

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Azitromycine CF 250 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32493	
Azitromycine CF 500 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32494	
Azitromycin monohydrate – 250 mg / 500 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de productkenmerken

1. Naam van het geneesmiddel

Azitromycine CF 250 mg, filmomhulde tabletten

Azitromycine CF 500 mg, filmomhulde tabletten

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

250 mg filmomhulde tabletten:

1 filmomhulde tablet bevat azitromycinemonohydraat overeenkomend met 250 mg azitromycine

500 mg filmomhulde tabletten:

1 filmomhulde tablet bevat azitromycinemonohydraat overeenkomend met 500 mg azitromycine

Hulpstoffen: bevat sojalecithine

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. Farmaceutische vorm

Filmomhulde tablet

250 mg filmomhulde tablet: wit tot gebroken wit, langwerpig, filmomhuld, vlak aan beide zijden

500 mg filmomhulde tabletten: wit tot gebroken wit, langwerpig, filmomhuld, diepe breukgleuf aan een kant en breukgleuf aan andere kant.

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

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

- acute bacteriële sinusitis (adequaat gediagnosticeerd)
- acute bacteriële otitis media (adequaat gediagnosticeerd)
- faryngitis, tonsillitis
- acute exacerbatie van chronische bronchitis (adequaat gediagnosticeerd)
- lichte to matig ernstige pneumonie verkregen buiten het ziekenhuis
- infecties van de huid en weke delen
- ongecompliceerde *Chlamydia trachomatis* urethritis en cervicitis

Men dient rekening te houden met officiële richtlijnen met betrekking tot het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2011	Authorisation	Disk: JW/050647	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Azitromycine CF 250 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32493	
Azitromycine CF 500 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32494	
Azitromycine monohydrate – 250 mg / 500 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

Azitromycine CF dient als een enkelvoudige dagelijkse dosis te worden gegeven. De tabletten kunnen met voedsel ingenomen worden.

Volwassenen

Bij ongecompliceerde *Chlamydia trachomatis* urethritis en cervicitis bedraagt de dosering 1000 mg als éénmalige orale dosis.

Voor alle andere indicaties bedraagt de dosering 1500 mg, toe te dienen als 500 mg per dag gedurende drie opeenvolgende dagen. Als alternatief kan dezelfde totale dosering (1500 mg) ook toegediend worden over een periode van vijf dagen met 500 mg op de eerste dag en 250 mg op de tweede tot en met de vijfde dag.

Ouderen

Bij ouderen kan dezelfde doseringsrange gebruikt worden als bij jongere patiënten.

Kinderen

Azitromycine CF tabletten dienen alleen aan kinderen van meer dan 45 kg toegediend te worden, waarbij de normale volwassen dosering gebruikt dient te worden. Voor kinderen onder de 45 kg kunnen andere farmaceutische vormen van azitromycine, bijv. suspensies, gebruikt worden.

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis: Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een milde tot matig verstoorde nierfunctie (GFR 10-80 ml/min) (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis: Een dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een milde tot matig verstoorde leverfunctie (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van dit product is gecontra-indiceerd bij patiënten met overgevoeligheid voor azitromycine, erytromycine, macrolide of ketolide antibiotica, sojalecithine of voor één van de hulpstoffen genoemd in rubriek 6.1 (Lijst van hulpstoffen).

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals met erytromycine en andere macrolide antibiotica worden zeldzame ernstige allergische reacties gemeld, waaronder angio-oedeem en anafylaxie (zelden fataal). Sommige van deze reacties op azitromycine hebben geresulteerd in terugkerende symptomen en vereisten een langere periode van observatie en behandeling.

Aangezien de lever de belangrijkste eliminatieroute voor azitromycine is, is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van azitromycine bij patiënten met significante leverziekte. Er zijn gevallen van fulminante hepatitis potentieel leidend tot levensbedreigend leverfalen gerapporteerd bij azitromycine (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten hadden mogelijk al een bestaande leverziekte of hadden andere hepatotoxische geneesmiddelen gebruikt.

