

Bijlage III

Wijzigingen in relevante rubrieken van de productinformatie

Opmerking:

Deze wijzigingen aan de relevante rubrieken van de productinformatie zijn de uitkomst van de verwijzingsprocedure.

De productinformatie kan indien nodig later worden bijgewerkt door de bevoegde instanties van de lidstaat, in overleg met de referentielidstaat, in overeenstemming met de procedures van Hoofdstuk 4 van Titel III van Richtlijn 2001/83/EG.

Wijzigingen in relevante rubrieken van de productinformatie

De bestaande productinformatie moet worden gewijzigd (door toevoeging, vervanging of verwijdering van tekst, al naar gelang het geval) om de overeengekomen formulering zoals hieronder weergegeven weer te geven.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

**Vaste orale formuleringen (filmomhulde tabletten en harde capsules)
(goedgekeurde sterktes: 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg) en
dispergeerbare tabletten (goedgekeurde sterktes: 250 mg, 500 mg, 600 mg en 1.000 mg)**

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

[Deze rubriek dient te worden gewijzigd zoals hieronder aangegeven. De indicaties dienen alleen te worden geïmplementeerd als het product al was goedgekeurd voor de aandoening.

Tekst in verband met de volgende indicaties dient overal te worden verwijderd:

- *Gastroduodenale infecties veroorzaakt door *Helicobacter pylori**
- *Behandeling van (matige) gewone acne*
- *Preventie van verergeringen van eosinofiel of niet-eosinofiel astma]*

<Fantasiennaam> is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg (zie rubriek 4.4 en 5.1):

- Acute streptokokkentonsillitis en faryngitis
- Acute bacteriële sinusitis
- Acute bacteriële otitis media
- Pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis ('community acquired' pneumonie) (CAP)
- Acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur (ABSSSI)
- Erythema migrans (vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme)
- Periodontale abcessen en periodontitis
- Urethritis en cervicitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*
- Urethritis en cervicitis veroorzaakt door *Neisseria gonorrhoeae*, in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (bijv. ceftriaxon)
- Chronische prostatitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*
- Chancroïd
- Gedissemineerde infectie veroorzaakt door het *Mycobacterium-avium*-complex (DMAC) bij mensen met een hiv-infectie in een gevorderd stadium, in combinatie met ethambutol

<Fantasiennaam> is ook geïndiceerd voor de profylaxe van *Mycobacterium-avium*-complex (MAC)-infectie bij mensen met een hiv-infectie met onvoldoende herstel van het immuunsysteem.

<Fantasiennaam> is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met een acute verergering van chronische bronchitis of met bekkenontstekingsziekte, de laatste aandoening altijd in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (of andere geschikte antibacteriële middelen) (bijv. metronidazol).

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

.

4.2 Dosering en wijze van toediening

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Dosering

Volwassenen en adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg

Azit(h)romycine dient als een enkele dagelijkse dosis te worden toegediend.

[De doseringsaanbevelingen in tabel 1 dienen overeen te komen met rubriek 3 en rubriek 4.1: de tabel dient alleen doseringsinformatie van goedgekeurde indicaties te bevatten; het 5-daagse schema dient alleen in de onderstaande doseringstabel te worden opgenomen als het samen met het product kan worden toegediend, bijv. tabletten van 250 mg of 500 mg met een breukstreep om de tablet in gelijke doses te verdelen]

Tabel 1: Doseringaanbevelingen voor volwassenen en adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg

Indicatie	Doseringsschema azit(h)romycine
Acute streptokokkentonsillitis en -faryngitis Acute bacteriële sinusitis Acute bacteriële otitis media Acute verergering van chronische bronchitis* 'Community acquired' pneumonie# Acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur Periodontale abcessen en periodontitis	500 mg/dag gedurende 3 dagen of 500 mg op dag 1, gevolgd door 250 mg/dag op dag 2-5
Erythema migrans (vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme)	1.000 mg op dag 1, gevolgd door 500 mg/dag op dag 2-10
Urethritis en cervicitis veroorzaakt door <i>Chlamydia trachomatis</i>	1.000 mg als een enkele dosis
Urethritis en cervicitis veroorzaakt door <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (bijv. ceftriaxon)	1.000 mg of 2.000 mg* als een enkele dosis
Bekkenontstekingsziekte, in combinatie met een ander geschikt middel (of andere geschikte middelen) (bijv. metronidazol)*+	Alleen als orale overstap na intraveneuze toediening, indien klinisch aangewezen: Eenmaal daags 250 mg om een 7-daagse behandelingskuur te voltooien
Chronische prostatitis veroorzaakt door <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dag op 3 opeenvolgende dagen per week gedurende 3 weken (totale dosis: 4.500 mg)
Chancroïd	1.000 mg als een enkele dosis
Behandeling van	Eenmaal daags <500 mg> of <600 mg>

gedissemineerde <i>Mycobacterium-avium-complex</i> (DMAC)-infectie bij mensen met een hiv-infectie in een gevorderd stadium (in combinatie met ethambutol)	
Profylaxe van <i>Mycobacterium-avium-complex</i> (MAC)-infectie bij mensen met een hiv-infectie met onvoldoende herstel van het immuunsysteem	Eenmaal per week <1.200 mg> of <1.250 mg>
* alleen voor de behandeling van volwassenen # bij volwassenen kan orale behandeling ook volgen op intraveneuze behandeling, indien klinisch aangewezen om een totale behandelingskuur van 7 tot 10 dagen te voltooien (zie voor details de samenvatting van de productkenmerken van azit(h)romycine i.v. formuleringen). + oraal azit(h)romycine dient niet te worden gebruikt voor de initiële behandeling van bekkenontstekingsziekte (zie voor details de samenvatting van de productkenmerken van azit(h)romycine i.v. formuleringen). Er dient voor elke indicatie rekening te worden gehouden met de behandelingsschema's, doses en behandelduur zoals aanbevolen in de bijgewerkte behandelingsrichtlijnen.	

Gemiste dosis

Als er 12 uur of minder is verstreken sinds de gemiste dosis, moet de patiënt het advies krijgen de dosis nog zo snel mogelijk in te nemen en de volgende dosis daarna op het gebruikelijke geplande tijdstip in te nemen. Als er meer dan 12 uur is verstreken sinds het tijdstip waarop de dosis gewoonlijk wordt ingenomen, moet de patiënt het advies krijgen te wachten tot de volgende geplande dosis.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Er is geen doseringsaanpassing vereist bij patiënten met een GFR ≥ 10 ml/min. Bij patiënten met een GFR < 10 ml/min dient azit(h)romycine met voorzichtigheid te worden toegediend (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen doseringsaanpassing vereist bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C). Daarom dient azit(h)romycine met voorzichtigheid te worden toegediend aan deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Er is geen doseringsaanpassing vereist bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2). Omdat het bij oudere patiënten kan gaan om patiënten met pro-aritmische aandoeningen wordt speciale voorzichtigheid aanbevolen vanwege het risico op het ontwikkelen van cardiale aritmie en torsade de pointes (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

[als het product is geïndiceerd voor de behandeling van bekkenontstekingsziekte bij volwassen patiënten]

De veiligheid en werkzaamheid van <Fantasienaam> voor de behandeling van adolescente meisjes met bekkenontstekingsziekte zijn niet vastgesteld.

[als het product is geïndiceerd voor de behandeling van acute verergering van chronische bronchitis bij volwassen patiënten]

Er is geen relevante toepassing van <Fantasiennaam> voor de behandeling van acute verergeringen van chronische bronchitis bij kinderen.

[als het product is geïndiceerd voor de behandeling en/of profylaxe <Fantasiennaam> van Mycobacterium-avium-complex-infecties]

De veiligheid en werkzaamheid van <Fantasiennaam> bij de preventie of behandeling van Mycobacterium-avium-complex-infecties bij kinderen <12 jaar zijn niet vastgesteld.

[Tabletten/capsules: alle geneesmiddelen met een van deze farmaceutische vormen dienen de volgende informatie op te nemen]

Er zijn andere farmaceutische vormen beschikbaar die geschikter kunnen zijn voor de behandeling van patiënten die <tabletten/capsules> niet kunnen doorslikken en voor kinderen met een gewicht van minder dan 45 kg.

[Dispergeerbare tabletten: alle geneesmiddelen met deze farmaceutische vorm dienen de volgende informatie op te nemen]

Er zijn andere geneesmiddelen beschikbaar met sterktes die geschikter zijn voor de behandeling van kinderen met een gewicht van minder dan 45 kg.

Wijze van toediening

[De juiste productspecifieke informatie dient te worden gekozen, in overeenstemming met de informatie in rubriek 3; indien meer dan één sterkte en/of formulering in dezelfde SmPC is opgenomen, dient de informatie de fantasienaam te vermelden in plaats van de farmaceutische vorm]

[Tabletten (zonder breukstreep)]

Voor oraal gebruik.

De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt als een enkele dagelijkse dosis en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Toediening vlak vóór een maaltijd kan de gastro-intestinale verdraagbaarheid verhogen.

[Tabletten (alleen met breukstreep voor gemakkelijk doorslikken)]

Voor oraal gebruik.

De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Toediening vlak vóór een maaltijd kan de gastro-intestinale verdraagbaarheid verhogen.

De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt of kunnen worden verdeeld zodat het doorslikken makkelijker gaat, en dienen te worden ingenomen als een enkele dagelijkse dosis.

[Tabletten (met breukstreep voor doseringsaanpassing)]

Voor oraal gebruik.

De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Toediening vlak vóór een maaltijd kan de gastro-intestinale verdraagbaarheid verhogen.

De tabletten kunnen in twee gelijke helften worden verdeeld, wat kan worden gebruikt om de dosis aan te passen. De hele tablet of een halve tablet dient te worden ingenomen als een enkele dagelijkse dosis volgens de doseringsaanbevelingen.

[Harde capsules]

Voor oraal gebruik.

De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt als een enkele dagelijkse dosis, ten minste één uur vóór of twee uur na een maaltijd.

[Dispergeerbare tabletten (met gegevens over compatibiliteit en volume)]

Voor oraal gebruik.

De tablet dient te worden gedispergeerd door te roeren in een voldoende hoeveelheid vloeistof (ten minste 30 ml) zoals water, appel- of sinaasappelsap tot een fijne suspensie is verkregen die onmiddellijk dient te worden ingenomen. Overgebleven resten van de suspensie moeten opnieuw worden gesuspenderd in een kleine hoeveelheid water en doorgeslikt. De suspensie kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Toediening vlak vóór een maaltijd kan de gastro-intestinale verdraagbaarheid verhogen.

[Dispergeerbare tabletten (zonder gegevens over compatibiliteit en volume)]

Voor oraal gebruik.

De intacte tablet dient te worden gedispergeerd door te roeren in een glas water tot een fijne suspensie is verkregen die onmiddellijk dient te worden ingenomen. Overgebleven resten van de suspensie moeten opnieuw worden gesuspenderd in een kleine hoeveelheid water en doorgeslikt. De suspensie kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Toediening vlak vóór een maaltijd kan de gastro-intestinale verdraagbaarheid verhogen.

4.3 Contra-indicaties

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, eryt(h)romycine, macrolide- of ketolideantibiotica of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Mogelijke resistentie

Azit(h)romycine kan het ontstaan van resistentie bevorderen als gevolg van de ermee gepaard gaande langdurige en afnemende concentraties in het plasma en de weefsels na het einde van de behandeling (zie rubriek 5.2). De behandeling met azit(h)romycine dient alleen te worden geïnitieerd na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, waarbij rekening moet worden gehouden met de lokale prevalentie van resistentie, en wanneer de aangewezen behandelingsschema's niet geïndiceerd zijn.

Ernstige huid- en overgevoeligheidsreacties

Zeldzame ernstige allergische reacties, waaronder angio-oedeem en anafylaxie (zelden fataal), ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's), waaronder syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in verband met behandeling met azit(h)romycine (zie rubriek 4.8). Op het moment van voorschrijven dienen patiënten advies te krijgen over de klachten en ziekteverschijnselen, en nauwlettend te worden gecontroleerd op huidreacties. Een aantal van deze reacties met azit(h)romycine heeft geresulteerd in terugkerende symptomen en vereiste een langere periode van observatie en behandeling. Als een allergische reactie optreedt, dient het gebruik van azit(h)romycine te worden gestaakt en dient de juiste behandeling te worden ingesteld. Artsen dienen zich ervan bewust te zijn dat de allergische symptomen opnieuw kunnen optreden wanneer symptomatische behandeling wordt gestaakt.

Verlenging van het QT-interval

Verlengde cardiale repolarisatie en verlengd QT-interval, met bijgaand risico van ontwikkeling van hartritmestoornissen en torsade de pointes, zijn gezien bij de behandeling met andere macroliden, waaronder azit(h)romycine (zie rubriek 4.8). Omdat de volgende situaties kunnen leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (waaronder torsade de pointes), die kunnen leiden tot een hartstilstand, dient azit(h)romycine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met aanhoudende pro-aritmische aandoeningen (met name vrouwen en ouderen), zoals:

- Patiënten met aangeboren of gedocumenteerde QT-verlenging
- Patiënten die momenteel worden behandeld met andere werkzame stoffen die het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5)
- Patiënten met een elektrolytenstoornis, vooral in geval van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie
- Patiënten met klinisch relevante bradycardie, hartaritmie of ernstige hartinsufficiëntie
- Oudere patiënten: oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor geneesmiddelgerelateerde effecten op het QT-interval

Hepatotoxiciteit

Aangezien de lever de voornaamste eliminatieweg is voor azit(h)romycine dient azit(h)romycine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met significante leverziekte. Gevallen van fulminante hepatitis die mogelijk leiden tot levensbedreigend leverfalen zijn gemeld bij gebruik van azit(h)romycine. Hepatitis, cholestatische geelzucht, levernecrose en leverfalen zijn ook gemeld met azit(h)romycine, in een aantal gevallen leidend tot overlijden (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten kunnen een vooraf bestaande leverziekte gehad hebben of kunnen andere hepatotoxische geneesmiddelen ingenomen hebben. Patiënten dienen het advies te krijgen om toediening van azit(h)romycine te stoppen en contact op te nemen met hun arts als zich klachten en ziekteverschijnselen van leverdisfunctie voordoen, zoals snel ontwikkelende asthenie gepaard gaand met geelzucht, donkere urine, een tendens tot bloeden of leverencefalopathie. In dergelijke gevallen dienen leverfunctietests/-onderzoeken onmiddellijk te worden uitgevoerd.

Clostridioides difficile-geassocieerde diarree (CDAD), pseudomembraneuze colitis

CDAD en pseudomembraneuze colitis zijn gemeld met azit(h)romycine en kunnen in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis (zie rubriek 4.8). CDAD en pseudomembraneuze colitis moeten worden overwogen bij patiënten die diarree hebben tijdens of na de toediening van azit(h)romycine. Stopzetten van de behandeling met azit(h)romycine en het gebruik van ondersteunende maatregelen samen met de toediening van een specifieke behandeling voor *C. difficile* dienen te worden overwogen. Er dienen geen geneesmiddelen te worden gegeven die de peristaltiek remmen.

Seksueel overdraagbare infecties

Neisseria gonorrhoeae is zeer waarschijnlijk resistent tegen macroliden, waaronder de azalide azit(h)romycine (zie rubriek 5.1). Daarom wordt azit(h)romycine niet aanbevolen voor de behandeling van ongecompliceerde gonorroe en bekkenontstekingsziekte, tenzij laboratoriumresultaten de gevoeligheid van het organisme voor azit(h)romycine hebben bevestigd. Indien onbehandeld of suboptimaal behandeld, kan deze aandoening leiden tot laat beginnende complicaties, zoals onvruchtbaarheid en ectopische zwangerschap.

Daarnaast dient, indien een enkele dosis azit(h)romycine wordt overwogen voor de behandeling van urethritis en cervicitis veroorzaakt door *N. gonorrhoeae* of *C. trachomatis* (zie rubriek 4.2), gelijktijdige urogenitale infectie door *Mycoplasma genitalium* te worden uitgesloten vanwege het hoge risico op het ontstaan van resistentie bij dit organisme.

