1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azitromycine 100 mg/5 ml, poeder voor orale suspensie
Azitromycine 200 mg/5 ml, poeder voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Azitromycine 100 mg/5 ml
Elke 5 ml bereide suspensie bevat 102,4 mg azitromycinemonohydraat, overeenkomend met 100 mg azitromycine.
Elke 1 ml bereide suspensie bevat 20,48 mg azitromycinemonohydraat, overeenkomend met 20 mg azitromycine.

Hulpstoffen:
Sucrose 3,80723 g/ 5 ml
Aspartaam (E951) 0,030 g/ 5 ml

Azitromycine 200 mg/5 ml
Elke 5 ml bereide suspensie bevat 204,8 mg azitromycinemonohydraat, overeenkomend met 200 mg azitromycine.
Elke 1 ml bereide suspensie bevat 40,96 mg azitromycinemonohydraat, overeenkomend met 40 mg azitromycine.

Hulpstoffen:
Sucrose 3,70483 g / 5 ml
Aspartaam (E951) 0,030 g / 5 ml

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie.
Wit of bijna wit kristallijn poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties
Azitromycine poeder voor orale suspensie wordt voorgeschreven voor de behandeling van infecties, welke veroorzaakt worden door voor azitromycine gevoelige micro-organismen (zie rubriek 4.4 en 5.1):
- infecties van de bovenste luchtwegen: sinusitis, faryngitis, tonsillitis
- acute otitis media
- infecties van de lagere luchtwegen: acute bronchitis en licht tot matig ernstige pneumonie verkregen buiten het ziekenhuis.
- infecties van huid en weke delen
- ongecompliceerde Chlamydia trachomatis urethritis en cervicitis

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen
Bij ongecompliceerde *Chlamydia trachomatis* urethtritis en cervicitis is de dosis 1000 mg in één enkele orale gift.

Voor alle andere indicaties is de dosis 1500 mg, toe te dienen als 500 mg per dag gedurende drie aaneengesloten dagen. Als alternatief kan dezelfde totale dosis (1500 mg) ook over een periode van 5 dagen worden gegeven met 500 mg op de eerste dag en dan 250 mg op dag 2 t/m 5.

Voor de behandeling van deze patiënten zijn tevens andere farmaceutische vormen beschikbaar.

Ouderen
Voor ouderen kan dezelfde dosis als voor volwassenen worden toegepast.

Kinderen en adolescenten (< 18 jaar)
De totale dosering bij kinderen van 1 jaar en ouder bedraagt 30 mg/kg toegediend als 10 mg/kg éénmaal daags gedurende drie dagen, of over een periode van vijf dagen te beginnen met een enkele dosis van 10 mg/kg op de eerste dag, gevolgd door doses van 5 mg/kg per dag gedurende de opeenvolgende 4 dagen, volgens onderstaande tabellen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik bij kinderen jonger dan 1 jaar.

Azitromycine 100 mg/5 ml

Gewicht (kg)	3-daagse therapie	5-daagse therapie		Inhoud van de fles
	Dag 1-3 10 mg/kg/dag	Dag 1 10 mg/kg/dag	Dag 2-5 5 mg/kg/dag	
10 kg	5 ml	5 ml	2.5 ml	20 ml
12 kg	6 ml	6 ml	3 ml	20 ml

Azitromycine 200 mg/5 ml

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

De dosering bij de behandeling van faryngitis veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes* vormt een uitzondering: bij de behandeling van faryngitis veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes* is Azitromycine effectief gebleken wanneer het werd toegediend aan kinderen in een enkelvoudige dosis van 10 mg/kg of 20 mg/kg gedurende 3 dagen, met een maximale

dagelijkse dosis van 500 mg. Met deze twee doseringen werd een vergelijkbaar klinisch effect waargenomen, zelfs als de eradicatie van de bacteriën significanter was bij een dagelijkse dosering van 20 mg/kg.
Penicilline is echter het middel van eerste keuze in de behandeling van faryngitis veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes* en de preventie van de daaropvolgende rheumatische koorts.