Leverfunctietesten/-onderzoeken moeten onmiddellijk worden uitgevoerd wanneer klachten en verschijnselen van leverdisfunctie optreden, zoals zich snel ontwikkelende asthenie in samenhang met geelzucht, donkere urine, bloedingsneiging of hepatische encefalopathie. Wanneer

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2011	Authorisation	Disk: JW/050647	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Azitromycine CF 250 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32493	
Azitromycine CF 500 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32494	
Azitromycine monohydrate – 250 mg / 500 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

ernstige leverinsufficiëntie optreedt, dient de behandeling met azitromycine te worden stopgezet.

Bij patiënten die ergotderivaten kregen, is ergotisme opgewekt door gelijktijdige toediening van sommige macrolide antibiotica. Er zijn geen gegevens over de mogelijkheid van interacties tussen ergot en azitromycine. Echter, vanwege de theoretische mogelijkheid dat ergotisme ontstaat, mogen azitromycine en ergotderivaten niet gelijktijdig worden toegediend.

Het wordt aanbevolen om op signalen te letten die duiden op superinfectie met niet-gevoelige organismen, waaronder fungi.

Diarree in verband met *Clostridium difficile* is gerapporteerd bij gebruik van vrijwel alle antibiotica, met inbegrip van azitromycine. De ernst kan uiteenlopen van lichte diarree tot fatale colitis. Behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale flora van het colon met als gevolg overgroei van *C. difficile*.

C. difficile produceert de toxinen A en B die bijdragen aan het ontstaan van diarree in verband met *C. difficile*. Hypertoxine producerende stammen van *C. difficile* veroorzaken verhoogde morbiditeit en mortaliteit omdat deze infecties refractair voor antibacteriële therapie kunnen zijn en tot colectomie kunnen dwingen. Diarree in verband met *C. difficile* moet worden overwogen bij alle patiënten die zich presenteren met diarree na antibioticagebruik. Zorgvuldige afname van de anamnese is noodzakelijk omdat gerapporteerd is dat diarree in verband met *C. difficile* nog meer dan twee maanden na toediening van antibacteriële middelen is voorgekomen.

Pseudomembraneuze colitis is gemeld bij het gebruik van macrolide antibiotica. Deze diagnose dient derhalve in overweging te worden genomen bij patiënten die diarree krijgen na aanvang van de behandeling met azitromycine. Indien pseudomembraneuze colitis wordt geïnduceerd door azitromycine, zouden anti-peristaltica gecontra-indiceerd moeten zijn.

Er bestaat geen ervaring met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid van langdurig gebruik van azitromycine bij de hierboven genoemde indicaties. In het geval van snel terugkerende infecties dient behandeling met een ander antibacterieel middel overwogen te worden.

Gebruik bij nierfunctiestoornissen: er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (GFR 10–80 ml/min). Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 10 ml/min) aangezien bij deze patiënten een toename van 33% van de systemische blootstelling aan azitromycine is waargenomen (zie rubriek 5.2).

Verlengde hartrepolarisatie en verlengd QT-interval, die een kans op de ontwikkeling van hartaritmie en torsades de pointes kunnen geven, zijn waargenomen bij de behandeling met andere macroliden. Een vergelijkbaar effect met azitromycine kan niet volledig uitgesloten worden bij patiënten met een verhoogde kans op verlengde hartrepolarisatie (zie rubriek 4.8). Daarom dient azitromycine niet gebruikt te worden:

- bij patiënten met een aangeboren of vastgestelde verkregen QT-verlenging.
- met andere actieve middelen die het QT-interval verlengen, zoals klasse IA en III antiaritmica, cisapride en terfenadine.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2011	Authorisation	Disk: JW/050647	Rev. 4.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	--------------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Azitromycine CF 250 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32493	
Azitromycine CF 500 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32494	
Azitromycine monohydrate – 250 mg / 500 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

- bij patiënten met een elektrolytenstoornis, in het bijzonder in gevallen van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie.
- bij patiënten met klinisch relevante bradycardie, hartritmestoornissen of ernstige hartinsufficiëntie.

Exacerbaties van de symptomen van myasthenia gravis en nieuw begonnen myasthenia gravis zijn gerapporteerd bij patiënten die azitromycine kregen (zie rubriek 4.8).

De veiligheid en werkzaamheid bij de preventie of behandeling van MAC bij kinderen zijn niet vastgesteld.

Azitromycine is niet het geneesmiddel van eerste keus 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.

