

Gerenvooider versie

AZITROMYCINE 200=5
poeder voor orale suspensie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 01 augustus 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azitromycine 200=5, poeder voor orale suspensie 200 mg / 5 ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 5 ml gereconstitueerde orale suspensie bevat 200 mg azitromycine als dihydraat.

Elke ml gereconstitueerde orale suspensie bevat 40 mg azitromycine als dihydraat.

Hulpstoffen:

Elke 5 ml gereconstitueerde orale suspensie bevat 3,78 g sucrose.

Elke ml gereconstitueerde orale suspensie bevat 0,756 g sucrose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie

Wit tot geelachtig-wit poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

Men dient rekening te houden met officiële aanwijzingen betreffende het juiste gebruik van anti-microbiële middelen.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Azitromycine suspensie dient in één enkele dagelijkse dosis te worden toegediend. De suspensie kan 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 verspreid over drie dagen (500 mg eenmaal daags). Als alternatief kan de dosering worden verspreid 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.

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

Andere farmaceutische vormen zijn beschikbaar voor de behandeling van patiënten met een lichaamsgewicht boven 45 kg.

Kinderen met een lichaamsgewicht onder 45 kg

Azitromycine suspensie is bedoeld voor kinderen met een lichaamsgewicht onder 45 kg. De volgende aanwijzingen zijn van toepassing op de gereconstitueerde 40 mg/ml (200 mg/5ml) suspensie.

Met als enige uitzondering de behandeling van Streptokokken faryngitis, is de totale dosis bij kinderen van 1 jaar en ouder 30 mg/kg, toe te dienen als één enkele dagelijkse dosis van 10 mg/kg gedurende drie dagen. Als alternatief kan azitromycine ook over een periode van vijf dagen worden toegediend met één enkele dosis van 10 mg/kg op dag 1, gevolgd door één enkele dagelijkse dosis van 5 mg/kg op dag 2 t/m 5.

Voor kinderen met een gewicht van 10 tot 15 kg, dient azitromycine suspensie zo nauwkeurig mogelijk te worden afgemeten met behulp van de bijgeleverde doseerspuit met een schaalverdeling in 0,5 ml (20 mg azitromycine per 0,5 ml).

Voor kinderen die meer dan 15 kg wegen, dient azitromycine suspensie met behulp van de doseerlepel worden toegediend. Hiermee kunnen 2,5, 3,75 en 5 ml doseringen worden toegediend, corresponderend met 100, 150 of 200 mg azitromycine, volgens het volgende schema:

Gewicht	3-daagse kuur*	5-daagse kuur*	Fles inhoud
10-15 kg	Eenmaal daags 10 mg/kg op dag 1 t/m 3	Eenmaal daags 10 mg/kg op dag 1, gevolgd door éénmaal daags 5 mg/kg op dag 2 t/m 5	15 ml
16-25 kg	Eenmaal daags 200 mg (5 ml) op dag 1 t/m 3	Eenmaal daags 200 mg (5 ml) op dag 1, gevolgd door éénmaal daags 100	15 ml

Gerenvooider versie**AZITROMYCINE 200=5
poeder voor orale suspensie****MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS****Datum : 01 augustus 2011****1.3.1 : Productinformatie****Bladzijde : 3**

		mg (2,5 ml) op dag 2 t/m 5	
26-35 kg	Eenmaal daags 300 mg (7,5 ml) op dag 1 t/m 3	Eenmaal daags 300 mg (7,5 ml) op dag 1, gevolgd door éénmaal daags 150 mg (3,75 ml) op dag 2 t/m 5	22,5 ml
35-45 kg	Eenmaal daags 400 mg (10 ml) op dag 1 t/m 3	Eenmaal daags 400 mg (10 ml) op dag 1, gevolgd door éénmaal daags 200 mg (5 ml) op dag 2 t/m 5	30 ml
>45 kg	Dosering als bij volwassenen		37,5 ml

*Voor Streptokokken faryngitis worden andere doseeradviezen gegeven, zoals hieronder weergegeven.

Voor de behandeling van *Streptokokken* faryngitis bij kinderen van 2 jaar en ouder: azitromycine in een enkele dosis van 10 mg/kg of 20 mg/kg gedurende 3 dagen, waarbij de maximale dagelijkse dosis van 500 mg niet mag worden overschreden. Penicilline blijft echter de eerste keuze bij de behandeling van *Streptococcus pyrogenes* faryngitis, waaronder de profylaxe voor acuut reuma (zie rubriek 4.1).