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

Patiënten met leverbeschadiging
Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot matige beschadiging van de leverfunctie (zie rubriek 4.4.)

Wijze van toedienen
Voor gebruik dient het poeder te worden opgelost met water, totdat een wit tot bijna wit gekleurde homogene suspensie is verkregen, zie rubriek 6.6. Na reconstitutie kan het middel worden toegediend met behulp van een PE/PP-maatspuitje voor oraal gebruik.
Na inname van de suspensie kan een bittere nasmaak voorkomen worden door direct na inname vruchtensap te drinken. Azitromycine poeder voor orale suspensie dient in een enkele dagelijkse dosis te worden gegeven. De suspensie mag samen met voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van dit product is gecontra-indiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor azitromycine, erytromycine, macrolide of ketolide antibiotica, of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 4.4 en 6.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals bij erythromycine en andere macrolide antibiotica worden in zeldzame gevallen ernstige allergische reacties gemeld, waaronder angio-oedeem en anafylaxie (zelden fataal). Sommige van deze reacties met azitromycine hebben geleid tot recidiverende symptomen waarbij een langduriger observatie en behandeling nodig was.

Aangezien de lever de belangrijkste eliminatieroute voor azitromycine is, dient azitromycine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leveraandoening. Bij gebruik van azitromycine zijn gevallen van fulminante hepatitis gemeld, die kunnen leiden tot levensbedreigend leverfalen (zie rubriek 4.8). Er dienen leverfunctietesten te worden uitgevoerd in gevallen waarin tekenen en symptomen van een leverfunctiestoornis optraden, zoals een snel toenemende asthenie met geelzucht, donkere urine, bloedingsneiging of hepatische encefalopathie.

Bij patiënten die ergotaminederivaten krijgen is ergotisme ontstaan na gelijktijdige toediening van sommige macrolide antibiotica. Er zijn geen gegevens over een mogelijke interactie tussen ergotaminederivaten en azitromycine. Aangezien er echter een theoretische kans bestaat op ergotisme mogen azitromycine en ergotaminederivaten niet tegelijk worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Zoals bij alle antibioticabereidingen wordt aanbevolen te letten op tekenen van superinfectie met niet-gevoelige organismen, inclusief fungi.

Door *Clostridium difficile* veroorzaakte diarree (CDAD) is gemeld bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief azitromycine, en deze kan in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis. De behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale darmflora, wat kan leiden tot overmatige groei van *C. difficile*.

C. difficile produceert de toxinen A en B, die bijdragen aan het ontstaan van CDAD. Hypertoxineproducerende stammen van *C. difficile* verhogen de morbiditeit en mortaliteit, aangezien deze infecties ongevoelig kunnen zijn voor antimicrobiële behandeling en colectomie kunnen vereisen. Bij alle patiënten die diarree melden na gebruik van antibiotica dient rekening gehouden te worden met CDAD. Een zorgvuldige anamnese is noodzakelijk, aangezien meer dan twee maanden na de toediening van antibacteriële middelen nog CDAD is gemeld.

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

Bij behandeling met andere macroliden zijn een verlenging van de cardiale repolarisatie en het QT-interval waargenomen, waardoor het risico bestaat dat cardiale aritmie en torsade de pointes ontstaan. Een soortgelijk effect kan met azitromycine niet volledig worden uitgesloten bij patiënten met een verhoogd risico van verlengde cardiale repolarisatie (zie rubriek 4.8). Daarom is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten:
- met congenitale of aangetoonde verworven QT-verlenging.
- die op dit moment worden behandeld met andere werkzame bestanddelen die het QT-interval verlengen, zoals anti-aritmica van klasse IA en III, cisapride en terfenadine.
- met een verstoord elektrolytenevenwicht, vooral bij hypokaliëmie en hypomagnesiëmie
- met klinisch relevante bradycardie, cardiale aritmie of ernstige cardiale insufficiëntie.