Pneumonie

Vanwege de opkomende resistentie van *Streptococcus pneumoniae* voor macroliden, is azitromycine niet het middel van eerste keuze voor de behandeling van in het ziekenhuis opgelopen pneumonie. Bij in het ziekenhuis opgelopen pneumonie dient azitromycine alleen in combinatie met andere geschikte antibiotica te worden gebruikt.

Infecties van de huid en weke delen

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.

Sinusitis

Vaak is azitromycine 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.

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

Azitromycine dient met voorzichtigheid toegediend te worden aan patiënten met neurologische of psychiatrische aandoeningen.

Het is aanbevolen om bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met anticoagulantia de protrombinetijd te controleren.

Azitromycine is niet geïndiceerd voor de behandeling van geïnfecteerde brandwonden.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2011	Authorisation	Disk: JW/050647	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Azitromycine CF 250 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32493	
Azitromycine CF 500 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32494	
Azitromycine monohydrate – 250 mg / 500 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

Vanwege kruisresistentie tussen macroliden is het vooral in gebieden met een hoge incidentie van resistentie tegen erytromycine belangrijk rekening te houden met het verloop van het gevoeligheidspatroon voor azitromycine en andere antibiotica (zie rubriek 5.1)

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 overwogen te worden.

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 piekserumspiegels met ongeveer 25% werden verminderd. Patiënten die zowel azitromycine als antacida krijgen, mogen beide geneesmiddelen niet tegelijkertijd innemen. Azitromycine dient minstens 1 uur voor of 2 uur na antacida ingenomen te worden.

Cetirizine

Bij gezonde vrijwilligers resulteerde gelijktijdige toediening van azitromycine en cetirizine 20 mg gedurende 5 dagen bij steady-state niet in farmacokinetische interactie noch in significante veranderingen in het QT-interval.

Didanosine (dideoxyinosine)

Bij 6 hiv-positieve proefpersonen bleek gelijktijdige toediening van azitromycine 1200 mg/dag en didanosine 400 mg/dag de steady-state farmacokinetiek van didanosine in vergelijking met placebo niet te beïnvloeden.

Digoxine

Het is bekend dat sommige macrolide antibiotica het metabolisme van digoxine (in de darm) beperken. Bij patiënten die gelijktijdig met azitromycine en digoxine behandeld worden, moet met mogelijke verhoogde digoxinespiegels rekening gehouden worden en moeten deze spiegels gecontroleerd worden.

Zidovudine

Enkelvoudige giften van 1000 mg azitromycine en meervoudige giften van 600 mg of 1200 mg azitromycine hadden geen effect op de plasmafarmacokinetiek of de renale excretie van zidovudine of zijn glucuronidemetafoliet. Door toediening van azitromycine nam echter de concentratie van gefosforyleerd zidovudine, de klinisch actieve metafoliet, in de perifere mononucleaire bloedcellen toe. De klinische significantie van deze bevinding is onduidelijk, maar kan mogelijk een voordeel zijn voor patiënten.

Azitromycine gaat geen significante interactie aan met het cytochroom P450-systeem. Verondersteld wordt dat het niet de farmacokinetische geneesmiddelinteracties ondergaat zoals die gezien worden bij erytromycine en andere macroliden. Hepatische cytochroom P450-inductie of -inactivering via het cytochroom-metabolietcomplex vindt bij azitromycine niet plaats.

Ergotaminederivaten

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2011	Authorisation	Disk: JW/050647	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Azitromycine CF 250 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32493	
Azitromycine CF 500 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32494	
Azitromycine monohydrate – 250 mg / 500 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

Bij patiënten die met ergotaminederivaten behandeld worden, kan ergotisme geïnduceerd worden door gelijktijdige toediening van sommige macrolide antibiotica. Er zijn geen gegevens bekend over een mogelijke interactie tussen ergotaminederivaten en azitromycine. Omdat de theoretische mogelijkheid van ergotisme bestaat, dienen azitromycine en ergotaminederivaten niet te worden gecombineerd.

Er is farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd met azitromycine en de volgende geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een significant, door cytochroom P450 gemedieerd, metabolisme ondergaan.

Atorvastatine

Gelijktijdige toediening van atorvastatine (10 mg per dag) en azitromycine (500 mg per dag) veranderde de plasmaconcentratie van atorvastatine (gebaseerd op een HMG CoA-reductaseremmingstest) niet.