De maximale dosering voor kinderen correspondeert met de gebruikelijke dosering voor volwassenen van 1500 mg azitromycine.

Sinusitus

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor de behandeling van sinusitus bij kinderen jonger dan 16 jaar.

Ouderen

Voor ouderen is geen dosisaanpassing vereist.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (GFR 10-80 ml/min) (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte tot matig gestoorde leverfunctie (Child-Pugh klasse A of B) (zie rubriek 4.3 en 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor azitromycine, erythromycine, voor één van de verwante macrolide of ketolide 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 (zelden met fatale afloop) heeft veroorzaakt, zoals angioneurotisch oedeem en anafylaxie. Een aantal van deze reacties heeft recidiverende symptomen veroorzaakt die langere observatie en behandeling vereisen.

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 (een stijging van 33% is waargenomen) (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Aangezien azitromycine via de lever wordt geëlimineerd 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.

Ergotalkaloiden en azitromycine

Gebleden is dat gelijktijdig gebruik van ergotalkaloiden en macrolide antibiotica de ontwikkeling van ergotisme versneld. De interacties tussen alkaloiden en azitromycine zijn niet onderzocht. Omdat ontwikkeling van ergotisme echter mogelijk is, dienen azitromycine en ergotalkaloïdederivaten niet tegelijk te worden toegediend.

QT-verlenging

Bij behandeling met andere macroliden zijn verlenging van cardiale repolarisatie en QT-interval waargenomen, waardoor er een kans is op het ontwikkelen van cardiale aritmieën en torsades de pointes. Een vergelijkbaar effect met azitromycine kan niet volledig worden uitgesloten bij patiënten met een verhoogd risico op verlengde cardiale repolarisatie (zie rubriek 4.8). Derhalve:

- dient azitromycine niet te worden gebruikt bij patiënten met congenitale of gedocumenteerde verworven QT-verlenging;
- dient azitromycine niet gelijktijdig te worden gebruikt met andere werkzame bestanddelen die het QT-interval verlengen, zoals antiarrhythmica uit groep IA en III, cisapride en terfenadine (zie rubriek 4.5);
- dient azitromycine niet te worden gebruikt bij patiënten met een elektrolytstoornis, met name in gevallen van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie;
- dient azitromycine niet te worden gebruikt bij patiënten met klinisch relevante bradycardie, hartaritmie of ernstige hartinsufficiëntie.

De volgende informatie dient in overweging te worden genomen voordat azitromycine wordt voorgeschreven:

Gerenvoeeerde versie

AZITROMYCINE 200=5
poeder voor orale suspensie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 01 augustus 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 5

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

Vooraf in gebieden waar een hoge incidentie van erythromycine A resistentie voorkomt, is heel belangrijk om het verloop van het gevoeligheidspatroon voor azitromycine en andere antibiotica in beschouwing te nemen.

Net als voor andere macroliden, is hoge resistentie van *Streptococcus pneumoniae* (>30%) voor azitromycine gemeld in enkele Europese landen (zie rubriek 5.1). Hiermee dient rekening gehouden te worden, wanneer infecties veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* behandeld worden.

De belangrijkste veroorzaker van infecties van de weke delen, *Staphylococcus aureus*, is vaak resistent voor azitromycine. Om deze reden is een gevoeligheidstest een eerste vereiste bij de behandeling van een infectie van de weke delen.

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.

Sinusitis

Azitromycine is vaak niet het middel van eerste keuze voor de behandeling van sinusitis.

Acute otitis media

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

Geïnficeerde brandwonden

Azitromycine is niet geïndiceerd voor de behandeling van geïnficeerde brandwonden.

Sexueel overdraagbare aandoeningen

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

Superinfecties

Er moet 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.

Myasthenia gravis

Het opvlammen van de symptomen van myasthenia gravis en beginnende myasthenia gravis syndroom zijn voorgekomen bij patiënten die azitromycine gebruiken (zie rubriek 4.8).

Clostridium difficile-geassocieerde diarree

Clostridium difficile-geassocieerde diarree (CDAD) is voorgekomen bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, met inbegrip van azitromycine, en kan in ernst voorkomen van milde diarree tot fatale colitis. Behandeling met antibacteriële middelen kan de normale darmflora in het colon wijzigen wat kan leiden tot een overgroei van *C. difficile*.