Bovendien dient een gelijktijdige infectie veroorzaakt door *Treponema pallidum* te worden uitgesloten, aangezien symptomen van incuberende syfilis kunnen worden gemaskeerd, waardoor de diagnose wordt vertraagd.

Voor alle patiënten met seksueel overdraagbare urogenitale infecties dient een geschikte antibacteriële behandeling te worden geïnitieerd en dienen microbiologische follow-up tests te worden uitgevoerd.

Myasthenia gravis

Exacerbaties van de symptomen van myasthenia gravis en nieuwe uitbraak van het myastheniesyndroom zijn gemeld bij patiënten die behandeling met azit(h)romycine kregen (zie rubriek 4.8).

Niet-gevoelige organismen

Het gebruik van azit(h)romycine kan leiden tot overmatige groei van niet-gevoelige organismen. Als superinfectie optreedt, kunnen stopzetting van de behandeling of andere geschikte maatregelen worden vereist.

Ergotderivaten

Bij patiënten die ergotderivaten krijgen, is ergotisme versneld ontstaan bij de gelijktijdige toediening van sommige macrolideantibiotica. Er zijn geen gegevens over een mogelijke interactie tussen ergot en azit(h)romycine. Omwille van de theoretische mogelijkheid van ergotisme mogen azit(h)romycine en ergotderivaten echter niet gelijktijdig worden toegediend.

<Hulpstof(fen) met bekend effect>

[Een waarschuwing over alle hulpstoffen die kunnen resulteren in ongewenste effecten, bijv. bij patiënten met specifieke stofwisselingsstoornissen (bijv. fenyketonurie, fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie, sucrase-/isomaltasedeficiëntie) of allergieën dient te worden toegevoegd in deze rubriek volgens de QRD-template. Elke vergunninghouder moet elke/alle relevante hulpstof(fen) en de bijbehorende waarschuwing(en) voor de formulering(en) ervan vermelden.]

<Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.>

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Hoewel azit(h)romycine een zwakke remmer van CYP450 is en geen significante interactie met CYP450-substraten heeft, kan CYP3A4-remming niet volledig worden uitgesloten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index. Azit(h)romycine is een remmer van het transporteiwit P-glycoproteïne (P-gp). Gelijktijdige toediening van azit(h)romycine met P-gp-substraten, zoals digoxine en colchicine, kan de blootstelling ervan verhogen. Voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische index wordt voorzichtigheid en klinische opvolging en/of therapeutische geneesmiddelcontrole en doseringsaanpassing waar nodig aanbevolen. In deze context dient rekening te worden gehouden met de relatief lange halfwaardetijd van azit(h)romycine (zie rubriek 5.2).

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Azit(h)romycine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.4), zoals antiaritmica van klasse IA (bijv. kinidine en procainamide) en klasse III (bijv. dofetilide, amiodaron en sotalol), antipsychotica (bijv. pimozide), antidepressiva (bijv. citalopram), fluorochinolonen (bijv. moxifloxacin en levofloxacin), cisapride, chloroquine en hydroxychloroquine.

Informatie over geneesmiddelinteracties van azit(h)romycine met mogelijk gelijktijdig toegediende geneesmiddelen is samengevat in de onderstaande tabel en tekst. De beschreven geneesmiddelinteracties zijn gebaseerd op klinische onderzoeken naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met azit(h)romycine of zijn, waar aangegeven, mogelijke geneesmiddelinteracties die kunnen optreden met azit(h)romycine.

Tabel 2: Klinisch relevante geneesmiddelinteracties tussen azit(h)romycine en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel (therapeutisch gebied)	Interactie Effect bij blootstelling	Mechanisme	Aanbeveling betreffende
--	--	------------	----------------------------

			gelijktijdige toediening
Atorvastatine (HMG-CoA-reductase-remmer) Azit(h)romycine 500 mg eenmaal daags oraal gedurende 3 dagen. Atorvastatine 10 mg eenmaal daags oraal.	Azit(h)romycine: NB Atorvastatine: ↔ AUC ↔ C_{max}	Atorvastatine is een CYP3A4- en P-gp-substraat.	Voorzichtigheid is geboden omdat er postmarketinggevallen van rabdomyolyse zijn gemeld bij patiënten die azit(h)romycine gelijktijdig met statines kregen.
Ciclosporine (immunosuppressivum) Azit(h)romycine 500 mg eenmaal daags oraal gedurende 3 dagen. Orale enkele dosis van ciclosporine 10 mg/kg.	Azit(h)romycine: NB Ciclosporine: ↔ AUC ↑ C_{max} 24%	Ciclosporine is een CYP3A4- en P-gp-substraat met een smalle therapeutische index en/of concurrentie voor biliaire uitscheiding.	Tijdens en na de behandeling met azit(h)romycine dienen klinische opvolging en therapeutische geneesmiddelcontrole waar nodig te worden uitgevoerd. De dosis ciclosporine dient indien nodig te worden aangepast.
Colchicine (jicht)	Azit(h)romycine: NB Colchicine: ↑ 57% AUC_{0-t} ↑ 22% C_{max}	Colchicine is een P-gp-substraat met een smalle therapeutische index.	Tijdens en na de behandeling met azit(h)romycine is klinische opvolging nodig.
Dabigatran (oraal antistollingsmiddel)	NB Verwacht: ↑ Dabigatran	Dabigatran is een P-gp-substraat met een smalle therapeutische index.	Voorzichtigheid is geboden omdat postmarketinggegevens wijzen op een verhoogd risico op hemorragieën bij patiënten die azit(h)romycine gelijktijdig met dabigatran krijgen.
Digoxine (hartglycosiden)	NB Verwacht: ↑ Digoxine	Digoxine is een P-gp-substraat met een smalle therapeutische index.	Tijdens en na de behandeling met azit(h)romycine zijn klinische opvolging, en mogelijk opvolging van de digoxinespiegels, nodig.
Warfarine (oraal antistollingsmiddel) Azit(h)romycine 500 mg eenmaal daags oraal gedurende 1 dag en vervolgens eenmaal daags 250 mg oraal gedurende 4 dagen.	Azit(h)romycine: NB Warfarine: NB In klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties was er geen verandering in de protrombinetijd,	Niet bekend.	Tijdens en na de behandeling met azit(h)romycine dient een hogere frequentie van het bewaken van de protrombinetijd te worden overwogen.

Orale enkele dosis van warfarine 15 mg.	maar postmarketingmeldingen van gepotentieerde antistolling van orale antistollingsmiddelen van het cumarine-type bij gelijktijdige toediening met azit(h)romycine.		
Opmerking: statistisch significante veranderingen van meer dan 10% worden aangegeven als “↑” of “↓”, geen verandering als “↔”, niet bepaald als “NB”.			

Er werd geen klinisch relevante verandering in de blootstelling aan azit(h)romycine of de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen waargenomen in klinische onderzoeken waarin mogelijke geneesmiddelinteracties van azit(h)romycine met orale antacida (aluminiumhydroxide/magnesiumhydroxide), carbamazepine, cetirizine, cimetidine, efavirenz, fluconazol, methylprednisolon, midazolam, rifabutine, sildenafil, theofylline, triazolam, trimethoprim/sulfamethoxazol en zidovudine werden geëvalueerd.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Zwangerschap

Er zijn reproductieonderzoeken bij dieren uitgevoerd met doses tot matig maternaal toxische dosiskoncentraties. In deze onderzoeken werden geen aanwijzingen voor teratogene effecten waargenomen. Er zijn echter geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen.

Er is een grote hoeveelheid gegevens uit observationele onderzoeken over blootstelling aan azit(h)romycine tijdens de zwangerschap (meer dan 7.000 zwangerschappen met blootstelling aan azit(h)romycine). De meeste van deze onderzoeken wijzen niet op een verhoogd risico op nadelige effecten op de foetus, zoals belangrijke aangeboren misvormingen of cardiovasculaire misvormingen.

Epidemiologisch bewijs met betrekking tot het risico op een miskraam na blootstelling aan azit(h)romycine tijdens de vroege zwangerschap is niet eenduidig. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Azit(h)romycine dient tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Borstvoeding

Azit(h)romycine wordt in aanzienlijke mate uitgescheiden in de moedermelk. Er werden geen ernstige bijwerkingen door azit(h)romycine waargenomen bij zuigelingen die borstvoeding kregen, terwijl effecten zoals diarree, schimmelinfectie van het slijmvlies en overgevoeligheid kunnen optreden bij pasgeborenen/zugelingen die borstvoeding krijgen, zelfs bij subtherapeutische doses. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met azit(h)romycine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

In vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd bij ratten werden verminderde zwangerschapspercentages opgemerkt na toediening van azit(h)romycine. De relevantie van deze bevinding voor de mens is onbekend.

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

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

<Fantasiennaam> heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er zijn meldingen gemaakt van duizeligheid, zich suf voelen en convulsies bij sommige patiënten die azit(h)romycine gebruikten en bij sommige patiënten nam het gezichts- en/of het gehoorvermogen af. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het beoordelen van de rijvaardigheid van de patiënt en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling zijn diarree, hoofdpijn, braken, buikpijn, nausea en abnormale resultaten bij laboratoriumtests. Andere belangrijke bijwerkingen zijn anafylactische reacties, torsade de pointes, aritmie, waaronder ventrikeltachycardie, pseudomembraneuze colitis en leverfalen (zie rubriek 4.4). Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's), waaronder syndroom van Stevens-Johnson(SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), zijn gemeld in verband met behandeling met azit(h)romycine (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen

Hieronder staan de bijwerkingen die zijn geïdentificeerd aan de hand van ervaring uit klinische onderzoeken en postmarketing surveillance per systeem/orgaanklasse en frequentie.

[informatie over bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling en/of profylaxe van MAC-infecties dient alleen te worden opgenomen als het product geïndiceerd is voor deze behandelingen]

De frequenties van het optreden van bijwerkingen zijn gedefinieerd als: 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 met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt.

Tabel 3: Tabel met bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Candida-infectie Pneumonie Schimmelinfectie Bacteriële infectie Vaginale infectie Faryngitis Gastro-enteritis Rinitis Orale candidiasis		

Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Lymfocytentelling verlaagd Eosinofielentelling verhoogd Basofielentelling verhoogd Monocyten telling verhoogd Neutrofielentelling verhoogd	Leukopenie Neutropenie Eosinofilie Bloedplaatjesting verhoogd Hematocriet verlaagd		Trombocytopenie Hemolytische anemie
Immuunsysteem aandoeningen			Angio-oedeem Overgevoelheid (zie rubriek 4.4)		Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Verminderde eetlust ^{#2}		
Psychische stoornissen			Zenuwachtigheid Slapeloosheid	Agitatie	Angst Delirium Hallucinatie Agressie
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	Duizeligheid ^{1#2} Dysgeusie ^{#2} Paresthesie ^{#2} Somnolentie		Myasthenia gravis (zie rubriek 4.4) Convulsie Anosmie Ageusie Hypo-esthesie ^{#3} Psychomotorische hyperactiviteit Parosmie Syncope
Oogaandoeningen			Gezichtsstoornis ^{#2}		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Ooraandoening Vertigo		Doofheid ^{1#2} Hypoacusis ^{#3} Tinnitus ^{#3}
Hartaandoeningen			Hartkloppingen		Torsade de pointes (zie rubriek 4.4) Aritmie waaronder ventrikeltachycardie (zie rubriek 4.4) Verlengde QT op elektrocardiogram (zie rubriek 4.4)

Bloedvataandoeningen			Opvlieger		Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen			Dyspneu Luchtweg-aandoening Bloedneus		
Maagdarmselaandoeningen	Diarree Abdominaal ongemak*	Braken Buikpijn ^{#1} Nausea ^{#1}	Gastritis Constipatie Dyspepsie Dysfagie Opgezette buik Droge mond Mondulceratie Speekselvloed Oprispingen Flatulentie ^{#1}		Pancreatitis Pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4) Tongverkleuring
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis* Aspartaat-aminotransferase verhoogd Alanineamino-transferase verhoogd Bloedbilirubine verhoogd Bloed alkalische fosfatase verhoogd	Leverfunctie abnormaal Cholestatische geelzucht	Leverfalen (zie rubriek 4.4) Fulminante hepatitis Hepatische necrose
Huid- en onderhuidsaandoeningen			Huiduitslag ^{#2} Pruritus ^{#2} Urticaria Dermatitis Droge huid Hyperhidrose	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Geneesmiddel en-reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) Lichtgevoelighedsreactie ^{#3}	Toxische epidermale necrolyse Syndroom van Stevens-Johnson ^{#3} Erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Osteoartritis Myalgie Rugpijn Nekpijn		Artralgie ^{#2}
Nier- en urinewegaandoeningen			Dysurie Nierpijn Bloedureum		Acuut nierletsel

			verhoogd Bloedcreatinine verhoogd		Tubulo- interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Intermenstruele bloeding Testikelaandoening		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Oedeem Asthenie Malaise Vermoeidheid #2 Gelaatsoedeem Pijn op de borst Pyrexie Pijn Perifeer oedeem		
Onderzoeken		Bloedbicarbonaat verlaagd	Bloedkalium abnormaal Bloedchloride verhoogd Bloed-glucose verhoogd Bloedbicarbonaat verhoogd Bloednatrium abnormaal		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Postprocedurale complicatie		

* Deze bijwerkingen werden alleen gezien tijdens de toediening van azitromycine voor profylaxe en/of behandeling van MAC

#1 Bij MAC was de frequentie van deze bijwerkingen Zeer vaak (>1/10).

#2 Bij MAC was de frequentie van deze bijwerkingen Vaak (>1/100, <1/10).

#3 Bij MAC was de frequentie van deze bijwerkingen Soms (>1/1.000, <1/100).

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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Symptomen

Ongewenste bijwerkingen waargenomen bij hogere dan de aanbevolen dosissen waren vergelijkbaar met die waargenomen bij normale dosissen (zie rubriek 4.8). Kenmerkende symptomen van overdosering met azit(h)romycine zijn: gastro-intestinale symptomen, zoals braken, diarree, buikpijn en nausea.

Behandeling

In geval van overdosering zijn algemeen symptomatische behandeling en ondersteuning van de vitale functies aangewezen, en indien nodig, de toediening van medicinale houtskool of maagspoeling.

Er zijn geen gegevens over de effecten van dialyse op de eliminatie van azit(h)romycine. Vanwege het eliminatiemechanisme van azit(h)romycine is het echter onwaarschijnlijk dat dialyse leidt tot significante verwijdering van de werkzame stof.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, macroliden
ATC-code: J01FA10

Werkingsmechanisme

De werking van azit(h)romycine 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.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De werkzaamheid hangt voornamelijk af van de verhouding van de AUC (*area under the curve*, oppervlakte onder de curve) tot de MIC (*minimum inhibitory concentration*, minimale remmende concentratie) van het veroorzakende organisme.

Resistentiemechanismen

Resistentie tegen azit(h)romycine kan gebaseerd zijn op de volgende mechanismen:

- Efflux: resistentie kan worden veroorzaakt door een toename van het aantal effluxpompen in het cytoplasmatisch membraan, hoewel dit alleen van toepassing is op de 14- en 15-ring macroliden (het zogenaamde M-fenotype).
- Verandering van de doelstructuur: de affiniteit voor de ribosomale bindingsplaatsen wordt verlaagd door methylering van het 23S-rRNA, wat leidt tot resistentie tegen macroliden (M), lincosamiden (L) en groep B streptogramines (S_B) (het zogenaamde MLS_B -fenotype). Resistentiebevredigende methylasen worden gecodeerd door *erm* (*eryt(h)romycine* ribosoom methylase)-genen. De affiniteit voor ribosomale bindingsplaatsen wordt ook verlaagd door mutaties in de 23S-rRNA doelstructuur of door mutaties in de ribosomale eiwitten van de grote subeenheid.
- Enzymatische inactivatie van macroliden is slechts van gering klinisch belang.

Met het M-fenotype bestaat er volledige kruisresistentie tussen azit(h)romycine, claritromycine, eryt(h)romycine en roxitromycine. Met het MLS_B -fenotype bestaat er ook kruisresistentie tussen clindamycine en streptogramine B. Gedeeltelijke kruisresistentie bestaat met het 16-ring macrolide spiramycine.