Carbamazepine

In een farmacokinetisch interactie onderzoek bij gezonde vrijwilligers werd geen significant effect gezien op de farmacokinetiek van carbamazepine of de actieve metaboliet van carbamazepine in patiënten die gelijktijdig azitromycine kregen toegediend.

Cimetidine

In een farmacokinetisch onderzoek naar de effecten van een eenmalige dosis cimetidine, toegediend 2 uur vóór azitromycine, op de farmacokinetiek van azitromycine werd geen verandering in de farmacokinetiek van azitromycine gezien.

Orale anticoagulantia van het coumarine-type

In een farmacokinetisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers veranderde azitromycine het anti-stollingseffect van één dosis van 15 mg warfarine niet. Er zijn meldingen van versterkte antistolling na gelijktijdig gebruik van azitromycine met orale anticoagulantia van het coumarine-type. Hoewel een causaal verband niet is vastgesteld, dient aandacht besteed te worden aan de frequentie van het meten van de protrombinetijd wanneer azitromycine wordt gebruikt in patiënten die orale anticoagulantia van het coumarine-type krijgen.

Ciclosporine

In een farmacokinetisch onderzoek met gezonde vrijwilligers die gedurende 3 dagen een orale dosis azitromycine van 500 mg/dag kregen toegediend en daarna een enkelvoudige orale dosis ciclosporine van 10 mg/kg waren de resulterende C_{max} en AUC_{0-5} van ciclosporine significant verhoogd. Daarom is voorzichtigheid geboden voordat gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen wordt overwogen. Als gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen noodzakelijk is dan dient de ciclosporinespiegel te worden gecontroleerd en de dosis overeenkomstig te worden aangepast.

Efavirenz

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

Fluconazol

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2011	Authorisation	Disk: JW/050647	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Azitromycine CF 250 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32493	
Azitromycine CF 500 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32494	
Azitromycine monohydrate – 250 mg / 500 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 1200 mg azitromycine veranderde de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis van 800 mg fluconazol niet. De totale blootstelling aan en de halfwaardetijd van azitromycine waren onveranderd door de gelijktijdige toediening van fluconazol, maar wel werd een klinisch insignificante daling van de C_{max} (18%) van azitromycine waargenomen.

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.

Methylprednisolon

In een farmacokinetisch interactie-onderzoek bij gezonde vrijwilligers werd geen significant effect gezien op de farmacokinetiek van methylprednisolon.

Midazolam

Toediening aan gezonde vrijwilligers van azitromycine 500 mg/dag gedurende 3 dagen veroorzaakte geen klinisch significante veranderingen in de farmacokinetiek en farmacodynamiek van een gelijktijdig toegediende enkelvoudige dosis van 15 mg midazolam.

Nelfinavir

Gelijktijdige toediening van azitromycine (1200 mg) en steady state nelfinavir (750 mg driemaal per dag) resulteerde in een toename van azitromycine concentraties. Er zijn geen klinisch significante bijwerkingen waargenomen en er is geen aanpassing van de dosis nodig.

Rifabutine

Gelijktijdige toediening van azitromycine en rifabutine had op geen van beide actieve bestanddelen effect op de serum-concentratie. Neutropenie is gezien bij patiënten die een gelijktijdige behandeling van azitromycine en rifabutine kregen. Alhoewel neutropenie in verband gebracht is met het gebruik van rifabutine, is er geen causaal verband met de combinatie met azitromycine vastgesteld (zie rubriek 4.8).

Sildenafil

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

Terfenadine

In farmacokinetisch onderzoek is geen bewijs gevonden voor interactie tussen azitromycine en terfenadine. Er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd waarbij de mogelijkheid van een dergelijke interactie niet geheel kon worden uitgesloten; er was echter geen specifiek bewijs dat een dergelijke interactie had plaatsgevonden.

Theofylline

Farmacokinetische studies bij gezonde vrijwilligers brachten geen interactie tussen azitromycine en theofylline aan het licht bij gelijktijdig gebruik. Omdat interacties tussen andere macroliden en theofylline zijn gerapporteerd dient men opmerkzaam te zijn op tekenen die duiden op toegenomen theofyllinespiegels.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2011	Authorisation	Disk: JW/050647	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Azitromycine CF 250 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32493	
Azitromycine CF 500 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32494	
Azitromycin monohydrate – 250 mg / 500 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

Triazolam

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

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Gelijktijdige toediening van trimethoprim/sulfamethoxazol (160 mg/800 mg) gedurende 7 dagen met 1200 mg azitromycine op dag 7 had geen significant effect op de piekconcentratie, de totale blootstelling of de uitscheiding in urine van trimethoprim of sulfamethoxazol. De serumconcentraties azitromycine waren vergelijkbaar met die in andere onderzoeken.

