Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZITROMAX 200 mg/5 ml Poeder voor orale suspensie
ZITROMAX 250 mg Filmomhulde tabletten
ZITROMAX 500 mg Filmomhulde tabletten
ZITROMAX 600 mg Filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Filmomhulde tabletten van 250 mg: witte tot gebroken witte filmomhulde, gemodifieerde ovaalvormige tabletten, met het opschrift «ZTM250» aan de ene kant en «PFIZER» aan de andere kant.

Filmomhulde tabletten van 500 mg: witte tot gebroken witte, filmomhulde, gemodifieerde ovaalvormige gleuftabletten, met het opschrift «ZTM500» aan de ene kant en «PFIZER» aan de andere kant.

Filmomhulde tabletten van 600 mg: witte tot gebroken witte, filmomhulde, gemodifieerde ovaalvormige gleuftabletten, met het opschrift «ZTM600» aan de ene kant en «PFIZER» aan de andere kant.

Poeder voor orale suspensie: wit tot gebroken wit poeder met een licht gevanilleerde kersen-/bananengeur.

ZITROMAX 250 mg, 500 mg en 600 mg Filmomhulde tabletten:
De werkzame stof is azithromycine. Het is aanwezig in de vorm van azithromycinedihydraat (262,01 mg, 524,03 mg of 628,84 mg), wat overeenkomt met respectievelijk 250 mg, 500 mg of 600 mg azithromycine in de vorm van een base.

ZITROMAX 200 mg/5 ml Poeder voor orale suspensie:
De werkzame stof is azithromycine. Het is aanwezig in de vorm van azithromycinedihydraat (50,08 mg), wat overeenkomt met 47,78 mg azithromycine in de vorm van een base per 1 g.

Hulpstof met bekend effect:
De poeder voor orale suspensie bevat sucrose (3,87 g / 5 ml gereconstitueerde suspensie) (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten
De 500 mg and 600 mg tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Poeder voor orale suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ZITROMAX is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf de leeftijd van 6 maanden.

ZITROMAX is geïndiceerd in de behandeling van lichte tot matige infecties veroorzaakt door gevoelige micro-organismen die betrokken zijn bij de volgende aandoeningen:

Volwassenen en adolescenten:

- Als keuzebehandeling:

- Niet-gecompliceerde uretritis en cervicitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*.

- Als tweedelijnsbehandeling bij personen met een type I-allergie voor penicilline of wanneer penicilline om andere redenen niet geschikt is:

- Acute bacteriële bronchitis
- Acute exacerbatie van chronische bronchitis
- Acute bacteriële sinusitis
- Acute middenoorontsteking
- Niet-gecompliceerde huidinfecties
- Tonsillitis/faryngitis veroorzaakt door groep A streptokokken
- Milde tot matige door de gemeenschap verworven pneumonitis (community acquired pneumonie)

Kinderen:
– Als tweedelijnsbehandeling bij:

- Acute middenoorontsteking (vanaf de leeftijd van 6 maanden)
- Tonsillitis/faryngitis veroorzaakt door groep A streptokokken (vanaf de leeftijd van 2 jaar)

ZITROMAX dient echter niet gebruikt te worden als empirische behandeling van deze infecties, indien de prevalentie van resistente stammen gelijk is aan of hoger is dan 10% (zie rubriek 5.1).

ZITROMAX is ook geïndiceerd in de volgende omstandigheden:

- Profylaxe van gedissemineerde infecties veroorzaakt door het Mycobacterium avium-intracellulare (MAC) complex, alleen of in combinatie met rifabutine bij patiënten met hiv-infectie in een gevorderd stadium
- Behandeling van gedissemineerde infectie veroorzaakt door het MAC (DMAC) complex bij patiënten met hiv-infectie in een gevorderd stadium.

Er moet rekening gehouden worden met officiële richtlijnen over een juist gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

ZITROMAX wordt oraal toegediend in één enkele inname per dag. De tabletten kunnen ingenomen worden met voedsel. De voorafgaande inname van voedsel kan alle gastro-intestinale bijwerkingen veroorzaakt door de toediening van azithromycine verbeteren. Zoals voor vele andere antibiotica moet de orale suspensie minstens één uur vóór of twee uur na de maaltijd worden ingenomen.

Volwassenen (met inbegrip van oudere patiënten zonder manifeste nier- of leverinsufficiëntie) **en grote kinderen** (gewicht > 45 kg).

- Acute bacteriële bronchitis, acute exacerbatie van chronische bronchitis, acute bacteriële sinusitis, acute middenoorontsteking, niet-gecompliceerde huidinfecties, tonsillitis veroorzaakt door groep A streptokokken en milde tot matige door de gemeenschap verworven pneumonitis: de totale dosis bedraagt 1,5 g, te verdelen over 3 of 5 dagen.

Schema 3 dagen: 500 mg per dag gedurende 3 dagen.
Schema 5 dagen: 500 mg de eerste dag, 250 mg de 4 volgende dagen.

- Niet-gecompliceerde uretritis en cervicitis veroorzaakt door Chlamydia trachomatis: 1 g in een unieke orale inname.

- Profylactische behandeling van MAC-infecties bij patiënten geïnfecteerd door het humaan immunodeficiëntievirus (hiv): 1,2 g per week.

- Behandeling van gedisseminеerde MAC-infecties (DMAC) bij patiënten met een hiv-infectie in een gevorderd stadium: de aanbevolen dosis bedraagt 600 mg eenmaal per dag. De aanbevolen behandelingsduur voor personen met een gevorderde hiv-infectie is ≥ 12 maanden. Azithromycine moet toegediend worden in combinatie met andere antimycobacteriële agentia die *in vitro* een bewezen activiteit bezitten bij MAC-infecties, namelijk ethambutol in de aanbevolen dosis.

Bij patiënten met de volgende aandoeningen:

Leverinsufficiëntie
Behandeling in geval van **lichte tot matige leverinsufficiëntie**: Men kan hetzelfde doseringsschema toepassen als bij een normale leverfunctie (zie rubriek 4.4).
Er zijn nog geen klinische gegevens beschikbaar bij patiënten met een **ernstige leveraandoening**.

Nierinsufficiëntie
Behandeling in geval van nierinsufficiëntie: geen enkele doseringsaanpassing is vereist bij patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid van 10-80 ml/min. Voorzichtigheid is geboden wanneer azithromycine toegediend wordt aan patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid < 10 ml/min (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten
Bij kinderen bedraagt de aanbevolen totale maximumdosis 1500 mg, ongeacht de behandeling.