Door de lage permeabiliteit van het buitenmembraan zijn de meeste Gram-negatieve soorten intrinsiek resistent tegen macroliden.

Interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests

Interpretatiecriteria voor de minimale remmende concentraties (MIC, *minimum inhibitory concentration*) voor gevoeligheidstests zijn vastgesteld door EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) voor azitromycine en staan hier vermeld:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalentie van verworven resistentie

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 experts te vragen wanneer de lokale prevalentie van de resistentie zodanig is dat het nut van het product, althans bij bepaalde types van infecties, in twijfel getrokken wordt. Met name in het geval van ernstige infecties of therapeutisch falen, dient een microbiologische diagnose met identificatie van het pathogeen en bepaling van de gevoeligheid ervan voor azitromycine te worden ingewonnen.

[Alleen soorten die relevant zijn voor de goedgekeurde indicaties dienen in de volgende tabel te worden vermeld, bijv. *Borrelia burgdorferi* dient alleen te worden opgenomen als het geneesmiddel is geïndiceerd voor vroege ziekte van Lyme]

Tabel 4: Prevalentie van verworven resistentie

Vaak gevoelige stammen
<i>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</i>
<i>Mycobacterium-avium-complex</i> ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Anaerobe micro-organismen</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
<i>Overige micro-organismen</i>
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (voorheen <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
<i>Prevotella intermedia</i>
Stammen waarvoor een verworven resistentie een probleem kan zijn
<i>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>

<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
<i>Streptococcus viridans</i> -groep
Aerobe Gram-negatieve micro-organismen
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Anaerobe micro-organismen
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Intrinsiek resistente organismen
Aerobe Gram-negatieve micro-organismen
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobe micro-organismen
<i>Bacteroides</i> spp.

[°]Er waren geen bijgewerkte gegevens beschikbaar bij de vrijgifte van de tabellen. Primaire literatuur, wetenschappelijke standaardliteratuur en therapeutische aanbevelingen gaan uit van gevoeligheid.

⁺Ten minste één gebied toont resistentiepercentages van meer dan 50% voor met(h)icilline-resistente *Staphylococcus aureus*.

⁺⁺Er is een grotere kans dat penicilline-gevoelige stammen van *Streptococcus pneumoniae* gevoelig zijn voor azit(h)romycine dan penicilline-resistente stammen van *Streptococcus pneumoniae*.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Absorptie

De piekserumconcentraties ($C_{\max}$) van azit(h)romycine na 500 mg suspensie voor oraal gebruik (40 mg/ml), 1.000 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik, 500 mg (2×250 mg) tabletten en 1.000 mg (4×250 mg) capsules bij gezonde vrijwilligers onder nuchtere omstandigheden bedroegen respectievelijk 0,29, 0,75, 0,34 en 1,07 mg/l. De tijd tot piekplasmaconcentraties ($T_{\max}$) van azit(h)romycine na orale toediening varieert van 2 tot 3 uur. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid bij gezonde vrijwilligers na 500 mg suspensie voor oraal gebruik en 1.000 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik in een sachet bedroeg respectievelijk 37% en 44% onder nuchtere omstandigheden.

Het effect van voedsel op de relatieve orale biologische beschikbaarheid van azit(h)romycine is afhankelijk van de formulering. Na toediening van 500 mg suspensie voor oraal gebruik (40 mg/ml), 1.000 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik en een orale dosis azit(h)romycine van 500 mg tabletten (2×250 mg), werd een vergelijkbare blootstelling verkregen bij een vetrijke maaltijd versus nuchtere omstandigheden. Na toediening van een enkele dosis azit(h)romycine van 500 mg (2×250 mg) capsuleformulering met een vetrijke maaltijd versus nuchtere omstandigheden, was de gemiddelde verhouding van de $C_{\max}$ en AUC_{0-24} 52% en 43% lager.

Tabel 5 toont de gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters bij volwassen gezonde vrijwilligers na standaarddoseringsschema's met tabletten en capsules.

Tabel 5: AUC_{0-24} en $C_{\max}$ van azit(h)romycine voor het 3-daagse en 5-daagse schema op de laatste dag van de toediening

Doseringschema, formulering	AUC ₀₋₂₄ (µg•u/ml)	C _{max} (µg/ml)
3-daags schema (eenmaal daags 500 mg), tablet	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
5-daags schema (500 mg D1, 250 mg D2 tot D5), tablet	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
5-daags schema (500 mg D1, 250 mg D2 tot D5), capsule	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Distributie

Azit(h)romycine wordt op grote schaal en snel vanuit het plasma gedistribueerd naar het extravasculaire compartiment, waaronder weefsels zoals amandel-, long- en gynaecologische weefsels, alsmede het intracellulaire compartiment, met name naar polymorfonucleaire leukocyten, macrofagen en monocyten. Farmacokinetische onderzoeken hebben significant hogere azit(h)romycinespiegels in bepaalde weefsels uitgewezen (tot 50 maal de maximale waargenomen concentratie in plasma). Dit wijst op een uitgebreide binding aan deze weefsels met een steady-state distributievolume variërend van 23 l/kg tot 31 l/kg. De herdistributiefase van het intracellulaire naar het extracellulaire compartiment en naar het plasma kan na stopzetting van de behandeling resulteren in langdurigere lage concentraties.

Azit(h)romycine vertoont een lage plasma-eiwitbinding, voornamelijk aan alfa-1-zuur-glycoproteïne, en neemt af met toenemende concentraties van antibiotica: 50%, 23% en 7% eiwitbinding bij concentraties van respectievelijk 0,05, 0,1 en 1 mg/l.

Biotransformatie

Azit(h)romycine wordt minimaal gemetaboliseerd in de lever. De belangrijkste biotransformatieweg is N-demethylering van de suiker desosamine. Andere wegen zijn O-demethylering, hydrolyse van cladinose (deconjugatie van de suiker cladinose) en hydroxylering van de suiker desosamine en de macrolide-ring.

Er is geen bewijs van klinisch relevante hepatische cytochroom CYP3A4-inductie of -remming via de vorming van een cytochroom-metabolietencomplex. Ook is het automatisch geïnduceerde metabolisme van azit(h)romycine via deze weg niet gedetecteerd.

Eliminatie

Azit(h)romycine wordt voornamelijk geëlimineerd door (actieve) biliaire uitscheiding, hoofdzakelijk als onveranderd geneesmiddel, maar ook als metabolieten zonder antibacteriële activiteit. Uitscheiding via de urine vertegenwoordigt een kleine eliminatieweg met minder dan 6% van een orale dosis en ongeveer 20% van het geneesmiddel dat de systemische circulatie bereikt, wordt uitgescheiden in de urine. Meer dan 50% van de uitscheiding via de ontlasting en 12% van de uitscheiding via de urine is in de vorm van onveranderde stof.

Na toediening van een enkele dosis azit(h)romycine van 500 mg werd een plasmaklaring van 630 ml/min geschat met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 68 uur. De nierklaring ligt over het algemeen in het bereik van 100-189 ml/min, aanzienlijk kleiner dan de plasmaklaring, zoals verwacht vanwege de relatief geringe bijdrage van de renale weg aan de eliminatie.

Lineariteit/non-lineariteit

Na orale toediening van een formulering met onmiddellijke afgifte werd dosisproportionaliteit voor de AUC₀₋₂₄ en C_{max} aangetoond binnen het bereik van 250 mg en 1.000 mg.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van azit(h)romycine werd onderzocht bij 43 volwassenen (21 jaar tot 85 jaar) na de orale toediening van een enkele dosis azit(h)romycine van 1,0 g (4×250 mg capsules) aan proefpersonen met een GFR >80 ml/min ($n = 12$), proefpersonen met een GFR tussen 10 ml/min en 80 ml/min ($n = 12$) en proefpersonen met een GFR <10 ml/min ($n = 19$).

De farmacokinetiek van azit(h)romycine bij proefpersonen met een GFR tussen 10 ml/min en 80 ml/min werd niet beïnvloed (de gemiddelde $C_{\max}$ en AUC_{0-120} namen toe met respectievelijk 5,1% en 4,2% vergeleken met proefpersonen met een GFR >80 ml/min). De gemiddelde $C_{\max}$ en AUC_{0-120} namen toe met respectievelijk 61% en 35% bij proefpersonen met een GFR <10 ml/min vergeleken met proefpersonen met een GFR >80 ml/min.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over proefpersonen die dialyse ondergaan, maar vanwege het eliminatiemechanisme van azit(h)romycine is het onwaarschijnlijk dat dialyse leidt tot significante verwijdering van de werkzame stof.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van azit(h)romycine werd onderzocht bij 22 volwassenen na de orale toediening van een enkele dosis azit(h)romycine van 500 mg (2×250 mg capsules) aan proefpersonen met een normale leverfunctie ($n = 6$), Child-Pugh A ($n = 10$) en Child-Pugh B ($n = 6$). De farmacokinetiek van azit(h)romycine bij proefpersonen met Child-Pugh A en B was respectievelijk 3% en 19% lager voor de $AUC_{0-\infty}$ en 34% en 72% hoger voor de $C_{\max}$, vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie.

Ouderen

Bij oudere vrijwilligers (>65 jaar) die azit(h)romycine 500 mg (2×250 mg capsules) kregen op dag 1, gevolgd door 250 mg van dag 2 tot dag 5 onder nuchtere omstandigheden, was de AUC_{0-24} op dag 1 en dag 5 respectievelijk 3,0 en 2,7 $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$. Een 29% hogere AUC_{0-24} , een 8% hogere $C_{\max}$ en een 37,5% hogere $T_{\max}$ dan bij jongere vrijwilligers (<40 jaar) werden waargenomen op dag 5. Aangezien deze verschillen niet als klinisch significant worden beschouwd, is er geen doseringsaanpassing nodig bij oudere personen met een normale nier- en leverfunctie.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van azit(h)romycine suspensie voor oraal gebruik is gekarakteriseerd bij 14 kinderen van 6 tot 15 jaar met faryngitis en bij 7 kinderen van 1 tot 5 jaar met otitis media. In deze twee onderzoeken werd azit(h)romycine suspensie voor oraal gebruik toegediend als een dosis van 10 mg/kg op dag 1, gevolgd door 5 mg/kg op dag 2 tot en met dag 5. Na 5 dagen behandeling waren de gemiddelde AUC_{0-24} -waarden respectievelijk 3,1 $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ en 1,8 $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$. De gemiddelde $C_{\max}$ -waarde was 0,38 $\mu\text{g/ml}$ en de overeenkomstige gemiddelde $T_{\max}$ -waarde was 2,4 uur bij kinderen van 6 tot 15 jaar en 0,22 $\mu\text{g/ml}$ en 1,9 uur bij kinderen van 1 tot 5 jaar. De gemiddelde $C_{\max}$ - en AUC_{0-24} -waarden zijn 1,7 keer hoger bij kinderen van 6 tot 15 jaar dan bij kinderen van 1 tot 4 jaar.

De farmacokinetiek van een 3-daagse kuur met azit(h)romycine suspensie voor oraal gebruik als een dagelijkse dosis van 10 mg/kg werd ook beoordeeld bij 16 kinderen van 6 maanden tot 10 jaar met bacteriële infecties. De gemiddelde AUC_{0-24} bij 7 kinderen van 2 tot 4 jaar was 2,90 $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$, terwijl voor de 8 kinderen van 5 tot 10 jaar de waarde 2,08 $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ was. Een lage AUC_{0-24} -waarde van 0,74 $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ werd geregistreerd voor één kind in de groep van 6 maanden tot 2 jaar oud.

De farmacokinetiek van een enkele dosis azit(h)romycine bij kinderen die een dosis van 30 mg/kg kregen, is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Niet-klinische gegevens afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit wezen niet op bijwerkingen die duidelijk relevant zijn voor mensen en die niet reeds in andere rubrieken van de SmPC zijn overwogen.

Fosfolipidose (intracellulaire accumulatie van fosfolipiden) is echter waargenomen in verschillende weefsels van muizen, ratten en honden die meervoudige doses azit(h)romycine kregen. Fosfolipidose is in vergelijkbare mate waargenomen in de weefsels van neonatale ratten en honden. Het effect is omkeerbaar gebleken na stopzetting van de behandeling met azit(h)romycine. De betekenis van deze waarnemingen voor de mens is over het algemeen niet bekend.

In dieronderzoek naar embryotoxische effecten, uitgevoerd met doses die tot matig maternaal toxisch zijn (2 tot 3 maal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 500 mg bij volwassenen gebaseerd op de lichaamsoppervlakte), werd geen teratogeen effect waargenomen bij muizen en ratten. Azit(h)romycine bleek de placenta te passeren. Bij ratten leidden doses azit(h)romycine van 100 mg/kg en 200 mg/kg lichaamsgewicht/dag (2 tot 3 maal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 500 mg bij volwassenen gebaseerd op de lichaamsoppervlakte) tot een lichte vertraging van de foetale botvorming en de maternale gewichtstoename. In peri- en postnatale onderzoeken bij ratten werd er lichte vertraging waargenomen na de behandeling met doses azit(h)romycine van 200 mg/kg/dag (3 maal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 500 mg bij volwassenen gebaseerd op de lichaamsoppervlakte).

BIJSLUITER

**Vaste orale formuleringen (filmomhulde tabletten en harde capsules)
(goedgekeurde sterktes: 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg) en
dispergeerbare tabletten (goedgekeurde sterktes: 250 mg, 500 mg, 600 mg, 1.000 mg)**

1. Wat is <Fantasiennaam> en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

<Fantasiennaam> bevat de werkzame stof azit(h)romycine. Azit(h)romycine is een antibioticum dat behoort tot een groep antibiotica die bekendstaat als macroliden, die de groei van gevoelige bacteriën blokkeren.

<Fantasiennaam> wordt gebruikt voor de behandeling van de volgende infecties:

Volwassenen en jongeren tot 18 jaar met een gewicht van 45 kg en meer

- Infecties van de amandelen (tonsillitis) of van de keel (faryngitis) veroorzaakt door de streptokokkenbacterie
- Bacteriële sinusinfecties (sinusitis)
- Bacteriële infecties van het middenoor (otitis media)
- Longontsteking buiten het ziekenhuis opgelopen ('community-acquired' pneumonie (CAP))
- Bacteriële infecties van de huid en de onderliggende weefsels
- Vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme (erythema migrans, voornamelijk veroorzaakt door tekenbeten)
- Bacteriële infecties van het tandvlees (parodontitis) of een abces in het tandvlees (parodontaal abces)
- Infecties van de urinebuis en de baarmoederhals veroorzaakt door de *Chlamydia trachomatis*-bacterie
- Infecties van de urinebuis en de baarmoederhals veroorzaakt door de *Neisseria gonorrhoeae*-bacterie. <Fantasiennaam> moet worden gebruikt in combinatie met een ander antibioticum dat door uw arts of apotheker is gekozen.
- Chronische ontsteking van de prostaat veroorzaakt door de *Chlamydia trachomatis*-bacterie
- Bacteriële infecties van de geslachtsdelen met pijnlijke zweren (chancroïd)
- Infecties veroorzaakt door de *Mycobacterium-avium*-complex (MAC)-bacterie bij mensen met een hiv-infectie in een gevorderd stadium. <Fantasiennaam> moet worden gebruikt in combinatie met een ander antibioticum, ethambutol genaamd.

<Fantasiennaam> wordt ook ingenomen voor de preventie van infecties veroorzaakt door de *Mycobacterium-avium*-complex (MAC)-bacterie bij mensen met een hiv-infectie.

Volwassenen

- Bacteriële infecties bij patiënten met langdurige ontsteking van de longen (chronische bronchitis)
- Bacteriële infectie van de baarmoeder, eileiders en eierstokken (bekkenontstekingsziekte), altijd in combinatie met een ander antibioticum/andere antibiotica dat/die door uw arts of apotheker is/zijn gekozen.

