

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Azitromycine CF 200 mg/5 ml , poeder voor orale suspensie	RVG 34294	
azithromycin monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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 CF 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* urethritis 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2011	Authorisation	Disk: JW081117	Rev. 3.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Azithromycine CF 200 mg/5 ml , poeder voor orale suspensie	RVG 34294	
azithromycin monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

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.

Azithromycine CF 200 mg/5 ml

Gewicht (kg)	3-daagse therapie	5-daagse therapie		Inhoud van de fles
	Dag 1-3	Dag 1	Dag 2-5	
	10 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag	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 Azithromycine 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 reumatische 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.)

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2011	Authorisation	Disk: JW081117	Rev. 3.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Azitromycine CF 200 mg/5 ml , poeder voor orale suspensie	RVG 34294	
azithromycin monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

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 CF 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 overgevoeligheid voor azitromycine, erytromycine, macrolide of ketolide antibiotica, of voor (één van) de hulpstoffen genoemd in rubriek 6.1 (Lijst van hulpstoffen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals met erythromycine en andere macrolide antibiotica worden zelden ernstige allergische reacties gemeld, waaronder angio-oedeem en anafylaxie (zelden fataal). Sommige van deze reacties hebben geresulteerd in recidiverende symptomen waarbij een langere periode van observatie en behandeling nodig was.

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 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 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. Vanwege de theoretische mogelijkheid dat ergotisme ontstaat, mogen azitromycine en ergotderivaten niet gelijktijdig worden toegediend.

Zoals geldt voor alle antibiotica, verdient het aanbeveling om te letten op tekenen van superinfectie met niet-gevoelige micro-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

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2011	Authorisation	Disk: JW081117	Rev. 3.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Azitromycine CF 200 mg/5 ml , poeder voor orale suspensie	RVG 34294	
azithromycin monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

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 gebruik van macrolide antibiotica. Deze diagnose dient derhalve overwogen te worden bij patiënten die diarree krijgen na aanvang van de behandeling met azitromycine.

Er is geen ervaring betreffende de veiligheid en de effectiviteit van langdurige toepassing van azitromycine bij bovengenoemde indicaties. In het geval van snel recidiverende infecties dient, net zoals in het geval van andere antibiotica, 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).

Verlenging van de cardiale repolarisatie en het QT-interval, met daaruit voortvloeiend een risico op de ontwikkeling van hartaritmieën en torsades de pointes, werden waargenomen bij behandelingen met andere macroliden. Een vergelijkbaar effect met azitromycine kan niet volledig worden uitgesloten bij patiënten met een verhoogd risico op verlengde repolarisatie van het hart (zie rubriek 4.8). Daarom dient azitromycine niet gebruikt te worden:

- door patiënten met een aangeboren of aangetoonde QT-verlenging
- met andere actieve bestanddelen die het QT-interval verlengen zoals anti-arrhythmica van klasse IA en III, cisapride en terfenadine
- door patiënten met een verstoring van de elektrolytenbalans, met name in gevallen van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie.
- door patiënten met klinisch relevante bradycardie, cardiale aritmie of ernstige cardiale insufficiëntie.

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.

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

Azitromycine CF poeder voor orale suspensie 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 erytromycine A resistentie, is het met name belangrijk om de ontwikkeling van het patroon van gevoeligheid voor azitromycine en andere antibiotica in overweging te nemen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2011	Authorisation	Disk: JW081117	Rev. 3.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Azitromycine CF 200 mg/5 ml , poeder voor orale suspensie	RVG 34294	
azithromycin monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

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

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 behandeling met penicilline de eerste keuze.

Sinusitis

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

Acute otitis media

Azitromycine is vaak niet het middel van eerste keus voor de behandeling van acute otitis media.

Geïnfecteerde brandwonden

Azitromycine is niet geïndiceerd voor de behandeling van geïnfecteerde brandwonden.