Schema 3 dagen: 10 mg/kg per dag gedurende 3 dagen.
Schema 5 dagen: 10 mg/kg de eerste dag, 5 mg/kg per dag de 4 volgende dagen.

Voor streptokokkentonsillitis bij kinderen is azithromycine doeltreffend gebleken in een unieke dagdosis van 10 mg/kg of 20 mg/kg gedurende 3 dagen. De dagdosis mag echter niet hoger zijn dan 500 mg.
De tabletten van ZITROMAX dienen niet gebruikt te worden bij kinderen van minder dan 45 kg.

Bij ouderen:
Bij ouderen wordt dezelfde dosis gebruikt als bij volwassen patiënten. Omdat oudere patiënten, patiënten kunnen zijn met aanhoudende pro-aritmische aandoeningen, wordt speciale voorzichtigheid aanbevolen vanwege het risico op de ontwikkeling van hartaritmie en torsades de pointes (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Via orale weg.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof (azithromycine), voor erythromycine, voor macrolide of ketolide antibiotica, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid
Zoals met erythromycine en andere macroliden werden zeldzame ernstige allergische reacties gemeld, waaronder angio-oedeem en anafylaxie (zelden fataal) en dermatologische reacties, waaronder acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), syndroom van Stevens-Johnson (SSJ), toxische epidermale necrolyse (TEN) (zelden fataal) en DRESS-syndroom (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Sommige van deze reacties met azithromycine resulteerden in terugkerende symptomen en vereisten een langere observatie- en behandelingsperiode.
Wanneer een allergische reactie optreedt, moet het innemen van het geneesmiddel worden gestaakt en moet een passende behandeling worden opgestart. De artsen moeten weten dat allergische symptomen terug kunnen optreden wanneer de symptomatische behandeling wordt gestaakt.

Hepatotoxiciteit
Aangezien azithromycine hoofdzakelijk via de lever geëlimineerd wordt, dient azithromycine met omzichtigheid toegediend te worden bij patiënten met significante leverziekte. Gevallen van fulminante hepatitis mogelijk leidend tot levensbedreigend leverfalen werden gemeld met azithromycine (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten kunnen een vooraf bestaande leverziekte gehad hebben of kunnen andere hepatoxische geneesmiddelen ingenomen hebben.

In geval van tekens en symptomen van leverdisfunctie, zoals snel ontwikkelende asthenie, geassocieerd met geelzucht, donkere urine, een tendens tot bloeden of leverencefalopathie, moeten onmiddellijk leverfunctietests/-onderzoeken uitgevoerd worden. De toediening van azithromycine moet gestopt worden als een leverdisfunctie optreedt.

Hypertrofische pylorusstenose bij zuigelingen
Er werden gevallen van hypertrofische pylorusstenose gemeld na het gebruik van azithromycine bij zuigelingen (behandeling tot 42 dagen na de geboorte). Ouders en verzorgers moeten worden geïnformeerd hun arts te raadplegen als braken of geïrriteerdheid tijdens het voeden optreedt.

Moederkorenderivaten
Bij patiënten die moederkorenderivaten krijgen, werd ergotisme versneld bij gelijktijdige toediening van sommige macrolide antibiotica. Er zijn geen gegevens beschikbaar over een mogelijke interactie tussen moederkoren en azithromycine. Omwille van de theoretische mogelijkheid van ergotisme, mogen azithromycine en moederkoren niet gelijktijdig toegediend worden.

Superinfectie:
Zoals met alle antibioticapreparaten, is het aanbevolen op symptomen te letten van superinfectie met niet-gevoelige organismen, inclusief schimmels.

Clostridium difficile-geassocieerde diarree (CDAD)
Met bijna alle antibacteriële middelen, inclusief azithromycine, werd *Clostridium difficile*-geassocieerde diarree (CDAD) gemeld, waarvan de ernst kan variëren van lichte diarree tot fatale colitis. De behandeling met antibacteriële middelen wijzigt de normale flora van het colon en leidt tot overgroei van *C. difficile*.

C. difficile produceert toxines A en B die bijdragen aan de ontwikkeling van CDAD. Hypertoxine-producerende stammen van *C. difficile* verhogen de morbiditeit en mortaliteit omdat deze infecties immuun kunnen zijn voor een antimicrobiële behandeling en een colectomie kunnen vereisen. Bij alle patiënten met diarree na antibioticagebruik moet CDAD overwogen worden. Een nauwgezette medische voorgeschiedenis is noodzakelijk aangezien optreden van CDAD langer dan twee maanden na toediening van antibacteriële middelen gemeld werd.

Nierinsufficiëntie
Bij patiënten met een GFR <10 ml/min werd een 33% hogere systemische blootstelling aan azithromycine waargenomen (zie rubriek 5.2).

Verlengd QT-interval
Bij behandeling met macroliden, waaronder azithromycine, werden een verlengde cardiale repolarisatie en een verlengd QT-interval, met een risico op het ontwikkelen van hartaritmie en torsades de pointes waargenomen. (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Omwille van de volgende situaties die een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (onder meer torsade de pointes) inhouden, en die kunnen leiden tot een hartstilstand, moet azithromycine met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met aanhoudende pro-aritmische aandoeningen (voornamelijk vrouwen en oudere patiënten). De voorschrijvende artsen moeten rekening houden met het risico van verlengd QT-interval, dat tot overlijden kan leiden, wanneer zij de voordelen en risico's van azithromycine afwegen bij risicogroepen, zoals patiënten:

- Met congenitale of gedocumenteerde QT-verlenging
- Die thans behandeld worden met andere werkzame bestanddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen zoals antiaritmica van klasse IA (kinidine en procaïnamide) en klasse III (dofetilide, amiodaron en sotalol), cisapride en terfenadine; antipsychotica zoals pimozide; antidepressiva zoals citalopram; en fluorquinolonen zoals moxifloxacine en levofloxacine (zie rubriek 4.5)
- Met een elektrolytenstoornis, vooral in geval van hypokaliëmie en hypomagnesemie
- Met klinisch relevante bradycardie, hartaritmie of ernstige hartinsufficiëntie

Verergering van de symptomen van myasthenia gravis en beginnend myastheniesyndroom zijn gemeld bij patiënten die een azithromycinetherapie krijgen (zie rubriek 4.8).