Bij patiënten die azitromycine kregen is een verergering van de symptomen van myasthenia gravis en het opnieuw optreden van myasthenie gemeld (zie rubriek 4.8).

De werkzaamheid en veiligheid voor preventie of behandeling van een MAC-infectie bij kinderen is niet vastgesteld.

Voordat azitromycine wordt voorgeschreven dient rekening gehouden te worden met het volgende:

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

In gebieden met een hoge incidentie van resistentie tegen erytromycine A is het extra belangrijk om rekening te houden met de ontwikkeling van het patroon van gevoeligheid voor azitromycine en andere antibiotica.

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

<u>Faryngitis/tonsillitis</u>
Azitromycine is niet het middel van eerste keus bij de behandeling van door *Streptococcus pyogenes* veroorzaakte faryngitis en tonsillitis. Hiervoor, en voor de profylaxe van acute reumatische koorts, is penicilline de eerste keus.

<u>Sinusitis</u>
Azitromycine is vaak niet het middel van eerste keus voor de behandeling van sinusitis.

<u>Acute otitis media</u>
Azitromycine is vaak niet het middel van eerste keus voor de behandeling van acute otitis media.

<u>Geïnfecteerde brandwonden</u>
Azitromycine is niet geïndiceerd voor de behandeling van geïnfecteerde brandwonden.

<u>Seksueel overdraagbare aandoeningen</u>
Bij seksueel overdraagbare aandoeningen dient een gelijktijdige infectie door *T. palladium* te worden uitgesloten.

Azitromycine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met neurologische of psychische aandoeningen.

Voorzichtigheid bij diabetespatiënten: 5 ml gereconstitueerde suspensie bevat 3,81 g sucrose.

Patiënten met de zeldzame erfelijke fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken omdat het sucrose bevat.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antacida: In een farmacokinetisch onderzoek naar de effecten van gelijktijdige toediening van antacida en azitromycine werd geen effect op de totale biologische beschikbaarheid waargenomen, hoewel de maximale serumconcentraties met ongeveer 25% verminderd waren. Azitromycine moet ten minste 1 uur vóór of 2 uur na de antacida worden ingenomen.

Cetirizine: Bij gezonde vrijwilligers leidde de behandeling met een doseringsschema voor azitromycine van 5 dagen tegelijk met 20 mg cetirizine bij steady-state niet tot een farmacokinetische interactie en niet tot significante verschillen in het QT-interval.

Didanosine (Dideoxyinosine): Gelijktijdige toediening van 1200 mg azitromycine per dag met 400 mg didanosine per dag bij 6 HIV-positieve proefpersonen leek de steady-state farmacokinetiek van didanosine niet te beïnvloeden in vergelijking met placebo.

Digoxine: Bij sommige patiënten bleken sommige macrolide antibiotica het microbiële metabolisme van digoxine in de darm te verminderen. Bij patiënten die azitromycine, een verwant azalide antibioticum, kregen tegelijk met digoxine dient rekening gehouden te worden met mogelijk verhoogde digoxinespiegels.

Zidovudine: Enkelvoudige giften van 1000 mg en meervoudige giften van 1200 mg of 600 mg azitromycine hadden weinig effect op de plasmafarmacokinetiek of de renale excretie van zidovudine of zijn glucuronidemetaboliet. Door toediening van azitromycine nam de concentratie van gefosforyleerd zidovudine, de klinisch actieve metaboliet, in de perifere mononucleaire bloedcellen echter toe. Het klinische belang van deze bevinding is onduidelijk, maar kan gunstig zijn voor de patiënten.

Azitromycine heeft geen significante interactie met het hepatische cytochroom P450-systeem. Het ondergaat vermoedelijk niet de farmacokinetische geneesmiddelinteracties zoals wordt waargenomen bij erytromycine en andere macroliden. Bij azitromycine treedt geen inductie van het hepatische cytochroom P450 op en ook geen inactivering via het cytochroom-metabolietcomplex.