2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor azit(h)romycine, eryt(h)romycine, macrolide- of ketolide-antibiotica of voor een van de stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn inneemt als u een van de volgende aandoeningen heeft of heeft gehad:

- hartproblemen (bijvoorbeeld problemen met uw hartritme of hartinsufficiëntie) of lage kalium- of magnesiumgehalten in uw bloed: deze aandoeningen kunnen bijdragen aan ernstige bijwerkingen van het hart door azit(h)romycine
- leverproblemen: het kan nodig zijn dat uw arts uw leverfunctie controleert of de behandeling stopt
- ernstige diarree na toediening van andere antibiotica
- plaatselijke spierzwakte (myasthenia gravis), omdat de symptomen van deze ziekte tijdens de behandeling kunnen verergeren
- of als u ergotderivaten gebruikt, zoals ergotamine (gebruikt voor de behandeling van migraine), aangezien deze medicijnen niet samen met <Fantasiennaam> mogen worden ingenomen.

Stop met het gebruik van dit medicijn en neem onmiddellijk contact op met uw arts (zie ook “Ernstige bijwerkingen” in rubriek 4):

- als u denkt dat u een allergische reactie heeft (bijvoorbeeld ademhalingsproblemen, zwelling van het gezicht of de keel, huiduitslag, blaarvorming);
- als u een van de symptomen opmerkt zoals beschreven in rubriek 4 die verband houden met ernstige huidreacties, waaronder syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die zijn gemeld in verband met behandeling met azit(h)romycine;
- als u denkt dat u een ongewone hartslag of hartkloppingen heeft, zich duizelig voelt of flauwvalt wanneer u <Fantasiennaam> gebruikt;
- als u tekenen van leverproblemen ontwikkelt (bijvoorbeeld donkere urine, verlies van eetlust of geel worden van de huid of het witte gedeelte van de ogen);
- als u ernstige diarree krijgt tijdens of na de behandeling. Neem geen medicijnen in om uw diarree te behandelen zonder eerst met uw arts te overleggen. Als uw diarree niet overgaat of binnen de eerste weken na de behandeling opnieuw optreedt, laat het uw arts dan ook weten.

Superinfectie

Uw arts kan u observeren op tekenen van bijkomende bacteriële infecties of schimmelinfecties die niet behandeld kunnen worden met <Fantasiennaam> (superinfectie).

Seksueel overdraagbare infecties

Uw arts kan testen op een mogelijke infectie met de bacterie die syfilis veroorzaakt en deze uitsluiten. Syfilis is een seksueel overdraagbare aandoening die zich anders onopgemerkt verder kan ontwikkelen, waardoor de diagnose wordt vertraagd. Bovendien zal uw arts in het geval van seksueel overdraagbare bacteriële infecties laboratoriumvervolgtests laten uitvoeren om het succes van de behandeling te controleren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit medicijn wordt niet aanbevolen als:

- *[het medicijn is geïndiceerd voor de behandeling van bekkenontstekingsziekte bij volwassenen]* u jonger bent dan 18 jaar en gediagnosticeerd bent met bekkenontstekingsziekte
- *[het medicijn is geïndiceerd voor de preventie of behandeling van MAC-infecties]* u jonger bent dan 12 jaar en u geïnfecteerd bent of het risico loopt om geïnfecteerd te worden met organismen die behoren tot het *Mycobacterium-avium*-complex, die meestal voorkomen bij mensen met een hiv-infectie die een lage weerstand hebben, omdat de werkzaamheid en veiligheid ervan in deze gevallen niet zijn onderzocht.

Als u een gewicht van minder dan 45 kg heeft, bestaan er andere medicijnen die azit(h)romycine bevatten die voor u geschikter kunnen zijn om in te nemen.

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Gebruikt u naast <Fantasiennaam> nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het gelijktijdige gebruik van <Fantasiennaam> met sommige andere medicijnen kan bijwerkingen veroorzaken. Daarom is het vooral belangrijk dat u het uw arts vertelt als u een van de volgende medicijnen gebruikt:

- atorvastatine en andere medicijnen uit de groep statines (om het cholesterolgehalte in het bloed te verlagen en hartaandoeningen, waaronder hartaanvallen en beroertes, te voorkomen)
- ciclosporine (om afstoting van orgaantransplantaten door het lichaam te voorkomen)
- colchicine (voor de behandeling van jicht en familiale Middellandse Zee-koorts)
- dabigatran (om de vorming van bloedklonters te voorkomen en te behandelen (antistollingsmiddel))
- digoxine (voor de behandeling van hartziekten)
- warfarine of soortgelijke medicijnen die worden gebruikt om het bloed te verdunnen (antistollingsmiddelen)
- medicijnen die ervoor kunnen zorgen dat het langer duurt dan normaal voor de hartspier om samen te trekken en te ontspannen (QT-verlenging), zoals:
 - kinidine, procaïnamide, dofetilide, amiodaron en sotalol (voor de behandeling van een onregelmatige hartslag, waaronder een hartslag die te snel of te traag is - hartritimestoornissen)
 - pimozide (voor de behandeling van psychische aandoeningen)
 - citalopram (voor de behandeling van depressie)
 - moxifloxacin en levofloxacin (antibiotica)
 - cisapride (voor de behandeling van aandoeningen in het maag-darmkanaal)
 - hydroxychloroquine of chloroquine (voor de behandeling van auto-immuunziekten, waaronder reumatoïde artritis, of voor de behandeling of preventie van malaria)

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt.

Zwangerschap

Uw arts zal beslissen of u dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap mag gebruiken, pas nadat de arts er zeker van is dat de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Borstvoeding

<Fantasiennaam> wordt uitgescheiden in de moedermelk. Uw arts zal daarom beslissen of u de borstvoeding moet staken of dat u behandeling met <Fantasiennaam> moet staken, waarbij zowel het voordeel van borstvoeding voor uw kind als het voordeel van behandeling voor uzelf in overweging moeten worden genomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

<Fantasiennaam> heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Van <Fantasiennaam> zijn meldingen gemaakt dat het duizeligheid, een suf gevoel en epileptische aanvallen (insulten) veroorzaakt en bij sommige mensen ook problemen met zien en horen. Deze mogelijke bijwerkingen kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

<<Fantasiennaam> bevat {naam van de hulpstof(fen)}>

[Een waarschuwing over alle hulpstoffen die kunnen resulteren in ongewenste effecten, bijv. bij patiënten met specifieke stofwisselingsstoornissen (bijv. fenylketonurie, fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie, sucrase-/isomaltasedeficiëntie) of allergieën dient te worden toegevoegd in deze rubriek volgens de QRD-template. Elke vergunninghouder moet elke/alle relevante hulpstof(fen) en de bijbehorende waarschuwing(en) voor de formulering(en) ervan vermelden.]

3. Hoe neemt u dit medicijn in?

[In deze rubriek moet onderstaande tekst vermeld worden:]

Neem dit medicijn altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De hoeveelheid <Fantasiennaam> die u elke dag moet innemen, is afhankelijk van de bacteriële infectie waarvoor u wordt behandeld en de specifieke behandelingskuur die uw arts of apotheker u heeft verteld te volgen.

[De doseringsaanbevelingen in de tabel hieronder moeten in overeenstemming zijn met de indicaties in rubriek 1; het 5-daagse schema moet alleen worden opgenomen als het samen met het product kan worden toegediend, bijv. tabletten van 250 mg of 500 mg met een breukstreep om de tablet in gelijke doses te verdelen]

Volwassenen en jongeren tot 18 jaar met een gewicht van ten minste 45 kg

Infectie	Behandelingskuur met azit(h)romycine
Infecties van de amandelen (tonsillitis) of van de keel (faryngitis) veroorzaakt door de streptokokkenbacterie Bacteriële sinusinfecties (sinusitis) Bacteriële infecties van het middenoor (otitis media) Bacteriële infecties bij patiënten met langdurige ontsteking van de longen (chronische bronchitis)* Longontsteking buiten het ziekenhuis opgelopen ('community acquired' pneumonie) # Bacteriële infecties van de huid en de onderliggende weefsels Bacteriële infecties van het tandvlees (parodontitis) of een abces in het tandvlees (parodontaal abces)	Er is een 3-daagse of 5-daagse behandelingskuur voor deze infecties, en de hoeveelheid <Fantasiennaam> die elke dag moet worden ingenomen voor deze behandelingskuren wordt hieronder beschreven. <i>3-daagse behandelingskuur</i> Eenmaal daags 500 mg, in te nemen gedurende 3 dagen. <i>5-daagse behandelingskuur</i> 500 mg, ingenomen op de eerste dag van de behandeling en daarna eenmaal daags 250 mg gedurende de volgende 4 dagen.
Vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme (erythema migrans, voornamelijk veroorzaakt door tekenbeten)	1.000 mg, ingenomen op de eerste dag van de behandeling en daarna eenmaal daags 500 mg gedurende de volgende 9 dagen.
Infecties van de urinebuis en de baarmoederhals veroorzaakt door de <i>Chlamydia trachomatis</i> -bacterie	1.000 mg ingenomen als een enkele dosis
Infecties van de urinebuis en de baarmoederhals veroorzaakt door de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -bacterie. <Fantasiennaam> moet worden gebruikt in combinatie met een ander antibioticum dat door uw arts of apotheker is gekozen.	1.000 mg of 2.000 mg* ingenomen als een enkele dosis
Bacteriële infectie van de baarmoeder, eileiders en eierstokken (bekkenontstekingsziekte). <Fantasiennaam> moet worden gebruikt in combinatie met een ander antibioticum dat door uw arts of apotheker is gekozen**	Alleen als de behandeling is gestart met intraveneus azit(h)romycine: Eenmaal daags 250 mg om een 7-daagse behandelingskuur te voltooien
Chronische ontsteking van de prostaat veroorzaakt	500 mg/dag ingenomen op 3 opeenvolgende dagen per week

door de <i>Chlamydia trachomatis</i> -bacterie	gedurende in totaal 3 weken
Bacteriële infecties van de geslachtsdelen met pijnlijke zweren (chancroïd)	1.000 mg ingenomen als een enkele dosis
Infecties veroorzaakt door de <i>Mycobacterium-avium</i> -complex (MAC)-bacterie bij mensen met hiv-infectie in gevorderd stadium. <Fantasienaam> moet worden gebruikt in combinatie met een ander antibioticum, ethambutol genaamd.	Eenmaal daags <500 mg> of <600 mg>
De preventie van infecties veroorzaakt door de <i>Mycobacterium-avium</i> -complex (MAC)-bacterie bij mensen met een hiv-infectie	Eenmaal per week <1.200 mg> of <1.250 mg>
* alleen voor volwassen patiënten # bij volwassen patiënten kan orale behandeling volgen op een initiële intraveneuze behandeling	

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Als u een gewicht heeft van minder dan 45 kg <of als u dit medicijn niet kunt doorslikken>, overleg dan met uw arts of apotheker, omdat er ook andere medicijnen beschikbaar zijn die azit(h)romycine bevatten die geschikt zijn voor u kunnen zijn.

Wijze van toediening

[de juiste productspecifieke informatie dient te worden gekozen]

[Tabletten (zonder breukstreep)]

Voor oraal gebruik.

<Fantasienaam> moet als een enkele dagelijkse dosis via de mond worden ingenomen. De tabletten moeten in hun geheel met wat water worden doorgeslikt, met of zonder voedsel. Inname van dit medicijn vlak vóór een maaltijd kan helpen ervoor te zorgen dat de maag het medicijn beter kan verdragen.

[Tabletten (alleen met breukstreep voor gemakkelijk doorslikken)]

Voor oraal gebruik.

<Fantasienaam> moet als een enkele dagelijkse dosis via de mond worden ingenomen. De breukstreep is er om de tabletten te kunnen breken als u het moeilijk vindt om de hele tablet door te slikken. De ene helft moet onmiddellijk na de andere helft worden ingenomen.

De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Inname van dit medicijn vlak vóór een maaltijd kan helpen ervoor te zorgen dat de maag het medicijn beter kan verdragen.

[Tabletten (met breukstreep voor doseringsaanpassing)]

Voor oraal gebruik.

<Fantasienaam> moet als een enkele dagelijkse dosis via de mond worden ingenomen. De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Inname van dit medicijn vlak vóór een maaltijd kan helpen ervoor te zorgen dat de maag het medicijn beter kan verdragen.

De tabletten kunnen in twee gelijke helften worden verdeeld om de dosis aan te passen zoals uw arts of apotheker u heeft verteld.

[Harde capsules]

Voor oraal gebruik.

<Fantasienaam> moet als een enkele dagelijkse dosis via de mond worden ingenomen. De capsules moeten in hun geheel met wat water worden doorgeslikt. De capsules moeten ten minste één uur vóór of twee uur na een maaltijd worden ingenomen.

[Dispergeerbare tabletten (met gegevens over compatibiliteit en volume)]

Voor oraal gebruik na dispersie.

Dit medicijn moet als een enkele dagelijkse dosis via de mond worden ingenomen. Doe de intacte tablet in een glas en voeg een voldoende hoeveelheid (ten minste 30 ml) schoon drinkwater of sinaasappel- of appelsap toe onmiddellijk vóór het innemen. Goed roeren tot de tablet goed gedispergeerd is en dan doorslikken. Als er wat suspensie in het glas achterblijft, een kleine hoeveelheid water toevoegen, het glas ronddraaien en daarna de rest van de suspensie doorslikken.

De suspensie kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Inname van dit medicijn vlak vóór een maaltijd kan helpen ervoor te zorgen dat de maag het medicijn beter kan verdragen.

[Dispergeerbare tabletten (zonder gegevens over compatibiliteit en volume)]

Voor oraal gebruik na dispersie.

Dit medicijn moet als een enkele dagelijkse dosis via de mond worden ingenomen. Doe de intacte tablet in een glas schoon drinkwater onmiddellijk vóór het innemen. Goed roeren tot de tablet goed gedispergeerd is en dan doorslikken. Als er wat suspensie in het glas achterblijft, een kleine hoeveelheid water toevoegen, het glas ronddraaien en daarna de rest van de suspensie doorslikken. De suspensie kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Inname van dit medicijn vlak vóór een maaltijd kan helpen ervoor te zorgen dat de maag het medicijn beter kan verdragen.

Heeft u te veel van dit medicijn ingenomen?

Als u te veel <Fantasienaam> heeft ingenomen, dan kunt u zich ziek voelen. Typische verschijnselen van een overdosis zijn braken, diarree, buikpijn en misselijkheid. Vertel het uw arts of neem onmiddellijk contact op met de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Bent u vergeten dit medicijn in te nemen?

Als u bent vergeten <Fantasienaam> in te nemen, moet u dat alsnog doen zodra u dat kunt, zolang dit nog ten minste 12 uur vóór de volgende dosis is. Als het nog korter dan 12 uur duurt voordat u uw volgende dosis moet innemen, sla de gemiste dosis dan over en neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit medicijn

Als u te vroeg stopt met het innemen van <Fantasienaam>, kan de infectie terugkomen. Neem <Fantasienaam> in voor de gehele duur van de behandeling, zelfs wanneer u zich beter begint te voelen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit medicijn? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben. Niet iedereen krijgt daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Stop met het gebruik van <Fantasienaam> en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de volgende symptomen opmerkt:

- plotselinge piepende ademhaling, ademhalingsproblemen, zwelling van de oogleden, het gezicht of de lippen, huiduitslag of jeuk, met name over het hele lichaam (*anafylactische reactie*, frequentie niet bekend)
- snelle of onregelmatige hartslag (*hartritmestoornis of torsade de pointes*, frequentie niet bekend)

- donkere urine, verlies van eetlust of geel worden van de huid of het witte gedeelte van de ogen, wat tekenen zijn van leveraandoeningen (*leverfalen* of *levernecrose* (frequentie niet bekend), *hepatitis** (soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)).
- ernstige diarree met buikkrampen, bloederige ontlasting en/of koorts kan betekenen dat u een infectie van de dikke darm heeft (*antibioticum-geassocieerde colitis*, frequentie niet bekend). Gebruik geen medicijnen tegen diarree die de stoelgang remmen (*antiperistaltica*).
- roodachtige, niet-verhoogde, schietschijfachtige of ronde plekken op de romp, vaak met blaren in het midden, vervellen van de huid, zweertjes in de mond, keel, neus, ogen of op de geslachtsdelen. Deze ernstige huiduitslag kan worden voorafgegaan door koorts en griepachtige symptomen (*syndroom van Stevens-Johnson*[#] of *toxische epidermale necrolyse*, frequentie niet bekend).
- wijdverspreide huiduitslag, hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeklieren (*DRESS-syndroom* of *overgevoeligheidssyndroom voor geneesmiddelen*, zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)).
- een rode, schilferige, wijdverspreide huiduitslag met bultjes onder de huid en blaren gepaard gaand met koorts. De symptomen treden gewoonlijk op bij de aanvang van de behandeling (*acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose*, zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)).