C. difficile produceert toxine A en B welke meewerken aan de ontwikkeling van CDAD. Hypertoxineproducerende stammen van *C. difficile* veroorzaken een verhoogde morbiditeit en mortaliteit, omdat deze infecties bestendig kunnen zijn voor antimicrobiële behandeling. Hierdoor kan een colectomie nodig zijn. CDAD moet bij alle patiënten overwogen worden die diarree krijgen na het gebruik van antibiotica. Een duidelijke medische voorgeschiedenis is nodig omdat CDAD 2 maanden na toediening van antibacteriële middelen kan voorkomen. Indien pseudomembraneuze colitis wordt veroorzaakt door azitromycine moeten antiperistaltica worden gecontra-indiceerd.

Langdurig gebruik

Men heeft nog geen kennis over 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.

Voor kinderen jonger dan 6 maanden is er beperkt bewijs over de veiligheid van azitromycine. De veiligheid en werkzaamheid van azitromycine voor de preventie of behandeling van *Mycobacterium avium* complex (MAC) infecties bij kinderen is niet onderzocht.

Sucrose

Dit geneesmiddel bevat sucrose.

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

Door de aanwezigheid van sucrose in dit geneesmiddel is voorzichtigheid geboden bij patiënten met diabetes mellitus.

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 ongeveer 25% daalden. Azitromycine dient ten minste 1 uur vóór of 2 uur na het antacidum te worden ingenomen.

Cetirizine

Bij gezonde vrijwilligers die gelijktijdig een 5-daagse azitromycinekuur en 20 mg cetirizine bij steady-state kregen, was er geen farmacokinetische interactie en geen significante veranderingen in het QT-interval

Digoxine

Bij sommige patiënten is gemeld dat macrolide antibiotica het metabolisme van digoxine in de darmen hebben beperkt. Derhalve moet in het geval van patiënten die de verwante azalide azitromycine en digoxine ontvangen rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een stijging van de digoxineconcentraties.

Zidovudine

Enkele 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 gefosforyleerde zidovudine, de klinisch werkzame metaboliet, in mononucleaire cellen in de perifere circulatie. De klinische significantie van deze bevinding is onduidelijk, maar dit kan van voordeel zijn voor patiënten.

Didanosine (dideoxyinosine)

Dagelijkse doseringen van 1200 mg azitromycine tegelijk toegediend met 400mg/dag didanosine bij 6 HIV-positieve vrijwilligers leken geen effect te hebben op de steady-state farmacokinetiek van didanosine, in vergelijking met placebo.

Azitromycine interageert niet significant met het hepatische cytochroom P450 systeem. Het is waarschijnlijk niet onderhevig aan de farmacokinetische interacties die men ziet bij erythromycine en andere macroliden. Hepatisch cytochroom P450 inductie of inactivatie via een cytochroommetabolietcomplex komt niet voor met azitromycine.

Ergot

Het gelijktijdig gebruik van ergotderivaten en azitromycine kan in theorie ergotisme veroorzaken, en daarom is gelijktijdig gebruik niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische onderzoeken zijn uitgevoerd tussen azitromycine en de volgende middelen waarvan bekend is dat zij een significante cytochroom P450-gemedieerde metabolisatie ondergaan.

Atorvastatine

Gelijktijdig gebruik van atorvastatine (10 mg per dag) en azitromycine (500 mg per dag) wijzigde de plasmaconcentratie van atorvastatine niet (gebaseerd op een HMG-CoA-reductaseremmer assay).

Carbamazepine

In een farmacokinetische interactiestudie bij gezonde vrijwilligers is er geen significant effect waargenomen op de plasmawaarden van carbamazepine of zijn actieve metaboliet in patiënten die gelijktijdig azitromycine kregen toegediend.

Cimetidine

In een farmacokinetische studie waarbij de effecten werden onderzocht van een enkele dosis cimetidine (die 2 uur voor de dosis azitromycine werd gegeven) op de farmacokinetiek van azitromycine werden er geen wijzigingen in de farmacokinetiek van azitromycine gezien.