Ergotaminederivaten: Aangezien er echter een theoretische kans bestaat op ergotisme wordt gelijktijdig gebruik van azitromycine en ergotaminederivaten niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Er is farmacokinetisch onderzoek gedaan tussen azitromycine en onderstaande geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een significant, door cytochroom P450 gemedieerd metabolisme ondergaan.

Astemizol, alfentanil
Er zijn geen gegevens bekend over interacties met astemizol of alfentanil. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met azitromycine, omdat bekend is dat dit een versterkend effect heeft op deze middelen als ze tegelijk met het macrolide antibioticum erytromycine worden gebruikt.

Atorvastatine: Gelijktijdig gebruik van atorvastatine (10 mg per dag) en azitromycine (500 mg per dag) veranderde de plasmaconcentraties van atorvastatine niet (op grond van onderzoek naar HMG-CoA-reductaseremming).

Carbamazepine: In een farmacokinetisch interactieonderzoek bij gezonde vrijwilligers werd geen significant effect waargenomen op de plasmaspiegels van carbamazepine of de actieve metaboliet van carbamazepine bij patiënten die tegelijk azitromycine kregen.

Cimetidine: In een farmacokinetisch onderzoek naar de effecten van een enkelvoudige dosis cimetidine, die 2 uur vóór azitromycine werd toegediend, op de farmacokinetiek van azitromycine, werd geen verandering van de farmacokinetiek van azitromycine waargenomen.

Orale cumarine-anticoagulantia: In een farmacokinetisch interactieonderzoek veranderde azitromycine het anticoagulerend effect van een enkelvoudige dosis warfarine van 15 mg bij gezonde vrijwilligers niet. Nadat het

middel in de handel is gebracht is melding gemaakt van een versterkte anticoagulatie na gelijktijdige toediening van azitromycine met orale cumarine-anticoagulantia. Hoewel geen oorzakelijk verband is vastgesteld dient aandacht te worden besteed aan de frequentie waarmee de protrombinetijd wordt gemeten als azitromycine wordt gebruikt bij patiënten die orale cumarine-anticoagulantia krijgen.

Ciclosporine: In een farmacokinetisch onderzoek met gezonde vrijwilligers die gedurende 3 dagen een orale dosis azitromycine van 500 mg/dag kregen, gevolgd door een enkelvoudige orale dosis ciclosporine van 10 mg/kg, bleken de C_{max} en de AUC_{0-5} significant verhoogd te zijn. Daarom is voorzichtigheid geboden als overwogen wordt deze geneesmiddelen tegelijk toe te dienen. Als gelijktijdige toediening van deze middelen noodzakelijk is dienen de ciclosporinespiegels gecontroleerd en overeenkomstig te worden aangepast.

Efavirenz: Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis azitromycine van 600 mg en 400 mg efavirenz elke dag gedurende 7 dagen leidde niet tot klinisch significante farmacokinetische interacties.

Fluconazol: Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis azitromycine van 1200 mg veranderde de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis fluconazol van 800 mg niet. De totale blootstelling en halfwaardetijd van azitromycine veranderden niet na gelijktijdige toediening van fluconazol, maar er werd wel een klinisch niet-significante afname van de C_{max} (18%) van azitromycine waargenomen.

Indinavir: Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 1200 mg azitromycine had geen statistische significant effect op de farmacokinetiek van indinavir, toegediend als 800 mg driemaal daags gedurende 5 dagen.

Methylprednisolon: In een farmacokinetisch interactieonderzoek bij gezonde vrijwilligers had azitromycine geen significant effect op de farmacokinetiek van methylprednisolon.

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

Nelfinavir: Gelijktijdige toediening van azitromycine (1200 mg) en nelfinavir bij steady-state (750 mg driemaal daags) leidde tot verhoogde azitromycinespiegels. Er werden geen klinisch significante bijwerkingen waargenomen, en dosisaanpassing is niet nodig.