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- diarree
- abdominaal ongemak*

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- braken, buikpijn[#], misselijkheid (*nausea*)[#]
- veranderingen in de uitslagen van bloedtests (*lymfocytentelling verlaagd, eosinofielentelling verhoogd, basofielentelling verhoogd, monocytentelling verhoogd, neutrofielentelling verhoogd, bloedbicarbonaat verlaagd*)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- spruw (*candidiasis*) - een schimmelinfectie van de mond en vagina, andere schimmelinfecties
- longontsteking, bacteriële infectie van de keel, ontsteking van het maag-darmkanaal, luchtwegaandoening, ontsteking van het slijmvlies in de neus, vaginale infectie
- veranderingen in het aantal witte bloedcellen (*leukopenie, neutropenie, eosinofilie*)
- bloedplaatjestelling verhoogd
- vermindering van het aandeel van alle bloedcellen in het totale bloedvolume (*hematocriet verlaagd*)
- allergische reacties, zwelling van de handen, voeten en het gezicht (*angio-oedeem*)
- gebrek aan eetlust[#]
- zenuwachtigheid, moeilijk slapen (*slapeloosheid (insomnia)*)
- duizelig gevoel[#], zich slaperig voelen (*slaperigheid (somnolentie)*), verandering in smaakbeleving (*smaakstoornis (dysgeusie)*)[#], tintelend gevoel of gevoelloosheid (*paresthesie*)[#]
- afgenomen gezichtsvermogen[#]
- ooraandoening
- draaiend gevoel (*vertigo*)
- hartkloppingen (*palpaties*)
- opvlieger
- plotselinge piepende ademhaling, neusbloeding
- verstopping (obstipatie), winderigheid (*flatulentie*)[#], verstoorde spijsvertering (*dyspepsie*), maagwandontsteking (*gastritis*), slikstoornis (*dysfagie*), opzwellen van de buik, droge mond, boeren (*eructatie*), zweertjes in de mond, overmatige speekselafgifte

- huiduitslag[#], jeuk[#], huiduitslag met hevige jeuk en bultjes (*urticaria*), huidontsteking (*dermatitis*), droge huid, overmatig zweten (*hyperhidrose*)
- zwelling en pijn in de gewrichten (*artrose*), spierpijn, rugpijn, nekpijn
- pijn bij het plassen (*dysurie*), nierpijn
- onregelmatige maandstonden (*metrorragie*), testikelaandoening
- zwelling als gevolg van vochtretentie, met name van het gezicht, de enkels en voeten (*oedeem*, *gelaatsoedeem*, *perifeer oedeem*)
- zwakte, moeheid[#], algemeen onwelzijn, koorts
- pijn op de borst, pijn
- abnormale resultaten bij laboratoriumtests (bijvoorbeeld bloed- of levertests)
- bijwerkingen die na een medische ingreep werden ervaren

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- prikkelbaarheid
- leverproblemen, geel worden van de huid of het witte gedeelte van de ogen
- verhoogde gevoeligheid voor zonlicht[#]

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- bloedarmoede door te sterke afbraak van het bloed, wat vermoeidheid en een bleke huid kan veroorzaken (*hemolytische anemie*)
- verlaagd aantal bloedplaatjes, wat kan leiden tot bloedingen en blauwe plekken (*trombocytopenie*)
- zich boos, agressief, angstig en bezorgd voelen (*angst*), acute verwardheid (*delirium*)
- waarneming (zien, horen, ruiken, voelen) van dingen die er niet zijn (*hallucinatie*)
- plotseling bewustzijnsverlies, flauwvallen (*syncope*)
- epileptische aanvallen (*insulten*)
- verminderde waarneming van aanraking, pijn en temperatuur (*hypo-esthesie*)[#]
- zich hyperactief voelen
- niet kunnen ruiken (*anosmie*), waarneming van geuren die er niet zijn (*parosmie*)
- niets kunnen proeven (*ageusie*)
- een bepaalde vorm van spierzwakte (*myasthenia gravis*)
- afwijkend elektrocardiogram (ECG) (*QT-verlenging*)
- doofheid[#], verminderd gehoor[#] of oorsuizen (*tinnitus*)[#]
- lage bloeddruk
- ontsteking van de alvleesklier, met als verschijnselen heftige pijn in de bovenbuik uitstralend naar de rug, misselijkheid en braken (*pancreatitis*)
- verandering in de kleur van de tong
- pijn in de gewrichten (*artralgie*)[#]
- ontsteking van de nieren, met bloed in de urine, koorts en pijn in de zij (*interstitiële nefritis*) en nierfalen

[informatie over bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling en/of profylaxe van MAC-infecties dient alleen te worden opgenomen als het product geïndiceerd is voor deze behandelingen]

* Deze bijwerkingen werden alleen gezien tijdens de toediening van azit(h)romycine voor de profylaxe en/of behandeling van *Mycobacterium-avium-complex*-infecties bij mensen met een hiv-infectie met onvoldoende herstel van het immuunsysteem.

Deze bijwerkingen kwamen vaker voor tijdens de toediening van azit(h)romycine voor de profylaxe en/of behandeling van *Mycobacterium-avium-complex*-infecties bij mensen met een hiv-infectie met onvoldoende herstel van het immuunsysteem.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

U kunt bijwerkingen ook melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, helpt u ons om meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit medicijn.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Vloeibare orale formuleringen (poeder voor suspensie voor oraal gebruik (in fles) (goedgekeurde sterktes: 20 mg/ml, 40 mg/ml) of (in sachet) (goedgekeurde sterktes: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1.000 mg) of (granulaat voor suspensie voor oraal gebruik in fles) (goedgekeurde sterkte: 40 mg/ml)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

[Deze rubriek dient te worden gewijzigd zoals hieronder aangegeven. De indicaties dienen alleen te worden geïmplementeerd als het product al was goedgekeurd voor de aandoening.

Tekst in verband met de volgende indicaties dient te worden verwijderd:

- Gastro-duodenale infecties veroorzaakt door *Helicobacter pylori*
- Behandeling van (matige) gewone acne
- Preventie van verergeringen van eosinofiel of niet-eosinofiel astma]

<Fantasienaam> is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubriek 4.4 en 5.1):

Kinderen van 6 maanden en ouder met een gewicht van minder dan 45 kg

- Acute streptokokkentonsillitis en faryngitis
- Acute bacteriële sinusitis
- Acute bacteriële otitis media
- Pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis (community acquired pneumonie) (CAP)
- Acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur (ABSSSI)
- Erythema migrans (vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme)
- Periodontale abcessen en periodontitis

Volwassenen en adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg die geen vaste farmaceutische vormen kunnen doorslikken

Naast de hierboven vermelde indicaties is dit geneesmiddel ook geïndiceerd voor de behandeling van:

- Urethritis en cervicitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*
- Urethritis en cervicitis veroorzaakt door *Neisseria gonorrhoeae*, in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (bijv. ceftriaxon)
- Chronische prostatitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*
- Chancroïd
- Gedissemineerde infectie veroorzaakt door het *Mycobacterium-avium*-complex (DMAC) bij mensen met een hiv-infectie in een gevorderd stadium, in combinatie met ethambutol
- Profylaxe van *Mycobacterium-avium*-complex (MAC)-infecties bij mensen met een hiv-infectie met onvoldoende herstel van het immuunsysteem
- Volwassen patiënten met een acute verergering van chronische bronchitis of met bekkenontstekingsziekte, de laatste aandoening altijd in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (of andere geschikte antibacteriële middelen) (bijv. metronidazol)

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Dosering

Kinderen van 6 maanden en ouder met een gewicht van minder dan 45 kg
 [Poeder voor suspensie voor oraal gebruik in flessen, 20 mg/ml en 40 mg/ml, en granulaat voor suspensie voor oraal gebruik 40 mg/ml, de onderstaande tabel dient alleen doseringsinformatie van goedgekeurde indicaties te bevatten in overeenstemming met rubriek 4.1]

Azit(h)romycine dient als een enkele dagelijkse dosis te worden toegediend (zie tabel 1)..

Tabel 1: Doseringaanbevelingen voor kinderen van 6 maanden en ouder met een gewicht van minder dan 45 kg

Indicatie	Doseringsschema azit(h)romycine
Acute bacteriële sinusitis 'Community acquired' pneumonie Acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur Periodontale abcessen en periodontitis	10 mg/kg/dag gedurende 3 dagen of 10 mg/kg op dag 1, gevolgd door 5 mg/kg/dag op dag 2-5
Acute bacteriële otitis media	Enkele dosis van 30 mg/kg of 10 mg/kg/dag gedurende 3 dagen of 10 mg/kg op dag 1, gevolgd door 5 mg/kg/dag op dag 2-5
Acute streptokokkentonsillitis en faryngitis	20 mg/kg/dag gedurende 3 dagen of 12 mg/kg/dag gedurende 5 dagen
Erythema migrans (vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme)	Eenmaal daags 20 mg/kg op de eerste dag, gevolgd door een enkele dosis van 10 mg/kg op dag 2 tot 10
Er dient voor elke indicatie rekening te worden gehouden met de behandelingsschema's, doses en behandelduur zoals aanbevolen in de bijgewerkte behandelingsrichtlijnen.	

De dagelijkse dosis azit(h)romycine dient de dagelijkse dosis voor volwassenen van 500 mg niet te overschrijden, met uitzondering van de 1-daagse behandelingskuur (enkele dosis) voor acute bacteriële otitis media, waarbij de maximale totale dosis van 1.500 mg niet dient te worden overschreden. De maximale aanbevolen totale dosis voor elke behandeling is 1.500 mg voor kinderen met een gewicht tot 45 kg, met uitzondering van de 5-daagse behandeling voor acute streptokokkentonsillitis en -faryngitis en voor erythema migrans (vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme). Zie tabel 2.

Tabel 2: Maximale aanbevolen dagelijkse doses azit(h)romycine per doseringsschema

Lichaamsgewicht (kg)	Maximale dagelijkse dosis azit(h)romycine				
	5 mg/kg (5-daags schema, dag 2 tot 5)	10 mg/kg (3-daags schema of 5-daags schema, dag 1; 10-daags schema,	12 mg/kg (5-daags schema streptokokken-faryngotonsillitis)	20 mg/kg (5-daags schema streptokokken-faryngotonsillitis; 10-daags schema, dag 1 erythema migrans)	30 mg/kg (enkele-dosis schema acute otitis media)

		dag 2 tot 10 erythema migrans)			
7	35 mg	70 mg	84 mg	140 mg	210 mg
8	40 mg	80 mg	96 mg	160 mg	240 mg
9	45 mg	90 mg	108 mg	180 mg	270 mg
10	50 mg	100 mg	120 mg	200 mg	300 mg
11	55 mg	110 mg	132 mg	220 mg	330 mg
12	60 mg	120 mg	144 mg	240 mg	360 mg
13	65 mg	130 mg	156 mg	260 mg	390 mg
14	70 mg	140 mg	168 mg	280 mg	420 mg
15	75 mg	150 mg	180 mg	300 mg	450 mg
16 - 25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26 - 35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36 - <45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1200 mg

de dagelijkse dosis voor volwassenen van 500 mg dient niet te worden overschreden.

De toe te dienen hoeveelheid om de bovenstaande doses te verkrijgen, wordt weergegeven in tabel 3.

[Poeder voor suspensie voor oraal gebruik in flessen, 20 mg/ml; voor een doseerapparaat met stappen van 0,5 ml]

Tabel 3: Aanbevolen maximale dagelijkse doseringen en gerelateerde volumes van de suspensie voor oraal gebruik (20 mg/ml) voor kinderen van 6 maanden en ouder met een gewicht van minder dan 45 kg

Lichaams- gewicht (kg)	Maximale dagelijkse dosis azit(h)romycine				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 ml (40 mg)+	3,50 ml (70 mg)	4,50 ml (90 mg)++	7,00 ml (140 mg)*	10,50 ml (210 mg)*
8	2,00 ml (40 mg)	4,00 ml (80 mg)	5,00 ml (100 mg)++	8,00 ml (160 mg)*	12,00 ml (240 mg)*
9	2,50 ml (50 mg)+	4,50 ml (90 mg)	5,50 ml (110 mg)++*	9,00 ml (180 mg)*	13,50 ml (270 mg)*
10	2,50 ml (50 mg)	5,00 ml (100 mg)	6,00 ml (120 mg)*	10,00 ml (200 mg)*	15,0 ml (300 mg)*
11	3,00 ml (60 mg)+	5,50 ml (110 mg)*	6,50 ml (130 mg)++*	11,00 ml (220 mg)*	16,50 ml (330 mg)*
12	3,00 ml (60 mg)	6,00 ml (120 mg)*	7,50 ml (150 mg)++*	12,00 ml (240 mg)*	18,00 ml (360 mg)*
13	3,50 ml (70 mg)+	6,50 ml (130 mg)*	8,00 ml (160 mg)++*	13,00 ml (260 mg)*	19,50 ml (390 mg)*
14	3,50 ml (70 mg)	7,00 ml (140 mg)*	8,50 ml (170 mg)++*	14,00 ml (280 mg)*	21,00 ml (420 mg)*
15	4,00 ml (80 mg)+	7,50 ml (150 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	22,50 ml (450 mg)*
16-25	5,00 ml (100 mg)	10,00 ml (200 mg)*	12,50 ml (250 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	30,00 ml (600 mg)*
26-35	7,50 ml (150 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	17,50 ml (350 mg)*	25,00 ml (500 mg)*#	45,00 ml (900 mg)*

36- < 45	10,00 ml (200 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	22,50 ml (450 mg)*	25,00 ml (500 mg)*#	60,00 ml (1200 mg)*
----------	--------------------	--------------------	--------------------	---------------------	---------------------

⁺ 5 mg/kg dosis: de aanbevolen doses zijn 1,75 ml (35 mg), 2,25 ml (45 mg), 2,75 ml (55 mg), 3,25 ml (65 mg) en 3,75 ml (75 mg), die alleen mogen worden toegediend met een orale doseerspuit met een schaalverdeling van 0,25 ml. Deze waarden zijn afgerond om een geschikte dosis te verkrijgen voor toediening met een orale doseerspuit met een schaalverdeling van 0,50 ml.

⁺⁺ 12 mg/kg dosis: de aanbevolen doses zijn 4,20 ml (84 mg), 4,8 ml (96 mg), 5,4 ml (108 mg), 6,6 ml (132 mg), 7,2 ml (144 mg), 7,8 ml (156 mg) en 8,4 ml (168 mg), die alleen mogen worden toegediend met een orale spuit met een schaalverdeling van 0,20 ml. Deze waarden zijn afgerond om een geschikte dosis te verkrijgen voor toediening met een orale doseerspuit met een schaalverdeling van 0,50 ml.