Seksueel overdraagbare aandoeningen

In geval van seksueel overdraagbare aandoeningen dient een bijkomende infectie van *T. pallidum* te worden uitgesloten.

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

Azitromycine 40 mg/ml poeder voor orale suspensie:

Waarschuwing bij diabetici: 5 ml van de gereconstitueerde suspensie bevat 3,70 g sucrose.

Azitromycine 40 mg/5 ml poeder voor suspensie bevat sucrose (3,70 g/5 ml gereconstitueerde suspensie). Patiënten met zeldzame aangeboren afwijkingen zoals fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptiesyndroom of sucrase-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken, omdat het sucrose bevat.

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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2011	Authorisation	Disk: JW081117	Rev. 3.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Azitromycine CF 200 mg/5 ml , poeder voor orale suspensie	RVG 34294	
azithromycin monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

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 metabooliet, in de perifere mononucleaire bloedcellen toe. De klinische significantie van deze bevinding is nog 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-metaboolietcomplex vindt bij azitromycine niet plaats.

Ergotaminederivaten

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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2011	Authorisation	Disk: JW081117	Rev. 3.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Azitromycine CF 200 mg/5 ml , poeder voor orale suspensie	RVG 34294	
azithromycin monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

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.

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 farmacokinetisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers veranderde azitromycine het antistollingseffect van één dosis van 15 mg warfarine niet. Er zijn meldingen van versterkte antistolling bij 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.

Ciclosporine

In een farmacokinetisch onderzoek met gezonde vrijwilligers die gedurende 3 dagen een orale dosis azitromycine van 500 mg/dag kregen 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 bewaakt en de dosis dienovereenkomstig 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

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2011	Authorisation	Disk: JW081117	Rev. 3.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Azitromycine CF 200 mg/5 ml , poeder voor orale suspensie	RVG 34294	
azithromycin monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

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

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

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

Rifabutine

Gelijktijdige toediening van azitromycine en rifabutine had geen effect op de serum-concentratie van beide geneesmiddelen. Neutropenie is gezien bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met azitromycine en rifabutine kregen. Ondanks het feit dat neutropenie in verband gebracht is met het gebruik van rifabutine, kon een causaal verband met de combinatie met azitromycine niet worden vastgesteld (zie rubriek 4.8).

Sildenafil

Bij normale gezonde 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 metabooliet 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

In farmacokinetisch onderzoek is geen interactie tussen azitromycine en theofylline gebleken bij gelijktijdige toediening aan gezonde vrijwilligers. Omdat interacties van andere macroliden met theofylline zijn gemeld, dient men alert te zijn op tekenen die duiden op verhoging van de theofyllinespiegel.

Triazolam

Bij 14 gezonde vrijwilligers had gelijktijdige toediening van 500 mg azitromycine op dag 1 en 250 mg op dag 2 en 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 en 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 CYP 3A4. Omdat macroliden dit enzym remmen, kan gelijktijdig gebruik van cisapride de verlenging van

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2011	Authorisation	Disk: JW081117	Rev. 3.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Azitromycine CF 200 mg/5 ml , poeder voor orale suspensie	RVG 34294	
azithromycin monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

het QT-interval, ventriculaire aritmieën en torsades de pointes vergroten.

Astemizol, alfentanil

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

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 van het vermogen om machines te bedienen

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

4.8 Bijwerkingen

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			Pseudo-membraneuze colitis (zie rubriek 4.4)

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2011	Authorisation	Disk: JW081117	Rev. 3.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Azitromycine CF 200 mg/5 ml , poeder voor orale suspensie	RVG 34294	
azithromycin monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Leukopenie, neutropenie			Trombocytopenie, hemolytische anemie
Immuunsysteem- aandoeningen			Angio-oedeem, overgevoeligheid			Anafylactische reactie (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Anorexie				
Psychische stoornissen			Nervositeit	Agitatie		Agressie, angst
Zenuwstelsel- aandoeningen		Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, dysgeusie	Hypoesthesie, somnolentie, insomnie			Syncope, convulsie, psychomotorische hyperactiviteit, anosmie, ageusie, parosmie Myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen		Visusstoornis				
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen		Doofheid	Hoorstoornis, tinnitus	Vertigo		
Hartaandoeningen			Palpitaties			Torsade de pointes (zie rubriek 4.4), aritmie (zie rubriek 4.4) met inbegrip van ventriculaire tachycardie