Coumarine-achtige orale anticoagulantia

In een farmacokinetische interactiestudie veranderde azitromycine het anticoagulante effect van een enkele dosis van 15 mg warfarine in gezonde vrijwilligers niet. In de postmarketing periode zijn er gevallen beschreven van gepotentieerde anticoagulatie naar aanleiding van gelijktijdige toediening van azitromycine en een coumarine-achtige orale anticoagulant. Ondanks dat een causaal verband niet is bewezen, moet men de frequentie van het monitoren van de protrombinetijd overwegen wanneer azitromycine wordt gebruikt bij patiënten die ook coumarine-achtige orale anticoagulantia gebruiken.

Ciclosporine

In een farmacokinetische studie met gezonde vrijwilligers welke orale azitromycine 500 mg per dag gedurende 3 dagen en daarna een enkele 10 mg/kg dosis ciclosporine kregen toegediend waren de C_{max} en AUC_{0-5} van ciclosporine significant gestegen. Daarom wordt voorzichtigheid getracht bij gelijktijdige toediening van deze middelen. Als combinatiebehandeling nodig is dienen de ciclosporine spiegels zorgvuldig te worden gecontroleerd en dient de ciclosporine dosering overeenkomstig te worden aangepast.

Efavirenz

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

Fluconazol

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis 1200 mg azitromycine wijzigde de farmacokinetica van een enkele dosis 800 mg fluconazol niet. De totale blootstelling en halfwaardetijd van azitromycine werden niet gewijzigd door gelijktijdige toediening met fluconazol. Er werd echter wel een klinisch insignificant daling in C_{max} (18%) van azitromycine gezien.

Indinavir

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis 1200 mg azitromycine had geen statistisch significant effect op de farmacokinetica van indinavir toegediend als 800 mg driemaal daags gedurende 5 dagen.

Methylprednisolon

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

Midazolam

Bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte gelijktijdige toediening van azitromycine 500 mg per dag gedurende 3 dagen geen klinisch significante veranderingen in de farmacokinetica en farmacodynamica van een enkele dosis 15 mg midazolam.

Nelfinavir

Gelijktijdig gebruik van azitromycine (1200 mg) en nelfinavir bij steady-state (750 mg driemaal daags) resulteert in een verhoging van de azitromycine concentraties. Er zijn geen klinisch significante bijwerkingen voorgekomen en verdere aanpassingen van de dosis zijn niet nodig.

Rifabutine

Gelijktijdige toediening van azitromycine en rifabutine heeft geen effect op de serumconcentraties van beide middelen.

Neutropenie is voorgekomen bij patiënten die gelijktijdig azitromycine en rifabutine kregen toegediend. Hoewel neutropenie voorkomt bij het gebruik van rifabutine, is een causaal verband in combinatie met azitromycine niet vastgesteld (zie rubriek 4.8).

Sildenafil

In gezonde mannelijke vrijwilligers was er geen bewijs van het effect van azitromycine (500 mg per dag gedurende 3 dagen) op de AUC en C_{max} van sildenafil of zijn voornaamste circulerende metaboliet.

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.

Theofylline

Bij gelijktijdig gebruik van azitromycine en theofylline bij gezonde vrijwilligers is er geen bewijs van een klinisch significante farmacokinetische interactie.

Triazolam

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

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Gelijktijdige toediening van trimethoprim/sulfamethoxazol DS (160 mg/800 mg) gedurende 7 dagen met 1200 mg azitromycine op dag 7 had geen significant effect op de piekconcentraties, totale blootstelling of urinaire excretie van zowel trimethoprim als sulfamethoxazol. Azitromycine serumconcentraties blijven gelijk in vergelijking met andere studies.

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, alfentanil

Er zijn geen gegevens over interacties met astemizol en 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.

Middelen die het QT interval verlengen

Azitromycine dient niet gelijktijdig gebruikt te worden met andere actieve stoffen, die het QT interval verlengen (zie rubriek 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Reproductiestudies met dieren zijn uitgevoerd, hierbij zijn de doses verhoogd tot aan de maternale toxische dosis. Uit deze studies is gebleken dat er geen bewijs was dat de foetus schade had opgelopen door het azitromycine gebruik. Er zijn echter geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen. Omdat reproductiestudies met dieren niet altijd de humane respons voorspellen dient azitromycine alleen tijdens de zwangerschap te worden gebruikt als dit echt noodzakelijk is.

