overdosering

De bijwerkingen die optraden bij hoger dan aanbevolen doseringen waren gelijk aan bekende bijwerkingen bij normale dosering.

Symptomen

Kenmerkende symptomen van overdosering met macrolide antibiotica zijn onder andere: reversibel gehoorverlies, ernstige misselijkheid, braken en diarree.

Behandeling

In geval van een 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 groep: Antibacteriële middelen; macroliden
ATC-Code: J01FA10

Azitromycine is een macrolide antibioticum behorend tot de azalidegroep.

Azitromycine wordt gevormd door de additie van een stikstofatoom aan de lactonring van erytromycine A. De chemische naam van azitromycine is 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homo-erytromycine A. Het molecuulgewicht is 749,0.

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 gehinderd.

(Kruis)resistentie

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 volledige kruisresistentie tussen erytromycine, azitromycine, andere macroliden en lincosamiden voor *Streptococcus pneumoniae*, bètahemolytische streptokokken van groep A, *Enterococcus* spp. en *Staphylococcus aureus*, waaronder meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Penicillinegevoelige *Streptococcus pneumoniae* zullen eerder gevoelig zijn voor azitromycine dan penicillineresistente stammen van *Streptococcus pneumoniae*. Meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) zal minder snel gevoelig zijn voor azitromycine dan meticillinegevoelige *Staphylococcus aureus* (MSSA).

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

Breekpunten:

Gevoeligheidsbreekpunten van azitromycine voor typisch bacteriële pathogenen zijn:

EUCAST (2008):

- *Staphylococcus* spp.: gevoelig ≤ 1 mg/l; resistent > 2 mg/l
- *Haemophilus* spp.: gevoelig $\leq 0,12$ mg/l; resistent > 4 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*: $\leq 0,5$ mg/l; resistent > 5 mg/l
- *Streptococcus* spp., waaronder groepen A, B, C, G en *Streptococcus pneumoniae*: gevoelig $\leq 0,25$ mg/l; resistent $\geq 0,5$ mg/l

De prevalentie van verworven 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. Indien nodig moet advies ingewonnen worden bij experts wanneer de lokale prevalentie van resistentie dusdanig is dat het gebruik van het middel in elk geval voor sommige typen infecties twijfelachtig is.

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

Tabel 1: Het antibacteriële spectrum van azitromycine

Klasse	
<u>Gewoonlijk gevoelige soorten</u>	
Grampositieve aeroben	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Erytromycinegevoelig Penicillinegevoelig	
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erytromycinegevoelig	
Gramnegatieve aeroben	
<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Escherichia coli</i> -ETEC	
<i>Escherichia coli</i> -EAEC	
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus ducreyi</i>	
<i>Legionella</i> spp.	
<i>Moraxella catarrhalis</i> Erytromycinegevoelig Matig erytromycinegevoelig	
<i>Pasteurella multocida</i>	
Anaeroben	
<i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Fusobacterium necrophorum</i>	
<i>Prevotella</i> spp.	
<i>Porphyromonas</i> spp.	
<i>Propionibacterium</i> spp.	
Andere micro-organismen	
<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Listeria</i> spp.	
<i>Mycobacterium avium</i> complex	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan geven	
Grampositieve aeroben	
<i>Staphylococcus aureus</i> Meticillinegevoelig	
Coagulase neg. stafylokokken Meticillinegevoelig ⁺	

<i>Streptococcus pneumoniae</i> Matig penicillinegevoelig Penicillineresistent Matig erytromycinegevoelig	
<i>Streptococcus pyogenes</i> Matig erytromycinegevoelig	
<i>Streptococci viridans groep</i> Matig penicillinegevoelig	
Gramnegatieve aeroben	
<i>Moraxella catarrhalis</i> Erytromycineresistent	
Anaërobe <i>Peptostreptococcus</i> spp.	
<u>Inherent resistente organismen</u>	
Grampositieve aëroben	
<i>Corynebacterium</i> spp.	
<i>Enterococcus</i> spp.	
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Erytromycineresistent Penicilline- & erytromycineresistent	
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erytromycineresistent	
<i>Streptococci viridans groep</i> Penicillineresistent Erytromycineresistent	
Gramnegatieve aeroben	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Anaeroben	
<i>Bacteroides fragilis</i> groep	

⁺ Resistentie is meer dan 50%

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

Oraal gegeven azitromycine wordt over het gehele lichaam verdeeld. Farmacokinetische studies hebben duidelijk hogere azitromycinespiegels in de weefsels dan in het plasma uitgewezen (tot 50 maal de maximum waargenomen concentratie in plasma). Dit wijst erop dat de actieve stof in aanzienlijke mate in de weefsels gebonden wordt (steady-state distributievolume is 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 MRC_{90} van de meest voorkomende 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 12% bij 0,5 µg azitromycine/ml serum.

Metabolisme en excretie

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

Ongeveer 12% van een intraveneus toegediende dosis azitromycine wordt over een periode van 3 dagen onveranderd met de urine uitgescheiden; het grootste deel in 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 gedetecteerd (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 (GFR < 10 ml/min) 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. Er zijn geen gegevens over het gebruik van azitromycine in geval van ernstigere leverfunctiestoornissen.

Ouderen:

De farmacokinetiek van azitromycine bij oudere mannen was vergelijkbaar met die bij jonge volwassenen; bij oudere vrouwen trad echter 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 kregen toegediend. 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 na 3 dagen van toediening 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

Kern:

Microkristallijne cellulose (E460)
Voorverstijfseld zetmeel (maïszetmeel)
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)
Natriumlaurylsulfaat
Magnesiumstearaat (E470b)

Omhuiling:

Polyvinylalcohol (gedeeltelijk gehydrolyseerd)
Titaniumdioxide (E171)
Talk (E553b)
Sojalecithine
Xanthaangom (E415)

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

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking

Verpakkingsgroottes:

Azitromycine Mylan 250 mg: 4, 6, 12, 24, 50, 100 stuks.

Azitromycine Mylan 500 mg: 2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 en 100 stuks.

Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 instructies voor gebruik en verwerking

Geen speciale aanwijzingen.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Mylan B.V.
Dieselweg 25
3752 LB Bunschoten

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

Azitromycine 250 mg, filmomhulde tabletten: RVG 29676

Azitromycine 500 mg, filmomhulde tabletten: RVG 29677

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

26 september 2005

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 13 juli 2010

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 28 juni 2011