De veiligheid en de doeltreffendheid voor de preventie of de behandeling van Mycobacterium avium complex bij kinderen zijn niet vastgesteld.

ZITROMAX 200 mg/5 ml poeder voor orale suspensie:

Diabetes
Opgepast bij diabetespatiënten: 5 ml gereconstitueerde suspensie bevat 3,87 g sucrose.

ZITROMAX 200 mg/5 ml poeder voor orale suspensie bevat sucrose (3,87 g / 5 ml gereconstitueerde suspensie). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose-malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet of per 5 ml eorale suspensie, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antacida: in een farmacokinetische studie die de effecten onderzocht van de gelijktijdige toediening van antacida met azithromycine werd geen effect op de globale biologische beschikbaarheid waargenomen hoewel de piekserumconcentraties ongeveer 24% verlaagd waren. Patiënten die azithromycine en antacida krijgen mogen deze geneesmiddelen niet gelijktijdig nemen.

Cetirizine: bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte de gelijktijdige toediening van een vijfdaagse behandeling met azithromycine en cetrizine 20 mg in steady state geen farmacokinetische interactie en geen significante veranderingen in het QT-interval.

Didanosine (Dideoxyinosine): de gelijktijdige toediening van azithromycine 1200 mg/dag en didanosine 400 mg/dag bij 6 HIV-positieve patiënten leek de steady state farmacokinetiek van didanosine niet te beïnvloeden vergeleken met placebo.

Digoxine en colchicine (P-gp-substraten): van een gelijktijdige toediening van macrolide-antibiotica, waaronder azithromycine, met P-glycoproteïnesubstraten zoals digoxine en colchicine, is gemeld dat dit leidt tot verhoogde serumspiegels van het P-glycoproteïnesubstraat. Daarom geldt dat als azithromycine en P-gp-substraten zoals digoxine gelijktijdig worden toegediend rekening moet worden gehouden met de mogelijkheid van verhoogde serumconcentraties van het substraat. Klinische controle en eventuele controle van de digoxine serumspiegel moet tijdens de behandeling met azitromycine worden uitgevoerd en na het stopzetten van de behandeling.

Moederkoren: Er is een theoretische mogelijke interactie tussen azithromycine en moederkorenderivaten (zie rubriek 4.4).

Zidovudine: enkelvoudige dosissen van 1000 mg en veelvoudige dosissen van 1200 mg of 600 mg azithromycine hadden weinig effect op de plasmafarmacokinetiek of urine-uitscheiding van zidovudine of zijn glucuronidemetaboliet. Niettemin verhoogde de toediening van azithromycine de concentraties van gefosforyleerd zidovudine, het klinisch actieve metaboliet, in de mononucleaire cellen van het perifere bloed. De klinische betekenis van deze bevinding is onduidelijk, maar het kan patiënten ten goede komen.

Er is geen significante wisselwerking tussen azithromycine en het hepatische cytochroom P450 systeem. Er wordt niet geloofd dat het farmacokinetische geneesmiddeleninteracties ondergaat zoals waargenomen met erythromycine en andere macroliden. De inductie of inactivering van hepatisch cytochroom P450 via een complex van cytochroom-metabolieten treedt niet op met azithromycine.

Bromocriptine: Azithromycine interageert niet significant met het hepatisch cytochroom P450-enzymsysteem. Men denkt niet dat het onderhevig is aan de farmacokinetische geneesmiddelinteracties die waargenomen worden met erythromycine en andere macroliden. Ofschoon er met azithromycine geen inductie of inactivering bestaat van het hepatisch cytochroom P450 via het cytochroom-metabolietcomplex, is het aanbevolen om azithromycine niet te gebruiken in combinatie met geneesmiddelen zoals bromocriptine, waarvan de interacties met erythromycine potentieel gevaarlijk zijn en niet bestudeerd werden met azithromycine.
Er zijn farmacokinetische studies uitgevoerd tussen azithromycine en de volgende geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een significant cytochroom P450 gemedieerd metabolisme ondergaan.

Atorvastatine: de gelijktijdige toediening van atorvastatine (10 mg/dag) en azithromycine (500 mg/dag) wijzigde de plasmaconcentraties van atorvastatine niet (op basis van een HMG CoA-reductaseanalyse). Na het in de handel brengen zijn echter gevallen van rabdomyolyse gemeld bij patiënten die azithromycine kregen met statinen.

Carbamazepine: in een farmacokinetische interactiestudie bij gezonde vrijwilligers werd geen significant effect waargenomen op de plasmaspiegels van carbamazepine of zijn actieve metaboliet bij patiënten die gelijktijdig azithromycine kregen.

Cimetidine: in een farmacokinetische studie die de effecten onderzocht van een enkelvoudige dosis cimetidine, toegediend 2 uur vóór azithromycine, op de farmacokinetiek van azithromycine, werd geen wijziging van de farmacokinetiek van azithromycine waargenomen.

Coumarine-achtige orale anticoagulantia: in een farmacokinetische interactiestudie wijzigde azithromycine het anticoagulerende effect van een enkelvoudige dosis van 15 mg warfarine niet bij gezonde vrijwilligers. In de post-marketing-periode waren er meldingen van een versterkte anticoagulerende werking na gelijktijdige toediening van azithromycine en coumarine-achtige orale anticoagulantia. Hoewel geen oorzakelijk verband aangetoond is moet aandacht besteed worden aan de frequentie van de protrombinetijdcontrole wanneer azithromycine gebruikt wordt bij patiënten die coumarine-achtige orale anticoagulantia krijgen.

Cyclosporine: in een farmacokinetische studie met gezonde vrijwilligers die gedurende 3 dagen een orale dosis van 500 mg/dag azithromycine kregen en vervolgens een enkelvoudige orale dosis van 10 mg/kg cyclosporine, waren de resulterende cyclosporine C_{max} en AUC_{0-5} significant verhoogd. Bijgevolg is voorzichtigheid geboden vooraleer gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen wordt overwogen. Indien gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen noodzakelijk is, moeten de cyclosporinespiegels gecontroleerd worden en de dosis dienovereenkomstig aangepast.

Efavirenz: de gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 600 mg azithromycine en 400 mg efavirenz dagelijks gedurende 7 dagen leidde niet tot klinisch significante farmacokinetische interacties.