Rifabutine: Gelijktijdige toediening van azitromycine en rifabutine had geen effect op de serumspiegels van beide geneesmiddelen.

Bij proefpersonen die tegelijk azitromycine en rifabutine kregen is neutropenie waargenomen. Hoewel neutropenie in verband is gebracht met het gebruik van rifabutine is geen causaal verband vastgesteld met de combinatie met azitromycine (zie rubriek 4.8).

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

Terfenadine: Bij farmacokinetisch onderzoek kwamen geen aanwijzingen voor een interactie tussen azitromycine en terfenadine aan het licht. Er zijn zeldzame gevallen gemeld waarin de kans op een dergelijke interactie niet geheel kon worden uitgesloten; er waren echter geen specifieke aanwijzingen dat een dergelijke interactie was opgetreden.

Theofylline: Er zijn geen aanwijzingen voor een klinisch significante farmacokinetische interactie bij gelijktijdige toediening van azitromycine en theofylline aan gezonde vrijwilligers. Aangezien interactie van andere macroliden met theofylline is gemeld dient men bedacht te zijn op tekenen die wijzen op verhoogde theofyllinespiegels.

Triazolam: Bij 14 gezonde vrijwilligers had gelijktijdige toediening van azitromycine 500 mg 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 in vergelijking met triazolam en placebo.

Trimethoprim/sulfamethoxazol: Gelijktijdige toediening van trimethoprim/sulfamethoxazol DS (160 mg/800 mg) gedurende 7 dagen met azitromycine 1200 mg op dag 7 had geen significant effect op de piekconcentraties, de totale blootstelling of de urinaire excretie van trimethoprim of sulfamethoxazol. De serumconcentraties van azitromycine waren vergelijkbaar met de serumconcentratie die in andere onderzoeken werden waargenomen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Reproductieonderzoek bij dieren is uitgevoerd bij doseringen tot dosisconcentraties die voor het moederdier matig toxisch waren. In deze onderzoeken werden geen aanwijzingen gevonden van schade aan de foetus als gevolg van azitromycine. Er zijn echter geen adequate, goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen beschikbaar. Aangezien reproductieonderzoek bij dieren niet altijd een voorspellende waarde heeft voor de respons bij de mens, mag azitromycine alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap als dit strikt noodzakelijk is.

Er zijn geen gegevens over de uitscheiding in moedermelk. Aangezien veel geneesmiddelen in de moedermelk overgaan mag azitromycine niet worden gebruikt bij de behandeling van vrouwen die borstvoeding geven, tenzij de arts van mening is dat de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke nadelen voor de zuigeling.

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

Er zijn geen aanwijzingen dat azitromycine invloed heeft op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Bij de uitoefening van deze handelingen dient rekening gehouden te worden met de bijwerkingen duizeligheid en convulsies.

4.8 Bijwerkingen

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen beschreven die door klinische ervaring en nadat het middel in de handel is gebracht zijn geïdentificeerd, ingedeeld op orgaanklasse en frequentie. De bijwerkingen uit ervaringen nadat het middel in de handel is gebracht zijn cursief weergegeven. De frequentiegroepen zijn ingedeeld op basis van de onderstaande conventie:
Zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk verband houden met azitromycine, op basis van klinisch onderzoek en ervaringen nadat het middel in de handel is gebracht:

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Candidiase, orale candidiase, vaginale infectie
	Niet bekend	*Pseudomembraneuze colitis* (zie rubriek 4.4)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Leukopenie, neutropenie
	Niet bekend	*Trombocytopenie, hemolytische anemie*
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Angio-oedeem, overgevoeligheid
	Niet bekend	*Anafylactische reacties* (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexia
Psychische stoornissen	Soms	Nervositeit
	Zelden	Agitatie
	Niet bekend	*Agressie, angst*
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, dysgeusie
	Soms	Hypo-esthesie, slaperigheid, slapeloosheid
	Niet bekend	*Syncope, convulsies, psychomotorische hyperactiviteit, anosmie, ageusie, parosmie, myasthenia gravis* (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen	Vaak	Verminderd gezichtsvermogen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Doofheid
	Soms	Gehoorstoornis, tinnitus
	Zelden	Vertigo
Hartaandoeningen	Soms	Palpitaties
	Niet bekend	*Torsade de pointes* (zie rubriek 4.4), *aritmie* (zie rubriek 4.4), *inclusief ventriculaire tachycardie*
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	*Hypotensie*
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, buikpijn, misselijkheid, flatulentie
	Vaak	Braken, dyspepsie
	Soms	Gastritis, obstipatie
	Niet bekend	*Pancreatitis, verkleuring van de tong*
Lever- en galaandoeningen	Soms	Hepatitis
	Zelden	Abnormale leverfunctie
	Niet bekend	*Leverfalen* (zie rubriek 4.4.)*, *fulminante hepatitis, hepatische necrose, cholestatische geelzucht*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash, pruritus
	Soms	Stevens-Johnsonsyndroom, fotosensitiviteitsreactie, urticaria
	Niet bekend	*Toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	Vaak	Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	*Acuut nierfalen, interstitiële nefritis*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
	Soms	Pijn op de borst, oedeem, malaise, asthenie
Onderzoeken	Vaak	Verminderd aantal lymfocyten, verhoogd aantal eosinofielen, verlaagd bloedbicarbonaat
	Soms	Verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd alanine-aminotransferase, verhoogd bloedbilirubine, verhoogd bloedureum, abnormaal kaliumgehalte in het bloed
	Niet bekend	*Elektrocardiogram: verlengd QT-interval* (zie rubriek 4.4)

*die in zeldzame gevallen tot de dood hebben geleid

4.9 Overdosering

De bijwerkingen die optraden bij hogere doseringen dan aanbevolen waren vergelijkbaar met de bijwerkingen bij normale doseringen. Bij overdosering zijn algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen aangewezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme:
Azitromycine is een azalide, een subklasse van de macrolide antibiotica. Door te binden aan de 50S-ribosomale subunit voorkomt azitromycine de translocatie van peptideketens van de ene zijde van het ribosoom naar de andere. Als gevolg daarvan wordt RNA-afhankelijke proteïnesynthese in gevoelige organismen voorkomen.

PK/PD verhouding:
Voor azitromycine is AUC/MIC de belangrijkste PK/PD parameter die het best correleert met de doeltreffendheid van azitromycine.

Resistentie mechanisme:
Resistentie tegen azitromycine kan zowel inherent als verworven zijn. Er zijn drie belangrijke mechanismen van resistentie in bacteriën: verandering van de doelregio, verandering van de overdracht van het antibioticum en verandering van het antibioticum zelf. Er bestaat onder *Streptococcus pneumoniae*, betahaemolitische streptococcus van groep A, *Enterococcus faecalis* en *Staphylococcus aureus*, inclusief methiciline resistente *S. aureus* (MRSA), complete kruisresistentie tegen erytromycine, azitromycine en andere macroliden en lincosamiden.

Breekpunten
Volgens de CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) zijn de volgende breekpunten voor azitromycine bepaald;

gevoelig ≤ 2 µg/ml; resistent ≥ 8 µg/ml
Haemophilus spp.: gevoelig ≤ 4 µg/ml
Streptococcus pneumonia en *streptococcus pyogenes*: gevoelig ≤ 0,5 µg/ml; resistent ≥ 2 µg/ml

Gevoeligheid:
De prevalentie van verworven resistentie kan voor geselecteerde species geografisch en in de tijd variëren en is lokale informatie over resistentie wenselijk, in het bijzonder wanneer ernstige infecties behandeld worden. Indien nodig moet het advies van een expert gevraagd worden als de lokale prevalentie van resistentie zo hoog is, dat het nut van het gebruikte middel tegen minstens sommige organismen betwijfeld moet worden.