Cisapride

Cisapride wordt gemetaboliseerd in de lever door het enzym CYP3A4. Omdat macroliden dit enzym remmen, kan gelijktijdige toediening van cisapride een toename van de verlenging van het QT-interval, ventriculaire aritmieën en torsade de pointes veroorzaken.

Astemizol, alfentanil

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

Proteaseremmers

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 1200 mg azitromycine had geen statistisch significant effect op de farmacokinetiek van indinavir, toegediend in een dosis van 800 mg drie maal daags gedurende 5 dagen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn dieronderzoeken naar reproductie uitgevoerd bij doses tot maternaal matig toxische dosisconcentraties. Bij deze onderzoeken zijn geen aanwijzingen gevonden dat azitromycine gevaarlijk voor de foetus is. Er zijn echter geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Omdat dieronderzoek naar reproductie niet altijd voorspellend is voor de menselijke respons, mag azitromycine tijdens zwangerschap alleen worden gebruikt als dit duidelijk nodig is.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over uitscheiding in moedermelk. Aangezien veel geneesmiddelen via moedermelk worden uitgescheiden, mag azitromycine niet worden gebruikt bij de behandeling van vrouwen die borstvoeding geven, behalve als de arts van mening is dat de potentiële voordelen opwegen tegen de risico's voor de baby.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Echter, de kans op het optreden van bijwerkingen zoals misselijkheid en stuip trekkingen dient in overweging te worden genomen bij het verrichten van deze activiteiten.

4.8 Bijwerkingen

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2011	Authorisation	Disk: JW/050647	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Azitromycine CF 250 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32493	
Azitromycine CF 500 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32494	
Azitromycin monohydrate – 250 mg / 500 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie die vastgesteld zijn tijdens klinische trials en post-marketing surveillance. Bijwerkingen uit de post-marketing surveillance staan cursief vermeld. Voor de indeling naar frequentie is de volgende conventie gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk verband houden met azitromycine, gebaseerd op klinische trials en post-marketing surveillance:

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Candidiasis, orale candidiasis, vaginale infectie			Pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Leukopenie, neutropenie			Trombocytopenie, hemolytische anemie
Immuunsysteem-aandoeningen			Angio-oedeem, overgevoeligheid			Anafylactische reactie (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie				
Psychische stoornissen			Nervositeit	Agitatie		Agressie, angst
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, dysgeusie	Hypoesthesie, somnolentie, insomnie			Syncope, convulsie, psychomotorische hyperactiviteit, anosmie, ageusie, parosmie Myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2011	Authorisation	Disk: JW/050647	Rev. 4.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Azitromycine CF 250 mg</i> , filmomhulde tabletten	RVG 32493	
<i>Azitromycine CF 500 mg</i> , filmomhulde tabletten	RVG 32494	
Azitromycin monohydrate – 250 mg / 500 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

Stelsel/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Oogaandoeningen		Visusstoornis				
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Doofheid	Hoorstoornis, tinnitus	Vertigo		
Hartaandoeningen			Palpataties			Torsade de pointes (zie rubriek 4.4), aritmie (zie rubriek 4.4) met inbegrip van ventriculaire tachycardie
Bloedvataandoeningen						Hypotensie
Maagdarmsleesaandoeningen	Diarree, buikpijn, misselijkheid, flatulentie	Braken, dyspepsie	Gastritis, obstipatie			Pancreatitis, tongverkleuring
Lever- en gal-aandoeningen			Hepatitis	Leverfunctiestoornis		Leverfalen (zie rubriek 4.4)**, fulminante hepatitis, levernecrose, cholestatische icterus
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag, pruritus	Stevens-Johnson-syndroom, lichtgevoelighedsreactie, urticaria			Toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2011	Authorisation	Disk: JW/050647	Rev. 4.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	-----------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Azitromycine CF 250 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32493	
Azitromycine CF 500 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32494	
Azitromycin monohydrate – 250 mg / 500 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11