Fluconazol: de gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 1200 mg azithromycine wijzigde de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis van 800 mg fluconazol niet. De totale blootstelling en halveringstijd van azithromycine werden niet beïnvloed door de gelijktijdige toediening van fluconazol, niettemin werd een klinisch niet significante daling van de C_{max} (18%) van azithromycine waargenomen.

Indinavir: de gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 1200 mg azithromycine had geen statistisch significant effect op de farmacokinetiek van indinavir 800 mg driemaal daags toegediend gedurende 5 dagen.

Methylprednisolon: in een farmacokinetische interactiestudie bij gezonde vrijwilligers had azithromycine geen significant effect op de farmacokinetiek van methylprednisolon.

Midazolam: bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte de gelijktijdige toediening van azithromycine 500 mg/dag gedurende 3 dagen geen klinisch

significante wijzigingen in de farmacokinetiek en farmacodynamiek van een enkelvoudige dosis van 15 mg midazolam.

Nelfinavir: de gelijktijdige toediening van azithromycine (1200 mg) en nelfinavir in steady state (750 mg driemaal per dag) leidde tot verhoogde concentraties azithromycine. Er werden geen klinisch significante bijwerkingen waargenomen en een dosisaanpassing was niet vereist.

Fenytoïne: De macroliden kunnen een verhoging van de serumspiegel van fenytoïne veroorzaken. Daarom is voorzichtigheid geboden alvorens over te gaan tot gelijktijdige toediening van deze substanties.

Rifabutine: de gelijktijdige toediening van azithromycine en rifabutine had geen invloed op de serumconcentraties van de geneesmiddelen.

Neutropenie werd waargenomen bij proefpersonen die gelijktijdig met azithromycine en rifabutine behandeld werden. Hoewel neutropenie geassocieerd werd met het gebruik van rifabutine, werd geen oorzakelijk verband met de combinatie met azithromycine vastgesteld (zie rubriek 4.8).

Sildenafil: bij normale, gezonde mannelijke vrijwilligers werd geen effect van azithromycine (500 mg/dag gedurende 3 dagen) aangetoond op de AUC en C_{max}, van sildenafil of zijn belangrijkste circulerende metaboliet.

Terfenadine: farmacokinetische studies hebben geen bewijs gemeld van een interactie tussen azithromycine en terfenadine. Er zijn zeldzame gevallen gemeld waarbij de mogelijkheid van dergelijke interactie niet volledig kon uitgesloten worden; er was echter geen specifiek bewijs van dergelijke interactie.

Theofylline: er is geen bewijs van een klinisch significante farmacokinetische interactie bij gelijktijdige toediening van azithromycine en theofylline aan gezonde vrijwilligers.

Triazolam: bij 14 gezonde vrijwilligers had de gelijktijdige toediening van azithromycine 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 vergeleken met triazolam en placebo.

Trimetoprim/sulfamethoxazol: de gelijktijdige toediening van trimetoprim/sulfamethoxazol DS (160 mg/800 mg) gedurende 7 dagen met azithromycine 1200 mg op dag 7 had geen significant effect op de piekconcentraties, de totale blootstelling of de urine-uitscheiding van zowel trimetoprim als sulfamethoxazol. De serumconcentraties van azithromycine waren vergelijkbaar met die waargenomen in andere studies.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In reproductietoxiciteitsonderzoek bij dieren werd aangetoond dat azithromycine de placenta passeert, maar er werden geen teratogene effecten waargenomen. Er is een grote hoeveelheid gegevens uit observationele studies in verschillende landen over de blootstelling aan azithromycine tijdens de zwangerschap, vergeleken met geen gebruik van antibiotica of gebruik van een ander antibioticum tijdens dezelfde periode. Hoewel de meeste studies niet wijzen op een verband met schadelijke gevolgen voor de foetus, zoals belangrijke aangeboren misvormingen of cardiovasculaire misvormingen, is er beperkt epidemiologisch bewijs voor een verhoogd risico op een miskraam na blootstelling aan azithromycine in de vroege zwangerschap.

Azitromycine mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt indien dit klinisch noodzakelijk is en het voordeel van de behandeling naar verwachting zwaarder weegt dan eventuele kleine verhoogde risico's.

Borstvoeding

Beperkte informatie uit de literatuur geeft aan dat azithromycine aanwezig is in de moedermelk bij de mens aan een geschatte mediane dagelijkse dosis van 0,1 tot 0,7 mg/kg/dag. Er werden geen ernstige bijwerkingen van azithromycine bij zuigelingen geobserveerd. Er moet een beslissing worden genomen om ofwel borstvoeding te stoppen ofwel de behandeling met azithromycine te stoppen/niet op te starten rekening houdend met de voordelen van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

In vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd bij ratten werden verminderde zwangerschapspercentages opgemerkt na de toediening van azithromycine. De relevantie van deze bevinding voor de mens is onbekend (zie rubriek 5.3).

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

ZITROMAX heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen geïdentificeerd op basis van ervaring tijdens klinische studies en farmacovigilantie zijn in de onderstaande tabel opgenomen per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentiegroepen zijn gedefinieerd volgens de volgende 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); en 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 azithromycine op basis van ervaring tijdens klinische studies en postmarketingsurveillance:

	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)**	**Frequentie niet bekend**
Infecties en parasitaire aandoeningen			Candidiasis Vaginale infectie Pneumonie Schimmelinfectie Bacteriële infectie Faryngitis Gastro-enteritis Ademhalingsaandoening Rinitis Orale candidiasis		Pseudo-membraneuze colitis (zie rubriek 4.4)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Leukopenie Neutropenie Eosinofilie		Trombocytopenie Hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen			Angio-oedeem Overgevoeligheid		Anafylactische reactie (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselings-stoornissen			Anorexie		
Psychische stoornissen			Zenuwachtigheid Slapeloosheid	Agitatie	Agressiviteit Angst Delirium Hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	Duizeligheid Slaperigheid Dysgeusie Paresthesie		Syncope Convulsie Hypo-esthesie Psychomotorische hyperactiviteit Anosmie Ageusie Parosmie Myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen			Gezichtsstoornis		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Ooraandoening Vertigo		Gehoorstoornis inclusief doofheid en/of oorsuizingen
Hartaandoeningen			Hartkloppingen		Torsades de pointes (zie rubriek 4.4) Aritmie (zie rubriek 4.4) waaronder ventrikel-tachycardie Verlengde QT op elektrocardiogram (zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen			Opvlieger		Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Dyspneu Epistaxis		

Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree	Braken Buikpijn Misselijkheid	Constipatie Flatulentie Dyspepsie Gastritis Dysfagie Opgezette buik Droge mond Oprispingen Mondulceratie Speekselvloed		Pancreatitis Tongverkleuring Hypertrofische pylorusstenose bij zuigelingen (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen				Leverfunctie abnormaal Cholestatische geelzucht	Leverfalen (dat in zeldzame gevallen tot overlijden heeft geleid) (zie rubriek 4.4) Fulminante hepatitis Hepatische necrose
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Huiduitslag Pruritus Urticaria Dermatitis Droge huid Hyperhidrose	Lichtgevoeligheidsreactie DRESS-syndroom (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)§	Syndroom van Stevens-Johnson Toxische epidermale necrolyse Erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Osteoartritis Myalgie Rugpijn Nekpijn		Artralgie
Nier- en urineweg-aandoeningen			Dysurie Nierpijn		Acuut nierfalen Interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Metrorragie, Testikelaandoening		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Oedeem Asthenie Malaise Vermoeidheid Gelaatsoedeem Pijn op de borst Pyrexie Pijn Perifeer oedeem		
Onderzoeken		Verlaagde lymfocytentelling Verhoogde eosinofielentelling Verlaagde bicarbonaatspiegel in het bloed Verhoogde basofielentelling Verhoogde monocytentelling Verhoogde neutrofielentelling	Verhoogde aspartaataminotransferase Verhoogde alanine-aminotransferase Verhoogde bloedbilirubine Verhoogd bloedureum Verhoogde bloedcreatinine Abnormaal bloedkaliumgehalte Verhoogde bloedalkalinefosfatase Verhoogde chloride Verhoogde glucose Verhoogd aantal bloedplaatjes Verlaagd hematocriet Verhoogde bicarbonaatspiegel Abnormaal natriumgehalte		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Postprocedurale complicatie		

§ Bijwerkingsfrequentie voorgesteld als de geschatte bovenlimiet van het betrouwbaarheidsinterval van 95% en berekend met gebruik van de “regel

van 3”.

Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk verband houden met de profylaxe en behandeling van Mycobacterium avium complex op basis van ervaring in klinisch onderzoek en postmarketingsurveillance. Deze bijwerkingen verschillen van de bijwerkingen gemeld met de formulering met onmiddellijke afgifte of de formulering met verlengde afgifte, in soort of in frequentie:

	Zeer vaak (≥ 1/10)	**Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)**	**Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100)**
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Anorexie	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Duizeligheid Hoofdpijn Paresthesie Dysgeusie	Hypo-esthesie
Oogaandoeningen		Gezichtsstoornis	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Doofheid	Gehoorstoornis Oorsuizingen
Hartaandoeningen			Hartkloppingen
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree Buikpijn Misselijkheid Flatulentie Ongemak in de buik Zachte ontlasting		
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag Pruritus	Syndroom van Stevens-Johnson Lichtgevoeligheidsreactie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Vermoeidheid	Asthenie Malaise

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico’s van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL, Madou (website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

Ongewenste voorvallen waargenomen bij hogere dan de aanbevolen dosissen waren vergelijkbaar met die waargenomen bij normale dosissen. Bij overdosering zijn, indien noodzakelijk, algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Algemene eigenschappen

Farmacotherapeutische klasse: systemische antibacteriële middelen, macroliden.
ATC-code: J01F A10

Werkingsmechanisme

Azithromycine is het eerste van de antibiotica behorend tot de chemische klasse van de azaliden, een subklasse van de antibiotica die deel uitmaken van de groep der macroliden. Het wordt chemisch verkregen door de invoering van een stikstofatoom in de lactonring van erythromycine A. De chemische naam van azithromycine is 9-desoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homo-erythromycine A. Zijn molecuulgewicht is 749,0.

De werking van azithromycine bestaat in het remmen van de bacteriële eiwitsynthese door zich te binden aan de subeenheid 50S van de ribosomen en door de peptidetranslocatie te verhinderen.

Cardiale elektrofysiologie

De verlenging van het QTc-interval werd onderzocht in het kader van een open, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met meerdere dosissen (3 dagen) in parallelle groepen, dat werd uitgevoerd met 116 gezonde vrijwilligers die alleen chloroquine (1000 mg) of in combinatie met azithromycine (eenmaal daags 500 mg, 1000 mg en 1500 mg) kregen. Gelijktijdige toediening van azithromycine leidde tot een dosis- en concentratie-afhankelijke verhoging van het QTc-interval. Vergeleken met de toediening van alleen chloroquine waren de maximale gemiddelde verhogingen (bovenlimiet van het betrouwbaarheidsinterval van 95%) van het QTcF-interval, 5 (10) ms, 7 (12) ms en 9 (14) ms, wanneer chloroquinine werd toegediend in combinatie met azithromycine in dosissen van respectievelijk 500 mg, 1000 mg en 1500 mg.

Verhouding farmacokinetiek/farmacodynamiek

De serumconcentraties die bereikt worden na orale toediening van azithromycine blijken niet voldoende te zijn om de doeltreffendheid te verklaren. De doeltreffendheid blijkt verband te houden met de aanhoudend hoge concentraties van azithromycine in de weefsels en de witte bloedcellen. Door hun normale chemotactische reactie op een infectie medieerden de fagocyten de vrijzetting en het behoud van hoge concentraties azithromycine op de plaats van de infectie. Experimenten *in vitro* wezen op het transport en de afgifte van bioactief azithromycine door de humane neutrofielen. Het mechanisme van afgifte door de fagocyten werd ook aangetoond in diverse muriene infectiemodellen die de humane infecties simuleren. In alle voorbeelden waren de azithromycineconcentraties significant hoger op de plaats van de infectie dan in de niet-geïnfecteerde weefsels van de controlepersonen en waren de verhoogde geneesmiddelconcentraties gecorreleerd met grotere aantallen fagocyten op de plaats van de infectie. De hoge concentratie van azithromycine was gecorreleerd met een grote doeltreffendheid, vergeleken met de andere geneesmiddelen. De waargenomen doeltreffendheid is te verklaren door de afgifte van azithromycine door de fagocyten gedurende het proces van fagocytose en degranulatie in de infectiehaarden. Voor de intracellulaire pathogenen is de concentratie van het geneesmiddel in de geïnfecteerde macrofagen belangrijk. De geïnfecteerde macrofagen absorberen een grotere hoeveelheid van het geneesmiddel dan de niet-geïnfecteerde cellen. In hun natuurlijke strijd tegen de infectie absorberen en transporteren de fagocyten azithromycine en geven ze het vrij op de plaats van de infectie. De andere macroliden en de β-lactaminen vertoonden geen significant hoge en lang aanhoudende concentraties op de infectieplaats.