Pathogenen waarvoor resistentie een probleem kan zijn: prevalentie van resistentie is gelijk aan of groter dan 10% in ten minste 1 land binnen de Europe Unie.

Tabel van gevoelige microörganismen

Gewoonlijk gevoelige soorten
Aerobe Gram-negatieve microörganismen *Haemophilus influenzae** *Moraxella catarrhalis** *Neisseria gonorrhoeae* Andere microörganismen *Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydia trachomatis* *Legionella pneumophila*
Mycobacterium avium
*Mycoplasma pneumonia**
Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn
Aerobe Gram-positieve microörganismen *Staphylococcus aureus** *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus pneumoniae** *Streptococcus pyogenes** Andere microörganismen *Ureaplasma urealyticum*
Inherent resistente microörganismen
Staphylococcus aureus – methicilline resistente en erythromycine resistente stammen *Streptococcus pneumoniae* – penicilline resistente stammen

Escherichia coli *Pseudomonas aeruginosa* *Klebsiella* spp.

* Klinische effectiviteit is aangetoond bij gevoelige geïsoleerde organismen voor goedgekeurde klinische indicaties.

5.2 Farmacokinetische gegevens

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

Distributie
Na orale toediening wordt azitromycine 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 stof in aanzienlijke mate in de weefsels gebonden wordt. Concentraties in de geïnfecteerde weefsels, zoals longen, tonsil en prostaat zijn hoger dan de MRC_{90} van de meest voorkomende pathogenen na een eenmalige dosis van 500 mg.

De eiwitbinding van azitromycine in serum is variabel en varieert, afhankelijk van de serumconcentratie, van 52 % bij 0,05 mg/l tot 12% bij 0,5 mg/l. Het steady state distributievolume bedraagt 31,1 l/kg.

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

Ongeveer 12% van een intraveneus toegediende dosis azitromycine wordt over een periode van 3 dagen onveranderd met de urine uitgescheiden. Hoge concentraties onveranderd azitromycine werden in humane gal gevonden. Tevens werden hierin 10 metabolieten gedetecteerd (gevormd door N- en O- demethylering, door hydroxylering van de desosamine en aglyconringen en door splitsing van het cladinose conjugaat). Een vergelijking van vloeistofchromatografie- en microbiologische bepalingsmethoden toont aan dat de metabolieten microbiologisch inactief zijn.
In diermodellen zijn hoge concentraties azitromycine gevonden in fagocyten. Tevens is gebleken dat gedurende actieve fagocytose hogere concentraties azitromycine worden vrijgegeven dan tijdens inactieve fagocytose. In diermodellen bleek dit proces bij te dragen aan de accumulatie van azitromycine in ontstekingsweefsel.

Nierinsufficientie
Na een eenmalige orale dosis azitromycine van 1 g, stegen de C_{max}. en de AUC_{0-120} met respectievelijk 5.1% en 4.2% in patiënten met milde to matig verminderde nierwerking (glomular filtration rate van 10-80 ml/min) vergeleken met patiënten met een normale nierwerking (GFR > 80 ml/min). In patiënten met ernstig verminderde nierwerking stegen de C_{max} en AUC_{0-120} met respectievelijk 61% en 35% vergeleken met normaal.

Leverinsufficientie
Bij patiënten met een lichte tot matige leverbeschadiging was er, in vergelijking met een normale leverfunctie, geen bewijs van zichtbare veranderingen in de serum farmacokinetiek van azitromycine. Bij deze patiënten lijkt uitscheiding van azitromycine in de urine verhoogt, wellicht om te compenseren voor de gereduceerde leverklaring.

Ouderen
De farmacokinetiek van azitromycine bij oudere mannen was gelijk aan dat van jonge volwassenen: echter, bij oudere vrouwen, ondanks dat er hogere piek concentraties (toename van 30-50%) zijn waargenomen, is er geen significante accumulatie opgetreden.