Stelsel/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie				
Nier- en urinewegaandoeningen						Acuut nierfalen, interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pijn op de injectieplaats,* ontsteking op de injectieplaats,* vermoeidheid	Pijn op de borst, oedeem, malaise, asthenie			
Onderzoeken		Verlaagd aantal lymfocyten, verhoogd aantal eosinofielen, verlaagd bicarbonaat in bloed	Verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd bilirubine in bloed, verhoogd ureum in bloed, verhoogd creatinine in bloed, abnormale kaliumspiegel in bloed			QT-verlenging op het ECG (zie rubriek 4.4)

* alleen voor poeder voor oplossing voor infusie

** wat zelden tot de dood leidde

4.9 Overdosering

De bijwerkingen die optraden bij doseringen die hoger waren dan de aanbevolen doseringen waren vergelijkbaar met de bijwerkingen bij normale doseringen. Karakteristieke symptomen van een overdosering met macrolide antibiotica waren: reversibel gehoorverlies, ernstige misse-

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2011	Authorisation	Disk: JW/050647	Rev. 4.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Azitromycine CF 250 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32493	
Azitromycine CF 500 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32494	
Azitromycin monohydrate – 250 mg / 500 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-12

lijkheid, braken en diarree. In geval van een overdosering worden maagspoeling en algemene ondersteunende maatregelen aanbevolen.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, macroliden
ATC Code: J01FA10

Azitromycine is een azalide, afgeleid van de macrolide-klasse van antibiotica. Het werkingsmechanisme van azitromycine berust op de inhibitie van de bacteriële eiwitsynthese door binding aan de 50S ribosomale subunit en het verhinderen van de translocatie van eiwitten. Azitromycine is over het algemeen bacteriostatisch. Echter, in hogere concentraties kan azitromycine bactericide zijn tegen specifieke micro-organismen. Azitromycine is werkzaam tegen vele Gram-positieve en Gram-negatieve aërobe en anaërobe bacteriën en bacteriële pathogenen zoals *Mycobacterium avium* complex, *Mycoplasma* spp., *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia* spp. en *Campylobacter* spp. Bovendien is azitromycine werkzaam tegen protozoa zoals *Toxoplasma gondii*.

Breepunten:

Volgens de NCCLS (National Committee on Clinical Laboratory Standards) zijn in 2001 de volgende breepunten gedefinieerd voor azitromycine:

- 2 µg/ml gevoelig; 4 µg/ml intermediair; ≥ 8 µg/ml resistent
- *Haemophilus* spp.: ≤ 4 µg/ml gevoelig
- *Streptococcus pneumoniae* en *Streptococcus pyogenes*: ≤ 0,5 µg/ml gevoelig; 1 µg/ml intermediair; ≥ 2 µg/ml resistent

Er bestaan momenteel geen aanbevolen NCCLS breepunten voor Enterobacteriaceae, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis* en *Mycobacterium avium* complex.

Gevoeligheid:

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor bepaalde soorten en plaatselijke informatie over resistentie is wenselijk, in het bijzonder bij de behandeling van ernstige infecties. Afhankelijk van de noodzaak, dient professioneel advies ingewonnen te worden wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het gebruik van het geneesmiddel in ten minste sommige type infecties twijfelachtig is.

Species	Range van verworven resistentie (%)
Meestal gevoelige species	
Aëroob Gram-positief	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	-
<i>Listeria</i> spp.	-
<i>Staphylococcus aureus</i> Methicilline-gevoelig	0-19

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2011	Authorisation	Disk: JW/050647	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	---------------	---------------	--------------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Azitromycine CF 250 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32493	
Azitromycine CF 500 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32494	
Azitromycin monohydrate – 250 mg / 500 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-13