Resistentiemechanisme

De resistentie van de Gram-positieve micro-organismen tegen azithromycine is toe te schrijven aan verworven effluxpompen of aan een wijziging van de beoogde ribosoomplaats; deze wijziging kan gemedieerd zijn door plasmiden of transposons. De intrinsieke resistentie van Gram-negatieve bacteriën tegen de macroliden is toe te schrijven aan een ondoordringbaarheid of een actieve efflux.

Azithromycine vertoont een kruisresistentie met erythromycine tegen Gram-positieve aërobe kiemen zoals de stafylokokken en de streptokokken. Er bestaat een volledige kruisresistentie tussen azithromycine, erythromycine en andere macroliden voor *Staphylococcus aureus* (met inbegrip van de methicillineresistente stafylokokken) en *Enterococcus faecalis*.

Kritieke concentraties (breakpoints)

De kritische concentraties zoals bepaald door het european Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) zijn de volgende:

Staphylococcus aureus : S ≤ 1,0 mg/l en R > 2 mg/l
Streptococcus sp inclusief *S. pneumoniae*[a] : S ≤ 0,25 mg/l en R > 0,5 mg/l
Haemophilus sp[b] : S ≤ 0,125 mg/l en R > 4,0 mg/l
β-hemolytic streptococci[c] : S ≤ 0,25 mg/l en R > 0,5 mg/l
Moraxella catarrhalis : S ≤ 0,25 mg/l en R > 0,5 mg/l
Neisseria gonorrhoeae : S ≤ 0,25 mg/l en R > 0,5 mg/l

[a] De gevoeligheid van de streptokokken, met inbegrip van *S. pneumoniae*, voor azithromycine en andere macroliden kan voorspeld worden door middel van testen met erythromycine.
[b] De huidige afwezigheid van gegevens over de resistente stammen heeft als gevolg dat er geen andere categorieën kunnen gedefinieerd worden dan de “gevoelige stammen.” Indien bepaalde stammen andere MIC-resultaten geven dan deze van de gevoelige stammen, moeten ze voorgelegd worden aan een referentielaboratorium voor aanvullende onderzoeken.
[c] Bevat de groepen A, B, C, G

De prevalentie van een verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor de geselecteerde species. Lokale informatie over de resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig dient men de mening van experten te vragen wanneer de lokale prevalentie van de resistentie van die aard is dat het nut van het product, althans bij bepaalde types van infecties, in twijfel getrokken wordt.

Pathogene kiemen
Vaak gevoelige stammen (<10% verworven resistentie in alle landen van de Europese Unie)
*Haemophilus influenzae**   *Moraxella catarrhalis**   *Chlamydophila pneumoniae**   *Chlamydia trachomatis**   *Legionella pneumophila*Mycoplasma pneumoniae**   *MAC**
Stammen waarvoor een verworven resistentie een probleem kan zijn (≥ 10% in minstens één land van de Europese Unie)
*Staphylococcus aureus**   *Streptococcus pneumoniae**   *Streptococcus pyogenes**
Intrinsiek resistente micro-organismen
Enterokokken   *Clostridium difficile*   *Pseudomonas* spp.   Anaërobe Gram-negatieve bacillenGram-negatieve darmbacteriën

*Stammen tegen de welke de werking werd aangetoond in de klinische studies (gevoelige stammen).

Macrolide-resistente stammen komen relatief vaak voor onder facultatieve aerobe Gram-positieve bacteriën, voornamelijk Methicilline-resistente *S. aureus* (MRSA) en penicilline-resistente *S. pneumoniae* (PRSP).

Pediatrische patiënten

Na de beoordeling van studies uitgevoerd bij kinderen, wordt het gebruik van azithromycine niet aanbevolen voor de behandeling van malaria, noch als monotherapie noch gecombineerd met chloroquine of op artemisinine gebaseerde geneesmiddelen, omdat de non-inferioriteit ten opzichte van antimalariamiddelen aanbevolen bij de behandeling van ongecompliceerde malaria niet werd vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Bij de mens wordt oraal toegediend azithromycine snel geabsorbeerd. Zijn biodisponibiliteit bedraagt ongeveer 37%. Er werd geen enkele significante vermindering van de biodisponibiliteit waargenomen wanneer de tabletten of het poeder voor orale suspensie toegediend werden met een vetrijke maaltijd bij volwassenen. Aangezien dit echter niet geëvalueerd werd bij jonge kinderen, dient men bij deze laatsten hiermee rekening te houden in het toedieningsschema (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening). De tijd die nodig is voor het bereiken van de plasmapieken bedraagt 2 tot 3 uur.

Distributie:

De hoge waarden voor het schijnbaar distributievolume in de steady state (31,1 l/kg) en voor de plasmaklaring (630 ml/min) wijzen erop dat de langdurige halfwaardetijd toe te schrijven is aan een belangrijke weefselconcentratie van het geneesmiddel met daaropvolgende vrijmaking van het geneesmiddel door de weefsels.

De volgende tabel geeft de gemiddelde serumconcentraties (µg/ml) na toediening van respectievelijk:

- 250 mg azithromycine, in de vorm van capsules, aan 15 gezonde mannelijke personen;
- 500 mg azithromycine, in de vorm van twee capsules van 250 mg, aan 36 mannelijke vrijwilligers in goede gezondheid;
- 500 mg azithromycine, in de vorm van twee filmomhulde tabletten van 250 mg, aan 36 mannelijke vrijwilligers in goede gezondheid;

Dosering:	Concentratie (µg/ml) per uur:				
	1	2	6	12	24
250 mg (capsules)	0,05	0,13	0,05	0,01	0,01
2 x 250 mg (capsules)	0,192	0,399	0,185	0,076	0,047
2 x 250 mg (tabletten)	0,188	0,397	0,191	0,080	0,049

Uit de farmacokinetische onderzoeken bij de mens blijkt dat de concentraties van azithromycine in de weefsels (longen, tonsillen, prostaat) duidelijk hoger liggen dan de plasmaspiegels (10 tot 50 maal de waargenomen plasmaspiegel), hetgeen wijst op een belangrijke binding van het geneesmiddel aan de weefsels. De in de sinussecreties en het sputum teruggevonden concentraties varieerden sterk. De in de doelwitweefsels (longen, tonsillen, prostaat) bereikte concentraties na toediening van één enkele dosis van 500 mg overschrijden de MIC_{90} voor de eventueel aanwezige kiemen. De binding van azithromycine aan de serumeiwitten bedraagt ongeveer 20%.