*azit(h)romycine 40 mg/ml (200 mg/5 ml) poeder voor suspensie voor oraal gebruik is het meest geschikt voor de behandeling van deze patiënten.

de dagelijkse dosis voor volwassenen van 500 mg dient niet te worden overschreden

[Poeder voor suspensie voor oraal gebruik in flessen, 40 mg/ml; voor een doseerapparaat met stappen van 0,25 ml]

Tabel 3: Aanbevolen maximale dagelijkse doseringen en gerelateerde volumes van de suspensie voor oraal gebruik (40 mg/ml) voor kinderen van 6 maanden en ouder met een gewicht van minder dan 45 kg

Lichaams- gewicht (kg)	Maximale dagelijkse dosis azit(h)romycine				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 ml (40 mg)+*	1,75 ml (70 mg)*	2,25 ml (90 mg)++	3,50 ml (140 mg)	5,25 ml (210 mg)
8	1,00 ml (40 mg)*	2,00 ml (80 mg)*	2,50 ml (100 mg)++	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)
9	1,25 ml (50 mg)+*	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg)++	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg)*	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg)+*	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg)++	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg)*	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg)++	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg)+*	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg)++	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg)*	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg)++	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg)+*	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16-25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)
26-35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg)#	22,50 ml (900 mg)
36-< 45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg)#	30,00 ml (1200 mg)

⁺ 5 mg/kg dosis: de aanbevolen doses zijn 0,875 ml (35 mg), 1,125 ml (45 mg), 1,375 ml (55 mg), 1,625 ml (65 mg) en 1,875 ml (75 mg), Deze waarden zijn afgerond om een geschikte dosis te verkrijgen voor toediening.

⁺⁺ 12 mg/kg dosis: de aanbevolen doses zijn 42,10 ml (84 mg), 2,40 ml (96 mg), 2,70 ml (108 mg), 3,30 ml (132 mg), 3,60 ml (144 mg), 3,9 ml (156 mg) en 4,2 ml (168 mg). Deze waarden zijn afgerond om een geschikte dosis te verkrijgen voor toediening.

*azit(h)romycine 20 mg/ml (100 mg/5 ml) poeder voor suspensie voor oraal gebruik is het meest geschikt voor de behandeling van deze patiënten.

de dagelijkse dosis voor volwassenen van 500 mg dient niet te worden overschreden.

[Poeder voor suspensie voor oraal gebruik in flessen, 20 mg/ml en 40 mg/ml, granulaat voor suspensie voor oraal gebruik 40 mg/ml]

Volwassenen en adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg die geen vaste farmaceutische vormen kunnen doorslikken

Azit(h)romycine dient als een enkele dagelijkse dosis te worden toegediend (zie tabel 4).

Tabel 4: Doseringsaanbevelingen voor volwassenen en adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg, die geen vaste farmaceutische vormen kunnen doorslikken

Indicatie	Doseringsschema azit(h)romycine
Acute streptokokkentonsillitis en faryngitis	500 mg/dag gedurende 3 dagen of 500 mg op dag 1, gevolgd door 250 mg/dag op dag 2-5
Acute bacteriële sinusitis	
Acute bacteriële otitis media	
Acute verergeringen van chronische bronchitis*	
'Community acquired' pneumonie #	
Acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur	
Periodontale abcessen en periodontitis	1.000 mg op dag 1, gevolgd door 500 mg/dag op dag 2-10
Erythema migrans (vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme)	
Urethritis en cervicitis veroorzaakt door <i>Chlamydia trachomatis</i>	
Urethritis en cervicitis veroorzaakt door <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (bijv. ceftriaxon)	1.000 mg of 2.000 mg* als een enkele dosis
Chronische prostatitis veroorzaakt door <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dag op 3 opeenvolgende dagen per week gedurende 3 weken (totale dosis: 4.500 mg)
Chancroïd	1.000 mg als een enkele dosis
Behandeling van gedissemineerde <i>Mycobacterium avium</i> -complex (DMAC)-infectie bij mensen met een hiv-infectie in een gevorderd stadium (in combinatie met ethambutol)	Eenmaal daags 600 mg

Profylaxe van <i>Mycobacterium-avium</i> -complex (MAC)-infectie bij mensen met een hiv-infectie met onvoldoende herstel van het immuunsysteem	Eenmaal per week 1.200 mg
Bekkenontstekingsziekte in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (of andere geschikte antibacteriële middelen) (bijv. metronidazol)* ⁺	Alleen als orale overstap na intraveneuze toediening, indien klinisch aangewezen: Eenmaal daags 250 mg om een 7-daagse behandelingskuur te voltooien
* alleen voor de behandeling van volwassenen # bij volwassenen kan orale behandeling ook volgen op intraveneuze behandeling, indien klinisch aangewezen om een totale behandelingskuur van 7 tot 10 dagen te voltooien (zie voor details de samenvatting van de productkenmerken van azit(h)romycine i.v.-formuleringen). + oraal azit(h)romycine dient niet te worden gebruikt voor de initiële behandeling van bekkenontstekingsziekte (zie voor details de samenvatting van de productkenmerken van azit(h)romycine i.v.-formuleringen). Er dient voor elke indicatie rekening te worden gehouden met de behandelingsschema's, doses en behandelduur zoals aanbevolen in de bijgewerkte behandelingsrichtlijnen.	

[Poeder voor suspensie voor oraal gebruik in sachets]

Kinderen van 6 maanden en ouder met een gewicht van minder dan 45 kg

Azit(h)romycine dient als een enkele dagelijkse dosis te worden toegediend (zie tabel 1)

Tabel 1: Doseringaanbevelingen voor kinderen van 6 maanden en ouder met een gewicht van minder dan 45 kg

Indicatie	Doseringsschema azit(h)romycine
Acute bacteriële sinusitis 'Community acquired' pneumonie Acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur Periodontale abcessen en periodontitis	10 mg/kg/dag gedurende 3 dagen of 10 mg/kg op dag 1, gevolgd door 5 mg/kg/dag op dag 2-5
Acute bacteriële otitis media	Enkele dosis van 30 mg/kg of 10 mg/kg/dag gedurende 3 dagen of 10 mg/kg op dag 1, gevolgd door 5 mg/kg/dag op dag 2-5
Acute streptokokkentonsillitis en faryngitis	20 mg/kg/dag gedurende 3 dagen of 12 mg/kg/dag gedurende 5 dagen
Erythema migrans (vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme)	Eenmaal daags 20 mg/kg op de eerste dag, gevolgd door een enkele dosis van 10 mg/kg op dag 2 tot 10
Er dient voor elke indicatie rekening te worden gehouden met de behandelingsschema's, doses en behandelduur zoals aanbevolen in de bijgewerkte behandelingsrichtlijnen.	

De dagelijkse dosis azit(h)romycine dient de dagelijkse dosis voor volwassenen van 500 mg niet te overschrijden, met uitzondering van de 1-daagse behandelingskuur (enkele dosis) voor acute bacteriële

otitis media, waarbij de maximale totale dosis van 1.500 mg niet dient te worden overschreden. De maximale aanbevolen totale dosis voor elke behandeling is 1.500 mg voor kinderen met een gewicht tot 45 kg, met uitzondering van de 5-daagse behandeling voor acute streptokokkentonsillitis en -faryngitis en voor erythema migrans (vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme). Zie tabel 2.

Het poeder voor suspensie voor oraal gebruik in een sachet kan niet worden gebruikt voor de dosering van kinderen met een gewicht van minder dan 16 kg omdat er geen geschikte sterktes beschikbaar zijn (zie tabel 2). Voor deze kinderen moeten het poeder voor suspensie voor oraal gebruik in een fles of andere geschikte formuleringen worden gebruikt.

Tabel 2: Maximale aanbevolen dagelijkse doses azit(h)romycine per doseringsschema

Lichaamsgewicht (kg)	Maximale dagelijkse dosis azit(h)romycine				
	5 mg/kg (5-daags schema, dag 2 tot 5)	10 mg/kg (3-daags schema of 5-daags schema, dag 1; 10-daags schema, dag 2 tot 10 erythema migrans)	12 mg/kg (5-daags schema streptokokken-faryngotonsillitis)	20 mg/kg (5-daags schema streptokokken-faryngotonsillitis; 10-daags schema, dag 1 erythema migrans)	30 mg/kg (enkele-dosis schema acute otitis media)
16 - 25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26 - 35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36 - <45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1200 mg

de dagelijkse dosis voor volwassenen van 500 mg dient niet te worden overschreden.

Volwassenen en adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg en die geen vaste farmaceutische vormen kunnen doorslikken

Azit(h)romycine dient als een enkele dagelijkse dosis te worden toegediend (zie tabel 3).

Tabel 3: Doseringsaanbevelingen voor volwassenen en adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg en die geen vaste farmaceutische vormen kunnen doorslikken

Indicatie	Doseringsschema azit(h)romycine
Acute streptokokkentonsillitis en faryngitis	500 mg/dag gedurende 3 dagen of 500 mg op dag 1, gevolgd door 250 mg/dag op dag 2-5
Acute bacteriële sinusitis	
Acute bacteriële otitis media	
Acute verergeringen van chronische bronchitis*	
'Community acquired' pneumonie #	
Acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur	
Periodontale abcessen en periodontitis	

Erythema migrans (vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme)	1.000 mg op dag 1, gevolgd door 500 mg/dag op dag 2-10
Urethritis en cervicitis veroorzaakt door <i>Chlamydia trachomatis</i>	1.000 mg als een enkele dosis
Urethritis en cervicitis veroorzaakt door <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (bijv. ceftriaxon)	1.000 mg of 2.000 mg* als een enkele dosis
Chronische prostatitis veroorzaakt door <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dag op 3 opeenvolgende dagen per week gedurende 3 weken (totale dosis: 4.500 mg)
Chancroïd	1.000 mg als een enkele dosis
Behandeling van gedissemineerde <i>Mycobacterium-avium</i> -complex (DMAC)-infectie bij mensen met een hiv-infectie in een gevorderd stadium (in combinatie met ethambutol)	Eenmaal daags 600 mg
Profylaxe van <i>Mycobacterium-avium</i> -complex (MAC)-infectie bij mensen met een hiv-infectie met onvoldoende herstel van het immuunsysteem	Eenmaal per week 1.200 mg
Bekkenontstekingsziekte in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (of andere geschikte antibacteriële middelen) (bijv. metronidazol)	Alleen als orale overstap na intraveneuze toediening indien klinisch aangewezen: Eenmaal daags 250 mg om een 7-daagse behandelingskuur te voltooien
* alleen voor de behandeling van volwassenen # bij volwassenen kan orale behandeling ook volgen op intraveneuze behandeling, indien klinisch aangewezen om een totale behandelingskuur van 7 tot 10 dagen te voltooien (zie voor details de samenvatting van de productkenmerken van azit(h)romycine i.v.-formuleringen). + oraal azit(h)romycine dient niet te worden gebruikt voor de initiële behandeling van bekkenontstekingsziekte (zie voor details de samenvatting van de productkenmerken van azit(h)romycine i.v.-formuleringen). Er dient voor elke indicatie rekening te worden gehouden met de behandelingsschema's, doses en behandelduur zoals aanbevolen in de bijgewerkte behandelingsrichtlijnen.	

Gemiste dosis

Als er 12 uur of minder is verstreken sinds de gemiste dosis, moet de patiënt het advies krijgen de dosis nog zo snel mogelijk in te nemen en de volgende dosis daarna op het gebruikelijke geplande tijdstip in te nemen. Als er meer dan 12 uur is verstreken sinds het tijdstip waarop de dosis gewoonlijk wordt ingenomen, moet de patiënt het advies krijgen te wachten tot de volgende geplande dosis.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Er is geen doseringsaanpassing vereist bij patiënten met een GFR ≥ 10 ml/min. Bij patiënten met een GFR < 10 ml/min dient azit(h)romycine met voorzichtigheid te worden toegediend (zie rubriek 5.2)

Verminderde leverfunctie

Er is geen doseringsaanpassing vereist bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C). Daarom dient azit(h)romycine met voorzichtigheid te worden toegediend aan deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Er is geen doseringsaanpassing vereist bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2). Omdat het bij oudere patiënten kan gaan om patiënten met pro-aritmische aandoeningen wordt speciale voorzichtigheid aanbevolen vanwege het risico op het ontwikkelen van cardiale aritmie en torsade de pointes (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van azit(h)romycine voor een van de in rubriek 4.1 vermelde indicaties bij kinderen jonger dan 6 maanden, zijn niet vastgesteld.

[indien het product is geïndiceerd voor de behandeling van bekkenontstekingsziekte bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg die geen vaste farmaceutische vormen kunnen doorslikken]

De veiligheid en werkzaamheid van <Fantasiennaam> voor de behandeling van adolescente meisjes met bekkenontstekingsziekte zijn niet vastgesteld.

[indien het product is geïndiceerd voor de behandeling van acute verergering van chronische bronchitis bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg die geen vaste farmaceutische vormen kunnen doorslikken]

Er is geen relevante toepassing van <Fantasiennaam> voor de behandeling van acute verergeringen van chronische bronchitis bij kinderen.

[indien het product is geïndiceerd voor de behandeling en/of profylaxe van Mycobacterium-avium-complex-infecties]

De veiligheid en werkzaamheid van <Fantasiennaam> voor de preventie of behandeling van Mycobacterium-avium-complex-infecties bij kinderen < 12 jaar zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

[Poeder voor suspensie voor oraal gebruik in een fles]

Voor oraal gebruik na reconstitutie.

Het poeder voor suspensie voor oraal gebruik moet via de mond als enkele dagelijkse dosis met of zonder voedsel worden ingenomen. Inname vlak vóór een maaltijd kan helpen ervoor te zorgen dat de maag het medicijn beter kan verdragen.

Patiënten dienen het advies te krijgen de fles met de gereconstitueerde suspensie voor oraal gebruik vóór elke nieuwe dosis te schudden.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

[Poeder voor suspensie voor oraal gebruik in een sachet]

Voor oraal gebruik na reconstitutie.

De volledige inhoud van het sachet dient grondig te worden gemengd met ongeveer 60 ml water tot een homogene suspensie. De gereconstitueerde suspensie moet onmiddellijk als enkele dagelijkse dosis met of zonder voedsel worden ingenomen. Eventueel achtergebleven residu van de suspensie moet in een kleine hoeveelheid water worden geresuspendeerd en doorgeslikt. Inname vlak vóór een maaltijd kan helpen ervoor te zorgen dat de maag het medicijn beter kan verdragen

[In het geval twee sachets nodig zijn om de dosis te maken)]

Voor oraal gebruik na reconstitutie.

De volledige inhoud van twee sachets moet grondig worden gemengd met ongeveer 60 ml water tot een homogene suspensie. De gereconstitueerde suspensie moet onmiddellijk als enkele dagelijkse dosis met of zonder voedsel worden ingenomen. Eventueel achtergebleven residu van de suspensie moet in een kleine hoeveelheid water worden geresuspendeerd en doorgeslikt. Inname vlak vóór een maaltijd kan helpen ervoor te zorgen dat de maag het medicijn beter kan verdragen.

[Granulaat voor suspensie voor oraal gebruik]

[De onderstaande instructies zijn specifiek voor het granulaat voor suspensie voor oraal gebruik goedgekeurd op het moment van deze procedure en dient zorgvuldig te worden gecontroleerd op nauwkeurigheid]

Voor oraal gebruik na reconstitutie.

Het granulaat voor suspensie voor oraal gebruik moet worden ingenomen als een enkele dagelijkse dosis, met of zonder voedsel. Inname vlak vóór een maaltijd kan helpen ervoor te zorgen dat de maag het medicijn beter kan verdragen.

Patiënten moeten het advies krijgen de fles met de gereconstitueerde suspensie voor oraal gebruik vóór elke nieuwe dosis te schudden.

Instructies voor reconstitutie

Elke fles bevat 5 ml suspensie extra om een volledige dosis te garanderen. Voor de reconstitutie moet met de spuit voor orale toediening (meegeleverd in de doos) de juiste hoeveelheid water aan de fles met granulaat worden toegevoegd, totdat een homogene suspensie wordt verkregen.

- Voor 20 ml (X mg): er dient 12 ml water te worden toegevoegd.
- Voor 30 ml (X mg): er dient 16,5 ml water te worden toegevoegd.
- Voor 37,5 ml (X mg): er dient 20 ml water te worden toegevoegd.

De dosis van het geneesmiddel moet worden afgemeten met de meegeleverde spuit voor orale toediening.

4.3 Contra-indicaties

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, erythromycine, macrolide of ketolide antibiotica of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Mogelijke resistentie

Azit(h)romycine kan het ontstaan van resistentie bevorderen als gevolg van de ermee gepaard gaande langdurige en afnemende concentraties in het plasma en de weefsels na het einde van de behandeling (zie rubriek 5.2). De behandeling met azit(h)romycine dient alleen te worden geïnitieerd na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, waarbij rekening moet worden gehouden met de lokale prevalentie van resistentie, en wanneer de aangewezen behandelingsschema's niet geïndiceerd zijn.

