

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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 de volgende 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 (zie rubriek 4.4)
- 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* urethrititis 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 tot en met 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.

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 |

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 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.)

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

Overgevoeligheid voor azitromycine, andere macrolide antibiotica of voor één van de overige 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.

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

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.

Vanwege de theoretische mogelijkheid van ergotisme, dienen azitromycine en ergotaminederivaten niet samen te worden toegediend (zie rubriek 4.5).

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. 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 electrolytenbalans, met name in gevallen van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie.

- door patiënten met klinisch relevante bradycardie, cardiale aritmie of ernstige cardiale insufficiëntie.

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

Azitromycine 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.

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. palladium* te worden uitgesloten.

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

Gebruik bij nierbeschadiging: er is geen aanpassing van de dosering nodig bij patiënten met een lichte tot matige nierbeschadiging (GFR 10-80 ml/min). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierbeschadiging (GFR < 10 ml/min) omdat systemische blootstelling kan toenemen (zie rubriek 5.2).

Gebruik bij leverbeschadiging: omdat azitromycine gemetaboliseerd wordt in de lever en uitgescheiden in de gal, dient dit geneesmiddel niet gebruikt te worden door patiënten die lijden aan ernstige leveraandoeningen. Er zijn geen studies uitgevoerd met betrekking tot de behandeling van deze patiënten met azitromycine. Wanneer ernstige leverbeschadiging optreedt, dient behandeling met azitromycine te worden beëindigd.

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

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.

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.

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.

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.

Ciclosporine

Op grond van beperkte farmacokinetische gegevens over interactie tussen azitromycine en ciclosporine bij gezonde vrijwilligers, dient men voorzichtig te zijn bij het gelijktijdig toedienen van deze geneesmiddelen. Indien gezamenlijke toediening nodig is, moeten de ciclosporinespiegels gecontroleerd worden en zo nodig dient de ciclosporinedosis te worden aangepast.

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.

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 30% werden verminderd. Azitromycine dient minstens 1 uur voor of 2 uur na antacida ingenomen te worden.

Cimetidine

Een enkele dosis cimetidine toegediend 2 uur voor azitromycine had geen effect op de farmacokinetiek van azitromycine.

Methylprednisolon

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

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. Echter, door toediening van azitromycine nam de concentratie van gefosforyleerd zidovudine, de klinisch actieve metafoliet, in de perifere mononucleaire bloedcellen toe. De klinische significantie van deze bevinding is nog onduidelijk, maar kan mogelijk een voordeel zijn voor patiënten.

Terfenadine

Azitromycine heeft geen effect op de farmacokinetiek van terfenadine, toegediend elke 12 uur, in de aanbevolen dosering van 60 mg. Toevoeging van azitromycine resulteerde niet in een significante verandering van de cardiale repolarisatie (QT interval), gemeten bij een steady state dosering van terfenadine.

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

Didanosine

In vergelijking met een placebo, leken bij 6 proefpersonen dagelijkse doseringen van 1200 mg azitromycine met didanosine geen effect op de farmacokinetiek van didanosine te hebben.

Rifabutine

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

Astemizol, triazolam, midazolam, alfentanil

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

Indinavir

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 1200 mg azitromycine had geen statistisch significant effect op de farmacokinetiek van indinavir, wanneer toegediend als 800 mg driemaal per dag gedurende 5 dagen.

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.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Reproductie-studies bij dieren laten zien dat het de placenta passeert. Er zijn geen teratogene effecten waargenomen in reproductie-studies in ratten (zie ook rubriek 5.3). De veiligheid van azitromycine is niet gegarandeerd m.b.t. het gebruik van de actieve stof

gedurende zwangerschap. Daarom dient azitromycine niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap, behalve in levensbedreigende situaties wanneer er geen adequate alternatieven beschikbaar zijn.