In het cerebrospinaal vocht werden zeer geringe concentraties (<0,1 µg/ml) teruggevonden in geval van niet-ontstoken hersenvlies.

De gemiddelde piekconcentraties in de perifere leukocyten, de infectiehaard van MAC, bedroegen 140 µg/ml en bleven hoger dan 32 µg/ml gedurende ongeveer 60 uur na de toediening van een unieke orale dosis van 1200 mg. In dierstudies werden hoge azithromycineconcentraties waargenomen in de fagocyten. In experimentele modellen werden hogere azithromycineconcentraties vrijgegeven tijdens de actieve fagocytose dan door de niet-gestimuleerde fagocyten. In diermodellen leidt dit tot een afgifte van hoge azithromycineconcentraties ter hoogte van de infectiehaard.

Na orale toediening van dagdosissen van 600 mg bedroegen de gemiddelde plasmapieken (C_{max}) 0,33 µg/ml en 0,55 µg/ml, respectievelijk op dag 1 en 22. De termijn die nodig was om deze pieken (T_{max}) te bereiken, bleef ongewijzigd. De gemiddelde pieken die waargenomen werden ter hoogte van de leukocyten, de belangrijkste plaats van gedisseminеerde MAC-infecties, bedroegen 252 µg/ml (±49%) en bleven hoger dan 146 µg/ml (±33%) gedurende 24 uur in de steady state.

Over de aanwezigheid van azithromycine in de moedermelk zijn geen gegevens beschikbaar.

Biotransformatie en eliminatie:

Na orale toediening (aanvalsdosis van 500 mg de eerste dag, gevolgd door een dosis van 250 mg van de 2e tot de 5e dag) aan jonge gezonde volwassenen, werden de volgende gegevens waargenomen: urinaire excretie (% van de dosis): dag 1: 4,5%; dag 5: 6,5%.

De terminale halfwaardetijd voor de eliminatie uit het plasma stemt nagenoeg overeen met de halfwaardetijd voor de depletie uit de weefsels, die 2 tot 4 dagen bedraagt (de gemiddelde terminale halfwaardetijd is 68 uur).

De galexcretie van azithromycine vormt een belangrijke eliminatieweg voor het ongewijzigde geneesmiddel na orale toediening van het geneesmiddel. Bij de mens werden zeer hoge concentraties van ongewijzigd geneesmiddel in de gal teruggevonden, samen met 10 metabolieten, gevormd door N- en O-demethylatie, door hydroxylatie van de desosamine- en aglyconekernen en door dissociatie van geconjugeerd cladinose. Een vergelijking van de weefselconcentraties gemeten door HPLC en door de microbiologische methoden laat toe te besluiten dat de metabolieten op geen enkele wijze bijdragen aan de microbiologische werking van azithromycine.

De structuurverandering door het invoeren van een stikstofatoom in de lactonring van erythromycine A heeft ook geleid tot een wijziging van de interactie met het systeem van het cytochroom P-450, ten opzichte van wat gebeurt met erythromycine; daardoor is de wisselwerking verminderd met producten waarvan bekend is dat ze interageren met erythromycine (bv. theofylline, carbamazepine, warfarine en prednisolone).

Er zijn geen *in vitro* en *in vivo* studies uitgevoerd om het metabolisme van azithromycine te evalueren.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Ouderen
Bij oudere vrijwilligers (> 65 jaar) zijn de AUC-waarden waargenomen na 5 dagen toediening licht verhoogd. Dit verschil is niet klinisch significant en vereist geen aanpassing van de dosering.

Nierinsufficiëntie
Na toediening van een unieke orale dosis azithromycine 1 g aan patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid van 10-80 ml/min werden de farmacokinetische parameters niet beïnvloed. Er werden statistisch significante verschillen waargenomen van de AUC_{0-120} (8,8 µgh/ml tegenover 11,7 µgh/ml), van de C_{max} (1,0 µg/ml tegenover 1,6 µg/ml) en van de renale klaring (2,3 ml/min/kg tegenover 0,2 ml/min/kg) tussen de groep met een glomerulaire filtratiesnelheid < 10 ml/min en de groep met een normale nierfunctie.

Pediatrische populatie
Volgens farmacokinetische gegevens in de pediatrie zou een dosis van 20 mg/kg een gelijkaardige blootstelling aan het geneesmiddel geven als een dosis van 1,2 g bij volwassenen, maar met een hogere C_{max}.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Een fosfolipidose (intracellulaire accumulatie van fosfolipiden) werd waargenomen in verschillende weefsels (bv. oog, ganglia van de radix dorsalis, lever, galblaas, nier, milt en/of pancreas) van muizen, ratten en honden waaraan multipele dosissen azithromycine werden toegediend. Een fosfolipidose werd in dezelfde proporties waargenomen in de weefsels van pasgeboren ratten en honden. Het effect bleek reversibel te zijn bij stopzetting van de behandeling met azithromycine. De betekenis van deze waarnemingen voor dieren en mensen is niet bekend.

De overige preklinische studies betreffende algemene farmacologie, toxiciteit en voortplantingstoxiciteit brachten geen bijwerkingen aan het licht die extrapoleerbaar waren naar de mens, andere dan deze die vermeld worden in de andere rubrieken van de bijsluiter (zie rubriek 4.6). Azithromycine bleek negatief te zijn in de testen betreffende de genotoxische activiteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

ZITROMAX 250 mg, 500 mg en 600 mg Filmomhulde tabletten:
De tablet bevat gepregelatiniseerd zetmeel, watervrij calciumhydrogenofosfaat, natriumcroscarmellose, natriumlaurilsulfaat en magnesiumstearaat.
De filmomhulling bevat opadry white II.

ZITROMAX 200 mg/5 ml Poeder voor orale suspensie:
Het poeder voor orale suspensie bevat sucrose, watervrij trinatriumfosfaat, hydroxypropylcellulose, xanthaangom, synthetisch kersenaroma, synthetisch vanillearoma, synthetisch bananenaroma.