Borstvoeding

Het is niet bekend op azitromycine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Omdat verschillende middelen wel in de moedermelk worden uitgescheiden dient azitromycine niet gebruikt te worden tijdens de borstvoedingperiode, behalve als de arts besluit dat het mogelijke voordeel opweegt tegen de mogelijke nadelen voor het kind.

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

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te gebruiken.

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

Gerenvooidere versie

AZITROMYCINE 200=5
poeder voor orale suspensie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 01 augustus 2011
Bladzijde : 11

4.8 Bijwerkingen

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

Systeem/ Orgaan-klasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1000, <1/100	Zelden ≥1/10000, <1/1000	Onbekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Candidiasis Orale candidiasis Vaginale infectie		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Verminderde hoeveelheid lymfocyten	Leukopenie Neutropenie		Trombocytopenie Hemolytische anemie
Immuunsysteem-aandoeningen			Angio-oedeem Overgevoeligheid		Anafylactische reactie (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen			Nervositeit	Agitatie Depersonalisatie, bij ouderen kan delirium optreden	Agressie Angst
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid Hoofdpijn Paresthesie Dysgeusie	Hypoesthesie Slaperigheid Slapeloosheid		Syncoop Convulsies Psychomotorische hyperactiviteit Anosmie Parosmie Ageusie Myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)
Oog aandoeningen		Visuele veranderingen			
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Doofheid	Verminderd gehoor Oorsuizen	Vertigo	
Hartaandoeningen			Palpitaties		Torsade de pointes Aritmieën inclusief ventriculaire tachycardie (zie rubriek 4.4) Elektrocardiogram Verlengd QT (zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen					Hypotensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree Buikpijn Misselijkheid Winderigh	Braken Dyspepsie Anorexia	Gastritis Constipatie Losse ontlasting	Verkleuring van de tanden	Verkleuring van de tong Pancreatitis Pseudomembraneuze colitis (zie

Gerenvooide versie

AZITROMYCINE 200=5
poeder voor orale suspensie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 01 augustus 2011
Bladzijde : 12

Systeem/ Orgaan-klasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1000, <1/100	Zelden ≥1/10000, <1/1000	Onbekend
	eid				rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis Verhoging van aspartaat- aminotransferase Verhoging van alanine- aminotransferase Verhoging van bloedbilirubine	Abnormale leverfunctiewaarden	Leverfalen wat zelden fataal afliep (zie rubriek 4.4) Fulminante hepatitis Levernecrose Geelzucht Cholestase
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Uitslag Pruritus	Stevens- Johnsonsyndroom Fotosensitiviteitsreactie Urticaria		Maculopapulaire uitslag Toxische epidermale necrolyse Erythema multiforme
Skeletspier- stelsel en bindweefsel- aandoeningen		Artralgie			
Nier- en urineweg- aandoeningen			Verhoging van bloedureum Verhoging van serumcreatinine		Interstitiële nefritis Acuut nierfalen
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen			Vaginitis		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Vermoeidheid	Pijn in de borst Oedeem Malaise Asthenie		Pijn
Onderzoeken			Abnormale serumkalium concentraties		

4.9 Overdosering

De bijwerkingen bij doseringen hoger dan aanbevolen, waren vergelijkbaar met bijwerkingen na normale dosering.

Symptomen

Tot de typische symptomen van overdosering met macrolide antibiotica behoren: reversibel gehoorverlies, ernstige misselijkheid, braken en diarree.

Behandeling

In geval van overdosering zijn toediening van geactiveerde kool en algemene symptomatische behandeling en maatregelen om de vitale functies te ondersteunen aangewezen (indien noodzakelijk).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; macroliden.
ATC code: J01FA10.

Azitromycine is een macrolide antibioticum behorend tot de azalidegroep.

Het molecuul wordt geconstrueerd door toevoeging van een stikstof atoom aan de lacton ring van erytromycine A. De chemische naam van azitromycine is 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homomerytromycine A. Het molecuul gewicht 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 geïnhibeerd.

(Kruis)resistentie

Over het algemeen is gemeld dat de resistentie van verschillende bacteriespecies 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 beperkte resistentie tegen 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 methicilline-resistente *S. aureus* (MRSA).

Penicilline-gevoelige *S. pneumoniae* zullen eerder gevoelig zijn voor azitromycine dan penicilline-resistente stammen van *S. pneumoniae*. Methicilline-resistente *S. aureus* (MRSA) zal minder snel gevoelig zijn voor azitromycine dan methicilline-gevoelige *S. aureus* (MSSA).