Borstvoeding

Azitromycine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Omdat niet bekend is in hoeverre azitromycine nadelige effecten heeft op de zuigeling die borstvoeding krijgt, dient het geven van borstvoeding te worden gestaakt tijdens de behandeling met azitromycine. Behalve andere zaken bestaat de mogelijkheid van het optreden van diarree, schimmelinfectie in het slijmvlies evenals sensibilisatie bij de zuigeling. Het wordt aanbevolen om de moedermelk weg te gooien gedurende de behandeling en tot 2 dagen na het beëindigen van de behandeling. Het geven van borstvoeding kan hierna weer worden voortgezet.

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 dit hoofdstuk worden bijwerkingen als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet beoordeeld worden op grond van beschikbare gegevens).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Hartaandoeningen

Zelden: palpitaties, aritmie (waaronder ventriculaire tachycardie).

Er bestaat een potentieel risico op QT-verlenging en torsades de pointes bij daarvoor gepredisponeerde patiënten (zie rubriek 4.4).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: trombocytopenie, hemolytische anemie, voorbijgaande episodes van milde neutropenie zijn waargenomen in klinisch onderzoek. Hiervoor kon geen causaal verband met het gebruik van azitromycine worden vastgesteld.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: duizeligheid, convulsies, hoofdpijn, slaperigheid, verandering van reuk en/of smaak;
Zelden: paresthesie, syncope, insomnia, hyperactiviteit.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden: gehoorverlies inclusief doofheid en/of tinnitus is gemeld bij langdurig gebruik van hoge doses azitromycine tijdens klinisch onderzoek. In die gevallen waar follow-up gegevens beschikbaar waren, bleek de meerderheid van deze bijwerkingen reversibel te zijn.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, braken, diarree, maagdarmklachten (pijn/krampen);

Soms: zeer waterige ontlasting (als gevolg van infrequent uitdrogen van het systeem), flatulentie, gestoorde spijsvertering.

Zelden: obstipatie, verkleuring van de tong, pancreatitis. Verkleuring van de tanden en pseudomembraneuze colitis zijn gemeld.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: interstitiële nefritis, acuut nierfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: allergische reacties waaronder huiduitslag en pruritus;

Zelden: allergische reacties waaronder angio-oedeem, urticaria, fotosensitiviteit. Ernstige huidreacties waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: artralgie.

Voedings- en stofwisselingstoornissen

Soms: anorexia

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: vaginitis

Zelden: candidiasis

Bloedvataandoeningen

Zelden: hypotensie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden: asthenie, vermoeidheid, malaise

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: anafylaxie, inclusief oedeem (zelden fataal) (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaandoeningen

Zelden: abnormale leverfunctie, waaronder hepatitis en cholestatische geelzucht zijn gemeld, als ook zeldzame gevallen van hepatische necrose en leverfalen, hetgeen in zeldzame gevallen tot de dood heeft geleid.

Psychische stoornissen

Zelden: agressieve reacties, rusteloosheid, angst, zenuwachtigheid, depersonalisatie, bij oudere patiënten kan delirium optreden.

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

Algemene 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*, beta-haemolitische 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 ≤ 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 gevoeligheid

| 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> * |

| |
|--|
| 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 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 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.

Pharmacokinetiek in bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

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 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.

100 mg/5 ml

Inhoud van de fles na reconstitutie: 20 ml (400 mg).

200 mg/5 ml

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:

Schud het droge poeder los. Vul de spuit met de hoeveelheid water als hieronder beschreven en voeg het bij het poeder.

100 mg/5 ml sterkte

Voor 20 ml (800 mg) fles: voeg 10,0 ml water toe

200 mg/5 ml sterkte

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

Mylan B.V.
Dieselweg 25
3752 LB Bunschoten

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

RVG 34299 (Azitromycine Mylan 100 mg/5 ml, poeder voor orale suspensie)

RVG 34300 (Azitromycine Mylan 200 mg/5 ml, poeder voor orale suspensie)

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

19 oktober 2006

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening van de tekst: betreft rubriek 1, 2, 6.5, 6.6, 7 en 8
9 september 2009