Het poeder voor orale suspensie bevat sucrose (3,87 g / 5 ml gereconstitueerde suspensie).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Filmomhulde tabletten: 3 jaar (250 mg en 500 mg), 2 jaar (600 mg)
Poeder voor orale suspensie: 2 jaar (flacon van 1500 mg), 5 jaar (flacon van 600 en 900 mg)

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Filmomhulde tabletten van 250 mg en 500 mg: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Filmomhulde tabletten van 600 mg: Bewaren beneden 25°C.

Poeder voor orale suspensie: Bewaren beneden 25°C. Na reconstitutie blijft de orale suspensie stabiel gedurende 5 dagen bij kamertemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Filmomhulde tabletten:
Dozen met 6 tabletten met 250 mg azithromycine in blisterverpakkingen.
Dozen met 3 gleuftabletten met 500 mg azithromycine in blisterverpakkingen.
Dozen met 8 en 24 gleuftabletten met 600 mg azithromycine in blisterverpakkingen.

Poeder voor orale suspensie (200 mg/5 ml):
Flacons van 600 mg (15 ml), 900 mg (22,5 ml) en 1500 mg (37,5 ml) azithromycine.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de orale suspensie

Alvorens dit geneesmiddel af te leveren wordt, met behulp van de bijgeleverde maatbeker, aan het poeder hetzij 9 ml (aan de flacon van 600 mg), hetzij 12 ml (aan de flacon van 900 mg), hetzij 19 ml (aan de flacon van 1500 mg) gezuiverd water toegevoegd. Goed schudden.
Men verkrijgt aldus respectievelijk 15 ml, 22,5 ml of 37,5 ml suspensie met 200 mg/5 ml. Gooi de maatbeker weg na de reconstitutie.

Gebruiksaanwijzing voor de pediatrische spuit

De bereide suspensie goed schudden.

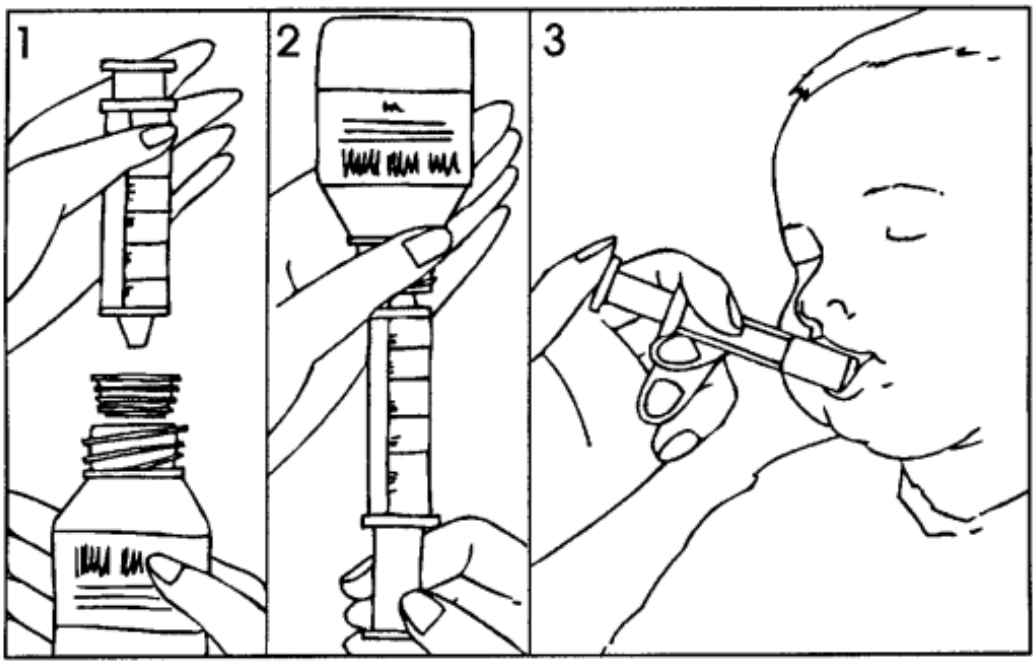
1. Open de flacon (veiligheidsdop);

2. Het opzetstuk van de doseerspuit in de hals van het flesje duwen (1, 2: zie fig. 1);

3. Het flesje en de doseerspuit omkeren en de door de arts voorgeschreven hoeveelheid opzuigen (fig. 2).
   De graduaties op de doseerspuit zijn in kg en mg aangeduid.

   Schema van 3 dagen: Elke dag de hoeveelheid opzuigen die overeenstemt met het gewicht van het kind;
   Schema van 5 dagen: Dag 1 - de hoeveelheid opzuigen die overeenkomt met het gewicht van het kind;
   Dag 2-5: iedere dag de helft van de hoeveelheid van dag 1 opzuigen.

4. Haal de spuit uit de flacon;
5. Kleine kinderen (< 15 kg): Het geneesmiddel rechtstreeks in de mond toedienen met behulp van de doseerspuit. Het kind rechtop houden tijdens de toediening; de spuit moet zijwaarts naar de binnenkant van de wang gericht worden; de suspensie dan langzaam in de mond van het kind spuiten (fig. 3);
   Voor grotere kinderen kan de opgezogen hoeveelheid eerst in een lepel worden gebracht en dan door het kind gedronken worden;
6. Reinig de spuit na gebruik;
7. Sluit de flacon met de veiligheidsdop; het opzetstuk op zijn plaats laten.



Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

PFIZER NV/SA, Pleinlaan 17, 1050 Brussel

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

250 mg filmomhulde tabletten: BE193261
500 mg filmomhulde tabletten: BE193243
600 mg filmomhulde tabletten: BE193252
200 mg/5 ml poeder voor orale suspensie: BE165961

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:
250 mg, 500 mg en 600 mg filmomhulde tabletten: 15/06/1998
600 mg en 900 mg poeder voor orale suspensie: 23/06/1994
1500 mg poeder voor orale suspensie: 27/08/2001

Datum van laatste hernieuwing:
250 mg, 500 mg en 600 mg filmomhulde tabletten: 15/07/2011
600 mg en 900 mg poeder voor orale suspensie: 15/07/2011
1500 mg poeder voor orale suspensie: 15/07/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2023

Datum van goedkeuring: 06/2023

23E17