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

Breekpunten

Azitromycine gevoeligheids-breekpunten voor typisch bacteriële pathogenen:

EUCAST: (2009)

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

De prevalentie van resistentie kan zowel geografisch als in de tijd verschillen voor bepaalde species, plaatselijke informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig dient advies ingewonnen te worden bij experts, indien de lokale prevalentie zodanig is dat het nut van het middel in ieder geval voor bepaalde type infecties twijfelachtig is.

Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn: prevalentie van resistentie is gelijk aan of groter dan 10% in minstens één land in de Europese Unie.

Tabel: Antibacterieel spectrum van Azitromycine

Species
Doorgaans gevoelige species
Aëroob Gram-positief
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Erythromycine-gevoelig Penicilline-gevoelig
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erythromycine-gevoelig
Aëroob Gram-negatief
<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> Erythromycine-gevoelig Erythromycine-intermediair
<i>Pasteurella multocida</i>
Anaeroob
<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 spp.</i>
<i>Mycobacterium avium Complex</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urelyticum</i>
Soorten waarvoor resistentie een probleem kan zijn
Aëroob Gram-positief
<i>Staphylococcus aureus</i> Methicilline-gevoelig
Coagulase neg.- stafylokokken Methicilline-gevoelig*
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicilline-intermediair Penicilline-resistent Erytromycine-intermediair
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erytromycine-intermediair
<i>Streptococci viridans groep</i> Penicilline-intermediair
Aëroob Gram-negatief
<i>Moraxella catarrhalis</i> Erytromycine-resistent
Anaëroob
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
Inherent resistente organismen
Aëroob Gram positief
<i>Corynebacterium spp.</i>
Enterococcus spp.
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Erytromycine-resistent Penicilline & erytromycine resistent
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erytromycine-resistent
<i>Streptococci viridans groep</i> Penicilline-resistent Erytromycine-resistent
Aëroob Gram-negatief
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaëroob
<i>Bacteroides fragilis groep</i>

*Resistentie is groter 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.

Verdeling

Oraal toegediende azitromycine dringt in het hele lichaam door. Farmacokinetische studies hebben aanzienlijk hogere azitromycineconcentraties in de weefsels (tot 50 maal de maximale concentratie waargenomen in het plasma) dan in het plasma uitgewezen. Dit wijst erop dat de stof in belangrijke mate in de weefsels gebonden wordt (steady-state distributievolume ongeveer 31 l/kg). De gemiddelde maximaal waargenomen concentratie (C_{max}) na een enkele dosis van 500 mg bedraagt ongeveer 0,4 µg/ml, 2-3 uur na toediening. Bij de aanbevolen dosering treedt geen accumulatie op in het serum/plasma. Accumulatie treedt wel op in de weefsels waar de spiegels veel hoger zijn dan in het serum/plasma. Drie dagen na toediening van 500 mg als een enkele gift of in verdeelde doses worden concentraties van 1,3-4,8 µg/g, 0,6-2,3 µg/g, 2,0-2,8 µg/g en 0-0,3 µg/ml gevonden in respectievelijk long, prostaat, tonsil en serum.

Gemiddelde piekconcentraties gemeten in perifere leukocyten zijn hoger dan de MIC_{90} van de meest voorkomende pathogenen.

In experimenteel *in vitro* en *in vivo* onderzoek accumuleert azitromycine in fagocyten; afgifte wordt bevorderd door actieve fagocytose. In diersmodellen bleek dit proces bij te dragen aan de accumulatie van azitromycine in weefsel.

De binding van azitromycine aan plasma-eiwitten is variabel en varieert van 52% bij 0,005 µg/ml tot 18% bij 0,5 µg/ml, afhankelijk van de serumconcentratie.

Metabolisme en excretie

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd volgt de weefseldepletiehalfwaardetijd van 2 tot 4 dagen. Bij oudere vrijwilligers (>65 jaar) werden na een 5-daagse kuur altijd hogere (29 %) AUC-waarden waargenomen dan bij jongere vrijwilligers (<45 jaar). Deze verschillen worden echter niet als klinisch relevant beschouwd; derhalve wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. 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, 2 dagen na een 5 daagse behandelingskuur, zijn tezamen met 10 metabolieten (gevormd door N- en O-demethylering, door hydroxylering van de desosamine en aglycone ringen en door splijting van het cladinose conjugaat) aangetroffen in gal bij de mens. Een vergelijking van HPLC en microbiologische bepaling suggereert dat de metabolieten geen rol spelen bij de microbiologische activiteit van azitromycine.