<i>Coagulase-neg. staphylococci</i> Methicilline-gevoelig	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Erytromycine-gevoelig	5-37 -
Penicilline-gevoelig	3-23
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erytromycine-gevoelig	0-43 21
<i>Streptococci viridans</i> groep	20-32
Aëroob Gram-negatief	
<i>Bordetella pertussis</i>	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	0-2
<i>Haemophilus ducreyi</i>	-
<i>Legionella</i> spp.	-
<i>Moraxella catarrhalis</i> Erytromycine-gevoelig	0-2 -
Erytromycine-intermediar	-
<i>Pasteurella multocida</i>	-
Anaëroob	
<i>Clostridium perfringens</i>	-
<i>Fusobacterium</i> spp.	-
<i>Prevotella</i> spp.	-
<i>Porphyromonas</i> spp.	-
<i>Propionibacterium</i> spp.	-
Andere micro-organismen	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	-
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	-
<i>Chlamydia trachomatis</i>	-
<i>Helicobacter pylori</i>	-
<i>Mycobacterium avium</i> complex	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-
<i>Ureaplasma urelyticum</i>	-
Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn	
Aëroob Gram-positief	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicilline-intermediar	20-62
Penicilline-resistent	23-78
Erytromycine-intermediar	-
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erytromycine-intermediar	-
<i>Streptococci viridans</i> groep Penicilline-intermediar	-
Aëroob Gram-negatief	

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2011	Authorisation	Disk: JW/050647	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Azitromycine CF 250 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32493	
Azitromycine CF 500 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32494	
Azitromycin monohydrate – 250 mg / 500 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-14

<i>Moraxella catarrhalis</i> Erytromycine-resistent	
Anaëroob	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	-
Inherent resistente organismen	
Aëroob Gram-positief	
<i>Corynebacterium</i> spp.	-
<i>Enterococcus</i> spp.	-
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE	Resistent
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Erytromycine-resistent	-
Penicilline- & Erytromycine-resistent	-
<i>Streptococcus pyogenes</i> Erytromycine-resistent	-
<i>Streptococci viridans</i> groep Penicilline-resistent	-
Erytromycine-resistent	-
Aëroob Gram-negatief	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-
Anaëroob	
<i>Bacteroides fragilis</i> groep	-

Overige informatie:

De diagnostische procedures die momenteel in vitro beschikbaar zijn voor de bepaling van de gevoeligheid van *Mycobacterium avium complex* (MAC) organismen zijn niet algemeen geaccepteerd en gevalideerd. Streptococci en staphylococci die resistent zijn voor erytromycine zijn ook resistent voor azitromycine. Kruis-resistentie voor *Mycobacterium avium complex* organismen treedt op tussen claritromycine en azitromycine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening is de biologische beschikbaarheid van azitromycine ongeveer 37%. Piekplasmaconcentraties worden na 2-3 uur bereikt (C_{max} na een enkelvoudige orale dosis van 500 mg was ongeveer 0,4 mg/l).

Distributie

Kinetische studies hebben duidelijk hogere concentraties azitromycine in weefsel dan in plasma laten zien (tot 50 maal hoger dan de maximum waargenomen concentratie in plasma) wat erop duidt dat de actieve stof sterk aan weefsel gebonden wordt (verdelingsvolume bij steady state van ongeveer 31 l/kg). Na een enkelvoudige dosis van 500 mg overschrijden de concentraties in doelweefsels zoals longen, tonsillen en prostaat de MIC_{90} voor de meeste in aanmerking komende pathogenen .

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2011	Authorisation	Disk: JW/050647	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Azitromycine CF 250 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32493	
Azitromycine CF 500 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32494	
Azitromycine monohydrate – 250 mg / 500 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-15

In experimentele *in vitro* en *in vivo* studies hoopt azitromycine op in de fagocyten, vrijkomen wordt gestimuleerd door actieve fagocytose. In dieronderzoek leek dit proces bij te dragen aan de ophoping van azitromycine in de weefsels.

De eiwitbinding van azitromycine in serum is variabel en varieert, afhankelijk van de serumconcentratie, van 50% bij 0,05 mg/l tot 12% bij 0,5 mg/l.

Excretie

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd komt sterk overeen met de weefsel-depletiehalfwaardetijd van 2 tot 4 dagen. Ongeveer 12% van een intraveneus toegediende dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden over een periode van 3 dagen; het grootste deel in de eerste 24 uur. Biliaire excretie van azitromycine, voornamelijk in onveranderde vorm, is een belangrijke eliminatieroute.

De geïdentificeerde metabolieten (gevormd door N- en O-demethylering, door hydroxylering van de desosamine- en aglyconeringen, en door splijting van de cladinoseconjugaat) zijn microbiologisch inactief.