Ernstige huid- en overgevoeligheidsreacties

Zeldzame ernstige allergische reacties, waaronder angio-oedeem en anafylaxie (zelden fataal), ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) waaronder syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in verband met behandeling met azit(h)romycine (zie rubriek 4.8). Op het moment van voorschrijven dienen patiënten advies te krijgen over de klachten en ziekteverschijnselen, en nauwlettend te worden gecontroleerd op huidreacties. Een aantal van deze reacties met azit(h)romycine heeft geresulteerd in terugkerende symptomen en vereiste een langere periode van observatie en behandeling. Als een allergische reactie optreedt, dient het gebruik van azit(h)romycine te worden gestaakt en dient de juiste behandeling te worden ingesteld. Artsen dienen zich ervan bewust te zijn dat de allergische symptomen opnieuw kunnen optreden wanneer symptomatische behandeling wordt gestaakt.

Verlenging van het QT-interval

Verlengde cardiale repolarisatie en verlengd QT-interval, met bijgaand risico van ontwikkeling van hartritmestoornissen en torsade de pointes, zijn gezien bij de behandeling met andere macroliden waaronder azit(h)romycine (zie rubriek 4.8). Omdat de volgende situaties kunnen leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (waaronder torsade de pointes), die kunnen leiden tot een hartstilstand dient azit(h)romycine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met aanhoudende pro-aritmische aandoeningen (met name vrouwen en ouderen), zoals:

- Patiënten met aangeboren of gedocumenteerde QT-verlenging
- Patiënten die momenteel worden behandeld met andere werkzame stoffen die het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5)
- Patiënten met een elektrolytenstoornis, vooral in geval van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie
- Patiënten met klinisch relevante bradycardie, hartaritmie of ernstige hartinsufficiëntie
- Oudere patiënten: oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor geneesmiddelgerelateerde effecten op het QT-interval

Hepatotoxiciteit

Aangezien de lever de voornaamste eliminatieweg is voor azit(h)romycine dient azit(h)romycine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met significante leverziekte. Gevallen van fulminante hepatitis die mogelijk leiden tot levensbedreigend leverfalen zijn gemeld bij gebruik van azit(h)romycine. Hepatitis, cholestatische geelzucht, levernecrose en leverfalen zijn ook gemeld met azit(h)romycine, in een aantal gevallen leidend tot overlijden (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten kunnen een vooraf bestaande leverziekte gehad hebben of kunnen andere hepatotoxische geneesmiddelen ingenomen hebben. Patiënten dienen het advies te krijgen om toediening van azit(h)romycine te stoppen en contact op te nemen met hun arts als zich klachten en ziekteverschijnselen van leverdisfunctie voordoen, zoals snel ontwikkelende asthenie gepaard gaand met geelzucht, donkere urine, een tendens tot bloeden of leverencefalopathie. In dergelijke gevallen dienen leverfunctietests/-onderzoeken onmiddellijk te worden uitgevoerd.

Clostridioides difficile-geassocieerde diarree (CDAD), pseudomembraneuze colitis

CDAD en pseudomembraneuze colitis zijn gemeld met azit(h)romycine en kunnen in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis (zie rubriek 4.8). CDAD en pseudomembraneuze colitis moeten worden overwogen bij patiënten die diarree hebben tijdens of na de toediening van azit(h)romycine. Stopzetten van de behandeling met azit(h)romycine en het gebruik van ondersteunende maatregelen samen met de

toediening van een specifieke behandeling voor *C. difficile* dienen te worden overwogen. Er dienen geen geneesmiddelen te worden gegeven die de peristaltiek remmen.

Seksueel overdraagbare infecties

Neisseria gonorrhoeae is zeer waarschijnlijk resistent tegen macroliden, waaronder de azalide azit(h)romycine (zie rubriek 5.1). Daarom wordt azit(h)romycine niet aanbevolen voor de behandeling van ongecompliceerde gonorroe en bekkenontstekingsziekte, tenzij laboratoriumresultaten de gevoeligheid van het organisme voor azit(h)romycine hebben bevestigd. Indien onbehandeld of suboptimaal behandeld, kan deze aandoening leiden tot laat beginnende complicaties zoals onvruchtbaarheid en ectopische zwangerschap.

Bovendien dient, indien een enkele dosis azit(h)romycine wordt overwogen voor de behandeling van urethritis en cervicitis veroorzaakt door *N. gonorrhoeae* of *C. trachomatis* (zie rubriek 4.2), een gelijktijdige urogenitale infectie door *Mycoplasma genitalium* te worden uitgesloten vanwege het hoge risico op het ontstaan van resistentie bij dit organisme.

Daarnaast dient een gelijktijdige infectie veroorzaakt door *Treponema pallidum* te worden uitgesloten aangezien symptomen van incuberende syfilis kunnen worden gemaskeerd, waardoor de diagnose wordt vertraagd.

Voor alle patiënten met seksueel overdraagbare urogenitale infecties dient een geschikte antibacteriële behandeling te worden geïnitieerd en dienen microbiologische follow-up tests te worden uitgevoerd.

Myasthenia gravis

Exacerbaties van de symptomen van myasthenia gravis en nieuwe uitbraak van het myastheniesyndroom zijn gemeld bij patiënten die behandeling met azit(h)romycine kregen (zie rubriek 4.8).

Niet-gevoelige organismen

Het gebruik van azit(h)romycine kan leiden tot overmatige groei van niet-gevoelige organismen. Als superinfectie optreedt, kunnen stopzetting van de behandeling of andere geschikte maatregelen worden vereist.

Ergotderivaten

Bij patiënten die ergotderivaten krijgen, is ergotisme versneld ontstaan bij de gelijktijdige toediening van sommige macrolide antibiotica. Er zijn geen gegevens over een mogelijke interactie tussen ergot en azit(h)romycine. Omwille van de theoretische mogelijkheid van ergotisme mogen azit(h)romycine en ergotderivaten echter niet gelijktijdig worden toegediend.

Pediatrische patiënten

Infantiele hypertrofische pylorusstenose (IHPS)

Er zijn gevallen van infantiele hypertrofische pylorusstenose gemeld na toediening van azit(h)romycine gedurende de eerste 42 dagen na de geboorte. Ouders en verzorgers dienen te worden gevraagd contact op te nemen met hun arts als projectielbraken of prikkelbaarheid optreden bij het voeden.

Hulpstoffen met bekend effect

[Een waarschuwing over alle hulpstoffen die kunnen resulteren in ongewenste effecten, bijv. bij patiënten met specifieke stofwisselingsstoornissen (bijv. fenyلكetonurie, fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie, sucrase-/isomaltasedeficiëntie) of allergieën dient te worden toegevoegd in deze rubriek volgens de QRD-template. Elke vergunninghouder moet elke/alle relevante hulpstof(fen) en de bijbehorende waarschuwing(en) voor de formulering(en) ervan vermelden.]

<Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.>

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Hoewel azit(h)romycine een zwakke remmer van CYP450 is en geen significante interactie met CYP450-substraten heeft, kan CYP3A4-remming niet volledig worden uitgesloten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index. Azit(h)romycine is een remmer van het transporteiwit P-glycoproteïne (P-gp). Gelijktijdige toediening van azit(h)romycine met P-gp-substraten, zoals digoxine en colchicine, kan de blootstelling ervan verhogen. Voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische index wordt voorzichtigheid en klinische opvolging en/of therapeutische geneesmiddelcontrole en doseringsaanpassing waar nodig aanbevolen. In deze context dient rekening te worden gehouden met de relatief lange halfwaardetijd van azit(h)romycine (zie rubriek 5.2).

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Azit(h)romycine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.4), zoals antiaritmica van klasse IA (bijv. kinidine en procainamide) en klasse III (bijv. dofetilide, amiodaron en sotalol), antipsychotica (bijv. pimozide), antidepressiva (bijv. citalopram), fluorochinolonen (bijv. moxifloxacin en levofloxacin), cisapride, chloroquine en hydroxychloroquine.

Informatie over geneesmiddelinteracties van azit(h)romycine met mogelijk gelijktijdig toegediende geneesmiddelen is samengevat in de onderstaande tabel en tekst. De beschreven geneesmiddelinteracties zijn gebaseerd op klinische onderzoeken naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met azit(h)romycine of zijn, waar aangegeven, mogelijke geneesmiddelinteracties die kunnen optreden met azit(h)romycine.

Tabel 4: Klinisch relevante geneesmiddelinteracties tussen azit(h)romycine en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel (therapeutisch gebied)	Interactie Effect bij blootstelling	Mechanisme	Aanbeveling betreffende gelijktijdige toediening
Atorvastatine (HMG-CoA-reductase-remmer) Azit(h)romycine 500 mg eenmaal daags oraal gedurende 3 dagen. Atorvastatine 10 mg eenmaal daags oraal.	Azit(h)romycine: NB Atorvastatine: ↔ AUC ↔ C_{max}	Atorvastatine is een CYP3A4- en P-gp-substraat.	Voorzichtigheid is geboden omdat er postmarketinggevallen van rabdomyolyse zijn gemeld bij patiënten die azit(h)romycine gelijktijdig met statines kregen.
Ciclosporine (immunosuppressivum) Azit(h)romycine 500 mg eenmaal daags oraal gedurende 3 dagen. Orale enkele dosis van ciclosporine 10 mg/kg.	Azit(h)romycine: NB Ciclosporine: ↔ AUC ↑ C_{max} 24%	Ciclosporine is een CYP3A4- en P-gp-substraat met een smalle therapeutische index en/of concurrentie voor biliaire uitscheiding.	Tijdens en na de behandeling met azit(h)romycine dienen klinische opvolging en therapeutische geneesmiddelcontrole waar nodig te worden uitgevoerd. De dosis ciclosporine dient indien nodig te worden aangepast.
Colchicine (jicht)	Azit(h)romycine: NB Colchicine: ↑ 57% AUC_{0-t} ↑ 22% C_{max}	Colchicine is een P-gp-substraat met een smalle therapeutische index.	Tijdens en na de behandeling met azit(h)romycine is klinische opvolging nodig.
Dabigatran (oraal antistollingsmiddel)	NB Verwacht: ↑ Dabigatran	Dabigatran is een P-gp-substraat met een smalle therapeutische index.	Voorzichtigheid is geboden omdat postmarketinggegevens wijzen op een verhoogd risico op hemorragieën bij patiënten die azit(h)romycine gelijktijdig met dabigatran krijgen.
Digoxine (hartglycosiden)	NB Verwacht: ↑ Digoxine	Digoxine is een P-gp-substraat met een smalle therapeutische index.	Tijdens en na de behandeling met azit(h)romycine zijn klinische opvolging, en mogelijk opvolging van de digoxinespiegels, nodig.
Warfarine (oraal antistollingsmiddel)	Azit(h)romycine: NB Warfarine: NB In klinisch onderzoek naar	Niet bekend.	Tijdens en na de behandeling met azit(h)romycine dient een hogere frequentie van het bewaken van de

en vervolgens eenmaal daags 250 mg oraal gedurende 4 dagen. Orale enkele dosis van warfarine 15 mg.	geneesmiddelinteracties was er geen verandering in de protrombinetijd, maar postmarketingmeldingen van gepotentieerde antistolling van orale antistollingsmiddelen van het cumarine-type bij gelijktijdige toediening met azit(h)romycine.		protrombinetijd te worden overwogen.
Opmerking: statistisch significante veranderingen van meer dan 10% worden aangegeven als “↑” of “↓”, geen verandering als “↔”, niet bepaald als “NB”.			

Er werd geen klinisch relevante verandering in de blootstelling aan azit(h)romycine of de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen waargenomen in klinische onderzoeken waarin mogelijke geneesmiddelinteracties van azit(h)romycine met orale antacida (aluminiumhydroxide/magnesiumhydroxide), carbamazepine, cetirizine, cimetidine, efavirenz, fluconazol, methylprednisolon, midazolam, rifabutine, sildenafil, theofylline, triazolam, trimethoprim/sulfamethoxazol en zidovudine werden geëvalueerd.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Zwangerschap

Er zijn reproductieonderzoeken bij dieren uitgevoerd met doses tot matig maternaal toxische dosiskoncentraties. In deze onderzoeken werden geen aanwijzingen voor teratogene effecten waargenomen. Er zijn echter geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen.

Er is een grote hoeveelheid gegevens uit observationele onderzoeken over blootstelling aan azit(h)romycine tijdens de zwangerschap (meer dan 7.000 zwangerschappen met blootstelling aan azit(h)romycine). De meeste van deze onderzoeken wijzen niet op een verhoogd risico op nadelige effecten op de foetus, zoals belangrijke aangeboren misvormingen of cardiovasculaire misvormingen.

Epidemiologisch bewijs met betrekking tot het risico op een miskraam na blootstelling aan azit(h)romycine tijdens de vroege zwangerschap is niet eenduidig. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Azit(h)romycine dient tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Borstvoeding

Azit(h)romycine wordt in aanzienlijke mate uitgescheiden in de moedermelk. Er werden geen ernstige bijwerkingen door azit(h)romycine waargenomen bij zuigelingen die borstvoeding kregen, terwijl effecten zoals diarree, schimmelinfectie van het slijmvlies en overgevoeligheid kunnen optreden bij pasgeborenen/zugelingen die borstvoeding krijgen, zelfs bij subtherapeutische doses. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met azit(h)romycine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

In vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd bij ratten werden verminderde zwangerschapspercentages opgemerkt na toediening van azit(h)romycine. De relevantie van deze bevinding voor de mens is onbekend.

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

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

<Fantasiennaam> heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er zijn meldingen gemaakt van duizeligheid, zich suf voelen en convulsies bij sommige patiënten die azit(h)romycine gebruikten en bij sommige patiënten nam het gezichts- en/of het gehoorvermogen af. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het beoordelen van de rijvaardigheid van de patiënt en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling zijn diarree, hoofdpijn, braken, buikpijn, nausea en abnormale resultaten bij laboratoriumtests. Andere belangrijke bijwerkingen zijn anafylactische reacties, torsade de pointes, aritmie waaronder ventrikeltachycardie, pseudomembraneuze colitis en leverfalen (zie rubriek 4.4). Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) waaronder syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), zijn gemeld in verband met behandeling met azit(h)romycine (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen

Hieronder staan de bijwerkingen die zijn geïdentificeerd aan de hand van ervaring uit klinische onderzoeken en postmarketing surveillance per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties van het optreden van bijwerkingen zijn gedefinieerd als: 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 met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt.