Farmacokinetiek bij bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie 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. Er zijn geen gegevens beschikbaar over azitromycine gebruik bij patiënten met ernstig leverfalen.

Ouderen

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

Baby's, peuters, kinderen en adolescenten

De farmacokinetiek is onderzocht bij kinderen van 4 maanden - 15 jaar die capsules, granulaat of een suspensie gebruikten. Bij 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 met 224 µg/l bij kinderen van 0,6-5 jaar en na 3 dagen dosering en 383 µg/l bij patiënten van 6-15 jaar. De $t_{1/2}$ na 36 uur bij de oudere kinderen lag 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 therapeutisch doseringen, bleek azitromycine reversibele fosfolipidose te hebben veroorzaakt, maar in de regel 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.

Reproductieve toxiciteit

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 tot een lichte vertraging van de foetale ossificatie en gewichtstoename van de moeder. Bij peri- en postnatale studies met ratten werden na behandeling met 50 mg/kg/dag azitromycine en meer lichte vertragingen waargenomen.

Gerenvooider versie

AZITROMYCINE 200=5
poeder voor orale suspensie

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 01 augustus 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 18

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Colloidaal siliciumdioxide watervrij (E551)

Sucrose

Xanthaangom (E415)

Watervrij trinatriumfosfaat

Hydroxypropylcellulose

Kersenaroma

Vanillesmaakstof

Bananensmaakstof

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende fles: 2 jaar

Na reconstitutie (azitromycine 15 ml en 22,5 ml): 5 dagen

Na reconstitutie (azitromycine 30 ml en 37,5 ml): 10 dagen

Na reconstitutie: bewaren beneden 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende fles: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles (HDPE) met kinderveilige witte dop (PP)

Verpakkingsgrootte:

Azitromycine 600 mg/15 ml

12,555 g poeder voor de bereiding van 15 ml suspensie

Elke fles heeft een overvulbeveiliging van 5 ml om voor een volledige dosering te zorgen.

Azitromycine 900 mg/22,5 ml

18,8325 g poeder voor de bereiding van 22,5 ml suspensie

Elke fles heeft een overvulbeveiliging van 2,5 ml om voor een volledige dosering te zorgen.

Azitromycine 1200 mg/30 ml

Gerenvooider versie

**AZITROMYCINE 200=5
poeder voor orale suspensie**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 01 augustus 2011

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 19

25,110 g poeder voor de bereiding van 30 ml suspensie

Elke fles heeft een overvulbeveiliging van 5 ml om voor een volledige dosering te zorgen.

Azitromycine 1500 mg/37,5 ml

31,3875 g poeder voor de bereiding van 37,5 ml suspensie

Elke fles heeft een overvulbeveiliging van 5 ml om voor een volledige dosering te zorgen.

Multi-dose polystyreen lepel 2,5 / 5 ml met gradaties bij 3,75 ml

Polystyreen/polyethyleen orale doseerspuit (5 ml). De spuit heeft een maatverdeling in 0,5 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding suspensie:

Poeder eerst goed los kloppen.

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

Voor 22,5 ml (900 mg) fles: voeg 9,5 ml water toe met doseerspuit

Voor 30 ml (1200 mg) fles: voeg 14,5 ml water toe met doseerspuit

Voor 37,5 ml (1500 mg) fles: voeg 16,5 ml water toe met doseerspuit

Goed schudden.

Er dient advies te worden gegeven of de dosis afgemeten dient te worden met de orale doseerspuit of met de lepel om correct te kunnen doseren.

Na reconstitutie ontstaat er een nagenoeg witte tot geelachtig-witte suspensie.

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

Teva UK Ltd

Brampton Road, Hampden Park

Eastbourne, Sussex BN22 9AG

Verenigd Koninkrijk

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

RVG 30440, poeder voor orale suspensie 200 mg/ 5 ml

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

2 juni 2005

Gerenvoieerde versie

**AZITROMYCINE 200=5
poeder voor orale suspensie**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 01 augustus 2011

Bladzijde : 20

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 13 september 2010

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 2, 3, 4.2, 6.1, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6: 7 mei 2011

0811.8v.EV