Na een behandeling van 5 dagen werden in oudere vrijwilligers (> 65 jaar) iets hogere (29%) AUC waarden gezien in vergelijking met jongere vrijwilligers (< 45 jaar). Deze verschillen worden echter niet beschouwd als klinisch relevant; derhalve wordt een doseringsaanpassing niet aanbevolen.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie is geen bewijs voor een duidelijke verandering van de serum farmacokinetiek van azitromycine in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. Bij deze patiënten lijkt de urinaire excretie te zijn toegenomen, mogelijk ter compensatie van de gereduceerde hepatische klaring.

Ouderen

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

Zuigelingen, peuters, kinderen en adolescenten

De farmacokinetiek is bestudeerd bij kinderen van 4 maanden tot 15 jaar die capsules, granulaat of suspensie kregen. Bij 10 mg/kg op dag 1, gevolgd door 5 mg/kg op dag 2-5 is de bereikte C_{max} een beetje lager dan bij volwassenen met 224 µg/l bij kinderen van 0,6 tot 5 jaar en na 3 dagen dosering en 383 µg/ml bij kinderen van 6 tot 15 jaar. De $t_{1/2}$ van 36 uur bij de oudere kinderen viel binnen het verwachte bereik voor volwassenen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2011	Authorisation	Disk: JW/050647	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Azitromycine CF 250 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32493	
Azitromycine CF 500 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32494	
Azitromycin monohydrate – 250 mg / 500 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-16

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierstudies met hoge doseringen, waarbij de dosering 40 maal die verwacht in de klinische praktijk bedroeg, is aangetoond dat azitromycine reversibele fosfolipidosis veroorzaakt, over het algemeen zonder merkbare toxicologische gevolgen. Er is geen bewijs dat dit relevant is voor het normale gebruik van azitromycine bij de mens.

Carcinogeen potentieel:

Er zijn bij dieren geen langdurige studies uitgevoerd om het carcinogeen potentieel te evalueren.

Mutageen potentieel:

Azitromycine heeft geen mutageen potentieel laten zien in standaard laboratoriumtesten: de muis lymfoma test, de humane lymfocyten clastogene test, en de muis beenmerg clastogene test.

Reproductietoxiciteit:

In dierstudies naar de embryotoxiciteit bij muizen en ratten werden geen teratogene effecten waargenomen. Bij ratten resulteerden azitromycinedoseringen van 100 en 200 mg/kg lichaamsgewicht/dag in milde vertragingen in de foetale ossificatie en in materele gewichtstoename. Bij peri-/postnataal onderzoek bij ratten werd milde retardatie waargenomen na behandeling met 50 mg/kg/dag azitromycine en meer.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Microkristallijne cellulose (E 460)
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Natriumzetmeelglycollaat
Colloïdaal watervrij silica (E 551)
Natriumlaurylsulfaat
Magnesiumstearaat (E 470b)

Omhuiling:

Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E 171)
Talk
Sojalecithine (E 322)
Xanthaangom (E 415)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen voor opslag.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2011	Authorisation	Disk: JW/050647	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Azitromycine CF 250 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32493	
Azitromycine CF 500 mg , filmomhulde tabletten	RVG 32494	
Azitromycin monohydrate – 250 mg / 500 mg per tablet		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-17

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Alu blister

Verpakkingsgroottes:

250 mg: 4, 6, 12, 24, 50 en 100 filmomhulde tabletten

500 mg: 2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 en 100 filmomhulde tabletten

Niet alle verpakkingsgroottes hoeven op de markt gebracht te worden.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen speciale maatregelen.

7. Houder voor de vergunning voor het in de handel brengen

Centrafarm BV
Nieuwe Donk 3
4879 AC Etten-Leur
Nederland

8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

Azitromycine CF 250 mg, filmomhulde tabletten: RVG 32493

Azitromycine CF 500 mg, filmomhulde tabletten: RVG 32494

9. Datum van goedkeuring/vernieuwing van de vergunning

Datum van eerste verlening: 6 april 2006.

Datum van hernieuwing: 25 januari 2010.

10. Datum van herziening van de samenvatting

Laatste gedeeltelijke herziening: 24 oktober 2011 betreft rubriek 4.1

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2011	Authorisation	Disk: JW/050647	Rev. 4.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------