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2011	Authorisation	Disk: JW081117	Rev. 3.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Azithromycine CF 200 mg/5 ml , poeder voor orale suspensie	RVG 34294	
azithromycin monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloedvataandoeningen						Hypotensie
Maagdarmstelselaandoeningen	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-Johnsonsyndroom, lichtgevoelighedsreactie, urticaria			Toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		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			

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2011	Authorisation	Disk: JW081117	Rev. 3.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Azitromycine CF 200 mg/5 ml , poeder voor orale suspensie	RVG 34294	
azithromycin monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-12

Stelsel/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Onderzoeken		Verlaagd aantal lymfocyten, verhoogd aantal eosinofielen, verlaagd bicarbonaat in bloed	Verhoogd aspartaat-amino-transferase, 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 verschijnselen die optraden bij hoger dan aanbevolen doseringen waren gelijk aan bekende bijwerkingen bij normale dosering. Kenmerkende symptomen van overdosering met macrolide antibiotica zijn: reversibel gehoorverlies, ernstige misselijkheid, braken en diarree. In geval van een overdosering zijn maagspoeling en algemene 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:

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2011	Authorisation	Disk: JW081117	Rev. 3.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Azitromycine CF 200 mg/5 ml , poeder voor orale suspensie	RVG 34294	
azithromycin monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-13

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*, beta-haemolytische 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 pneumoniae en *streptococcus pyogenes*: gevoelig $\leq 0,5$ 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 Europese Unie.

Tabel van gevoelige microorganismen

Gewoonlijk gevoelige soorten
Aerobe Gram-negatieve microorganismen <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Andere microorganismen <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn
Aerobe Gram-positieve microorganismen <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> *

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2011	Authorisation	Disk: JW081117	Rev. 3.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Azitromycine CF 200 mg/5 ml , poeder voor orale suspensie	RVG 34294	
azithromycin monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-14

Andere microorganismen <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Inherent resistente microorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> – methicilline resistente en erythromycine resistente stammen <i>Streptococcus pneumoniae</i> – penicilline resistente stammen <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> 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 uitgezeten (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 MRC₉₀ 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 bepalingmethoden 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.

Nierinsufficiëntie

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2011	Authorisation	Disk: JW081117	Rev. 3.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Azitromycine CF 200 mg/5 ml , poeder voor orale suspensie	RVG 34294	
azithromycin monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-15

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 tot matig verminderde nierwerking (glomerular 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.

Leverinsufficiëntie

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 $t_{1/2}$ was met 36 uur in de oudere kinderen binnen te verwachten niveaus voor volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Azitromycine veroorzaakte reversibele fosfolipidose 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 chromosomale 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 leiden 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2011	Authorisation	Disk: JW081117	Rev. 3.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Azitromycine CF 200 mg/5 ml , poeder voor orale suspensie	RVG 34294	
azithromycin monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-16

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.

Inhoud van de fles na reconstitutie: 15 ml (600 mg), 20 ml (800 mg), 22,5 ml (900 mg), 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 CF 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 spuitadapter in de flessenhals te worden geplaatst en de afsluiting te worden opengemaakt.

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2011	Authorisation	Disk: JW081117	Rev. 3.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Azitromycine CF 200 mg/5 ml , poeder voor orale suspensie	RVG 34294	
azithromycin monohydrate		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-17

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

Centrafarm B.V.
Nieuwe Donk 3
4879 AC Etten-Leur
Nederland

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

RVG 34294

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

19 oktober 2006

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8: 9 juni 2011

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2011	Authorisation	Disk: JW081117	Rev. 3.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------