Zuigelingen, peuters, kinderen en adolescenten
De farmacokinetiek is bestudeerd in kinderen van 4 maanden tot 15 jaar oud, welke capsules, granules of suspensie innamen. Bij 10 mg/kg op dag 1, gevolgd door 5 mg/kg op dagen 2 – 5, was bij kinderen van 0,6-5 jaar met 224 µg/l de bereikte C_{max} enigszins lager dan in volwassenen, evenals bij kinderen van 6-15 jaar na 3 dagen doseren met een C_{max} 383 µg/l De $t_{½}$ was met 36 uur in de oudere kinderen binnen te verwachten niveaus voor volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek
Azitromycine veroorzaakte reversibele phospholipidose in dierproeven waarbij de cumulatieve dosis 40 keer de klinische therapeutische dosis bedroeg, maar in de regel was dit niet geassocieerd met werkelijke toxicologische consequenties. De relevantie van deze bevinding voor mensen die doseringen ontvangen conform de richtlijnen is onbekend.

Electrofysiologische proeven tonen aan dat azitromycine het QT-interval verlengt.

Potentiëel voor mutageniciteit:
Er is geen bewijs van een potentiëel voor genetische en chromosone mutaties bij in-vivo en in-vitro test monsters.

Reproductie toxicologie:
Bij embryotoxiciteitsstudies in muizen en ratten worden geen teratogene effecten waargenomen. Azitromycine doseringen van 100 en 200 mg/kg lichaamsgewicht/dag leidden in ratten tot lichte retardatie van de foetale ossificatie en in gewichtstoename van de moeder. Gedurende peri- en postnatale studies in ratten werden na behandeling met 50 mg/kg/dag en meer azitromycine lichte retardaties in fysieke ontwikkeling en vertraging in de ontwikkeling van reflexen gezien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen
Sucrose
Xanthaangom
Hydroxypropylcellulose
Trinatriumfosfaat watervrij
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Aspartaam (E951)
Karamelaroma
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid
Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid
Ongeopende fles met droge poeder: 36 maanden.
Gereconstitueerde suspensie: 5 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren
Ongeopende fles: Niet bewaren boven 30°C.
Gereconstitueerde suspensie: Niet bewaren boven 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking
HDPE fles met een PP/PE kindveilige sluiting met een borgring.
PE/PP-doseerspuitje (10 ml), afgemeten in 0,25 ml divisies.

Azitromycine 100 mg/5 ml
Inhoud van de fles na reconstitutie: 20 ml (400 mg)

Azitromycine 200 mg/5 ml
Inhoud van de fles na reconstitutie: 15 ml (600 mg), 20 ml (800 mg), 22,5 ml (900 ml), 30 ml (1200 mg), 37,5 ml (1500 mg).

Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen
Bereiding van de suspensie:

Azitromycine 100 mg/5 ml
Schud het droge poeder los. Vul de spuit met 10 ml water en voeg het bij het poeder.

Azitromycine 200 mg/5 ml
Schud het droge poeder los. Vul de spuit met de hoeveelheid water als hieronder beschreven en voeg het bij het poeder.

Voor 15 ml (600 mg) fles: voeg 7,5 ml water toe.
Voor 20 ml (800 mg) fles: voeg 10,0 ml water toe
Voor 22,5 ml (900 mg) fles: voeg 11,0 ml water toe.
Voor 30 ml (1200 mg) fles: voeg 15,0 ml water toe.
Voor 37,5 ml (1500 mg) fles: voeg 18,5 ml water toe.

Goed schudden tot een wit tot bijna wit gekleurde homogene suspensie is verkregen. Voor toediening dient de spuitadaptor in de flessenhals te worden geplaatst en de afsluiting te worden opengemaakt.

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

Sandoz B.V.
Postbus 10332
1301 AH Almere
Nederland

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

RVG 34289
RVG 34290

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

19 oktober 2006

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 en 4.9: 27 mei 2011