Tabel 5: Tabel met bijwerkingen

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Candida- infectie Pneumonische Schimmelinfectie Bacteriële infectie Vaginale infectie Faryngitis Gastro- enteritis Rinitis Orale candidiasis		

Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Lymfocytentelling verlaagd Eosinofielentelling verhoogd Basofielentelling verhoogd Monocyten-telling verhoogd Neutrofielentelling verhoogd	Leukopenie Neutropenie Eosinofilie Bloedplaatjes telling verhoogd Hematocriet verlaagd		Trombocytopenie Hemolytische anemie
Immuunsysteem-aandoeningen			Angio-oedeem Overgevoelighed (zie rubriek 4.4)		Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Verminderde eetlust ^{#2}		
Psychische stoornissen			Zenuwachtigheid Slapeloosheid	Agitatie	Angst Delirium Hallucinatie Agressie
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn	Duizeligheid ^{#2} Dysgeusie ^{#2} Paresthesie ^{#2} Somnolentie		Myasthenia gravis (zie rubriek 4.4) Convulsie Anosmie Ageusie Hypoesthesie ^{#3} Psychomotorische hyperactiviteit Parosmie Syncope
Oogaandoeningen			Gezichtsstoornis ^{#2}		
Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen			Ooraandoening Vertigo		Doofheid ^{#2} Hypoacusis ^{#3} Tinnitus ^{#3}
Hartaandoeningen			Hartkloppingen		Torsade de pointes (zie rubriek 4.4) Aritmie waaronder ventrikeltachycardie (zie rubriek 4.4) Verlengde QT op elektrocardio

					gram (zie rubriek 4.4)
Bloedvat-aandoeningen			Opvlieger		Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspneu Luchtwegaandoening Bloedneus		
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Diarree Abdominaal ongemak*	Braken Buikpijn ^{#1} Nausea ^{#1}	Gastritis Constipatie Dyspepsie Dysfagie Opgezette buik Droge mond Mondulceratie Speekselvloed n Flatulentie ^{#1}		Pancreatitis Pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4) Tongverkleuring
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis* Aspartaat-aminotransferase verhoogd Alanine-aminotransferase verhoogd Bloedbilirubine verhoogd Bloed alkalische fosfatase verhoogd	Leverfunctie abnormaal Cholestatische geelzucht	Leverfalen (zie rubriek 4.4) Fulminante hepatitis Hepatische necrose
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Huiduitslag ^{#2} Pruritus ^{#2} Urticaria Dermatitis Droge huid Hyperhidrose	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Geneesmiddel en-reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) Lichtgevoelheidsreactie ^{#3}	Toxische epidermale necrolyse Syndroom van Stevens-Johnson ^{#3} Erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Osteoartritis Myalgie Rugpijn		Artralgie ^{#2}

			Nekpijn		
Nier- en urineweg-aandoeningen			Dysurie Nierpijn Bloedureum verhoogd Bloedcreatinine verhoogd		Acuut nierletsel Tubulointerstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Intermenstruele bloeding Testikel-aandoening		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Oedeem Asthenie Malaise Vermoeidheid ^{#2} Gelaatsoedeem Pijn op de borst Pyrexie Pijn Perifeer oedeem		
Onderzoeken		Bloedbicarbonaat verlaagd	Bloedkalium abnormaal Bloedchloride verhoogd Bloedglucose verhoogd Bloedbicarbonaat verhoogd Bloednatrium abnormaal		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Postprocedurale complicatie		

* Deze bijwerkingen werden alleen gezien tijdens de toediening van azitromycine voor profylaxe en/of behandeling van MAC

#1 Bij MAC was de frequentie van deze bijwerkingen Zeer vaak (>1/10).

#2 Bij MAC was de frequentie van deze bijwerkingen Vaak (>1/100, <1/10).

#3 Bij MAC was de frequentie van deze bijwerkingen Soms (>1/1.000, <1/100).

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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Symptomen

Ongewenste bijwerkingen waargenomen bij hogere dan de aanbevolen dosissen waren vergelijkbaar met die waargenomen bij normale dosissen (zie rubriek 4.8). Kenmerkende symptomen van overdosering met azit(h)romycine zijn: gastro-intestinale symptomen, zoals braken, diarree, buikpijn en nausea.

Behandeling

In geval van overdosering zijn algemeen symptomatische behandeling en ondersteuning van de vitale functies aangewezen, en, indien nodig, de toediening van medicinale houtskool of maagspoeling. Er zijn geen gegevens over de effecten van dialyse op de eliminatie van azit(h)romycine. Vanwege het eliminatiemechanisme van azit(h)romycine is het echter onwaarschijnlijk dat dialyse leidt tot significante verwijdering van de werkzame stof.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, macroliden
ATC-code: J01FA10

Werkingsmechanisme

De werking van azit(h)romycine 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.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De werkzaamheid hangt voornamelijk af van de verhouding van de AUC (*area under the curve*, oppervlakte onder de curve) tot de MIC (*minimum inhibitory concentration*, minimale remmende concentratie) van het veroorzakende organisme.

Resistentiemechanismen

Resistentie tegen azit(h)romycine kan gebaseerd zijn op de volgende mechanismen:

- Efflux: resistentie kan worden veroorzaakt door een toename van het aantal effluxpompen in het cytoplasmatisch membraan, hoewel dit alleen van toepassing is op de 14- en 15-ring macroliden (het zogenaamde M-fenotype).
- Verandering van de doelstructuur: de affiniteit voor de ribosomale bindingsplaatsen wordt verlaagd door methylering van het 23S-rRNA, wat leidt tot resistentie tegen macroliden (M), lincosamiden (L) en groep B streptogramines (S_B) (het zogenaamde MLS_B-fenotype). Resistentiebevredigende methylasen worden gecodeerd door *erm* (*eryt(h)romycine* ribosoom methylase)-genen. De affiniteit voor ribosomale bindingsplaatsen wordt ook verlaagd door mutaties in de 23S-rRNA doelstructuur of door mutaties in de ribosomale eiwitten van de grote subeenheid.
- Enzymatische inactivatie van macroliden is slechts van gering klinisch belang.

Met het M-fenotype bestaat er volledige kruisresistentie tussen azit(h)romycine, claritromycine, eryt(h)romycine en roxitromycine. Met het MLS_B-fenotype bestaat er ook kruisresistentie tussen clindamycine en streptogramine B. Gedeeltelijke kruisresistentie bestaat met het 16-ring macrolidespiramycine.

Door de lage permeabiliteit van het buitenmembraan zijn de meeste Gram-negatieve soorten intrinsiek resistent tegen macroliden.

Interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests

Interpretatiecriteria voor de minimale remmende concentraties (MIC, *minimum inhibitory concentration*) voor gevoeligheidstests zijn vastgesteld door EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) voor azit(h)romycine en staan hier vermeld:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalentie van verworven resistentie

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 experts te vragen wanneer de lokale prevalentie van de resistentie zodanig is dat het nut van het product, althans bij bepaalde types van infecties, in twijfel getrokken wordt. Met name in het geval van ernstige infecties of therapeutisch falen, dient een microbiologische diagnose met identificatie van het pathogeen en bepaling van de gevoeligheid ervan voor azit(h)romycine te worden ingewonnen.

[Alleen soorten die relevant zijn voor de goedgekeurde indicaties dienen in de volgende tabel te worden vermeld, bijv. *Borrelia burgdorferi* dient alleen te worden opgenomen als het geneesmiddel is geïndiceerd voor vroege ziekte van Lyme.]

Tabel 4: Prevalentie van verworven resistentie

Vaak gevoelige stammen
<i>Aerobe Gram positieve micro-organismen</i>
<i>Mycobacterium-avium</i> complex ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Anaerobe micro-organismen</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
<i>Overige micro-organismen</i>
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (voorheen <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
<i>Prevotella intermedia</i>
Stammen waarvoor een verworven resistentie een probleem kan zijn
<i>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</i>

<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
<i>Streptococcus viridans</i> -groep
Aerobe Gram-negatieve micro-organismen
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Anaerobe micro-organismen
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Intrinsiek resistente organismen
Aerobe Gram-negatieve micro-organismen
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobe micro-organismen
<i>Bacteroides</i> spp.

^oEr waren geen bijgewerkte gegevens beschikbaar bij de vrijgifte van de tabellen. Primaire literatuur, wetenschappelijke standaardliteratuur en therapeutische aanbevelingen gaan uit van gevoeligheid.

⁺Ten minste één gebied toont resistentiepercentages van meer dan 50% voor met(h)icilline-resistente *Staphylococcus aureus*.

⁺⁺Er is een grotere kans dat penicilline-gevoelige stammen van *Streptococcus pneumoniae* gevoelig zijn voor azit(h)romycine dan penicilline-resistente stammen van *Streptococcus pneumoniae*.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Absorptie

De piekserumconcentraties ($C_{\max}$) van azit(h)romycine na 500 mg suspensie voor oraal gebruik (40 mg/ml), 1.000 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik, 500 mg (2 × 250 mg) tabletten en 1.000 mg (4 × 250 mg) capsules bij gezonde vrijwilligers onder nuchtere omstandigheden bedroegen respectievelijk 0,29, 0,75, 0,34 en 1,07 mg/l. De tijd tot piekplasmaconcentraties ($T_{\max}$) van azit(h)romycine na orale toediening varieert van 2 tot 3 uur. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid bij gezonde vrijwilligers na 500 mg suspensie voor oraal gebruik en 1.000 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik in een sachet bedroeg respectievelijk 37% en 44% onder nuchtere omstandigheden.

Het effect van voedsel op de relatieve orale biologische beschikbaarheid van azit(h)romycine is afhankelijk van de formulering. Na toediening van 500 mg suspensie voor oraal gebruik (40 mg/ml), 1.000 mg poeder voor suspensie voor oraal gebruik en een orale dosis azit(h)romycine van 500 mg tabletten (2 × 250 mg), werd een vergelijkbare blootstelling verkregen bij een vetrijke maaltijd versus nuchtere omstandigheden. Na toediening van een enkele dosis azit(h)romycine van 500 mg (2 × 250 mg) capsuleformulering met een vetrijke maaltijd versus nuchtere omstandigheden, was de gemiddelde verhouding van de $C_{\max}$ en AUC_{0-24} 52% en 43% lager.

Tabel 5 toont de gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters bij volwassen gezonde vrijwilligers na standaarddoseringsschema's met tabletten en capsules.

Tabel 5: AUC₀₋₂₄ en C_{max} van azit(h)romycine voor het 3-daagse en 5-daagse schema op de laatste dag van de toediening

Doseringsschema, formulering	AUC ₀₋₂₄ (µg•u/ml)	C _{max} (µg/ml)
3-daags schema (eenmaal daags 500 mg), tablet	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
5-daags schema (500 mg D1, 250 mg D2 tot D5), tablet	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
5-daags schema (500 mg D1, 250 mg D2 tot D5), capsule	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Distributie

Azit(h)romycine wordt op grote schaal en snel vanuit het plasma gedistribueerd naar het extravasculaire compartiment, waaronder weefsels zoals amandel-, long- en gynaecologische weefsels, alsmede het intracellulaire compartiment, met name naar polymorfonucleaire leukocyten, macrofagen en monocyten. Farmacokinetische onderzoeken hebben significant hogere azit(h)romycinespiegels in bepaalde weefsels uitgewezen (tot 50 maal de maximale waargenomen concentratie in plasma). Dit wijst op een uitgebreide binding aan deze weefsels met een steady-state distributievolume variërend van 23 l/kg tot 31 l/kg. De herdistributiefase van het intracellulaire naar het extracellulaire compartiment en naar het plasma kan na stopzetting van de behandeling resulteren in langdurigere lage concentraties.

Azit(h)romycine vertoont een lage plasma-eiwitbinding, voornamelijk aan alfa-1-zuur glycoproteïne, en neemt af met toenemende concentraties van antibiotica: 50%, 23% en 7% eiwitbinding bij concentraties van respectievelijk 0,05, 0,1 en 1 mg/l.

Biotransformatie

Azit(h)romycine wordt minimaal gemetaboliseerd in de lever. De belangrijkste biotransformatieweg is N-demethylering van de suiker desosamine. Andere wegen zijn O-demethylering, hydrolyse van cladinose (deconjugatie van de suiker cladinose) en hydroxylering van de suiker desosamine en de macrolide ring.

Er is geen bewijs van klinisch relevante hepatische cytochroom CYP 3A4-inductie of -remming via de vorming van een cytochroom-metabolietencomplex. Ook is het automatisch geïnduceerde metabolisme van azit(h)romycine via deze weg niet gedetecteerd.

Eliminatie

Azit(h)romycine wordt voornamelijk geëlimineerd door (actieve) biliaire uitscheiding, hoofdzakelijk als onveranderd geneesmiddel, maar ook als metabolieten zonder antibacteriële activiteit. Uitscheiding via de urine vertegenwoordigt een kleine eliminatieweg met minder dan 6% van een orale dosis en ongeveer 20% van het geneesmiddel dat de systemische circulatie bereikt, wordt uitgescheiden in de urine. Meer dan 50% van de uitscheiding via de ontlasting en 12% van de uitscheiding via de urine is in de vorm van onveranderde stof.

Na toediening van een enkele dosis azit(h)romycine van 500 mg werd een plasmaklaring van 630 ml/min geschat met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 68 uur. De nierklaring ligt over het algemeen in het bereik van 100-189 ml/min, aanzienlijk kleiner dan de plasmaklaring zoals verwacht vanwege de relatief geringe bijdrage van de renale weg aan de eliminatie.

Lineariteit/non-lineariteit

Na orale toediening van een formulering met onmiddellijke afgifte werd dosisproportionaliteit voor de AUC_{0-24} en C_{max} aangetoond binnen het bereik van 250 mg en 1.000 mg.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van azit(h)romycine werd onderzocht bij 43 volwassenen (21 jaar tot 85 jaar) na de orale toediening van een enkele dosis azit(h)romycine van 1,0 g (4×250 mg capsules) aan proefpersonen met een GFR >80 ml/min ($n = 12$), personen met een GFR tussen 10 ml/min en 80 ml/min ($n = 12$) en proefpersonen met een GFR <10 ml/min ($n = 19$).

De farmacokinetiek van azit(h)romycine bij proefpersonen met een GFR tussen 10 ml/min en 80 ml/min werd niet beïnvloed (de gemiddelde C_{max} en AUC_{0-120} namen toe met respectievelijk 5,1% en 4,2% vergeleken met proefpersonen met een GFR >80 ml/min). De gemiddelde C_{max} en AUC_{0-120} namen toe met respectievelijk 61% en 35% bij proefpersonen met een GFR <10 ml/min vergeleken met personen met een GFR >80 ml/min.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over proefpersonen die dialyse ondergaan, maar vanwege het eliminatiemechanisme van azit(h)romycine is het onwaarschijnlijk dat dialyse leidt tot significante verwijdering van de werkzame stof.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van azit(h)romycine werd onderzocht bij 22 volwassenen na de orale toediening van een enkele dosis azit(h)romycine van 500 mg (2×250 mg capsules) aan personen met een normale leverfunctie ($n = 6$), Child-Pugh A ($n = 10$) en Child-Pugh B ($n = 6$). De farmacokinetiek van azit(h)romycine bij proefpersonen met Child-Pugh A en B was respectievelijk 3% en 19% lager voor de AUC_{0-inf} en 34% en 72% hoger voor de C_{max} , vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie.

Ouderen

Bij oudere vrijwilligers (>65 jaar) die azit(h)romycine 500 mg (2×250 mg capsules) kregen op dag 1, gevolgd door 250 mg van dag 2 tot dag 5 onder nuchtere omstandigheden, was de AUC_{0-24} op dag 1 en dag 5 respectievelijk 3,0 en 2,7 $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$. Een 29% hogere AUC_{0-24} , een 8% hogere C_{max} en een 37,5% hogere T_{max} dan bij jongere vrijwilligers (<40 jaar) werden waargenomen op dag 5. Aangezien deze verschillen niet als klinisch significant worden beschouwd, is er geen doseringsaanpassing nodig bij oudere personen met een normale nier- en leverfunctie.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van azit(h)romycine suspensie voor oraal gebruik is gekarakteriseerd bij 14 kinderen van 6 tot 15 jaar met faryngitis en bij 7 kinderen van 1 tot 5 jaar met otitis media. In deze twee onderzoeken werd azit(h)romycine suspensie voor oraal gebruik toegediend als een dosis van 10 mg/kg op dag 1, gevolgd door 5 mg/kg op dag 2 tot en met dag 5. Na 5 dagen behandeling waren de gemiddelde AUC_{0-24} -waarden respectievelijk 3,1 $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ en 1,8 $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$. De gemiddelde C_{max} -waarde was 0,38 $\mu\text{g/ml}$ en de overeenkomstige gemiddelde T_{max} -waarde was 2,4 uur bij kinderen van 6 tot 15 jaar en 0,22 $\mu\text{g/ml}$ en 1,9 uur bij kinderen van 1 tot 5 jaar. De gemiddelde C_{max} - en AUC_{0-24} -waarden zijn 1,7 keer hoger bij kinderen van 6 tot 15 jaar dan bij kinderen van 1 tot 4 jaar.

De farmacokinetiek van een 3-daagse kuur met azit(h)romycine suspensie voor oraal gebruik als een dagelijkse dosis van 10 mg/kg werd ook beoordeeld bij 16 kinderen van 6 maanden tot 10 jaar met bacteriële infecties. De gemiddelde AUC_{0-24} bij 7 kinderen van 2 tot 4 jaar was 2,90 $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$, terwijl voor de 8 kinderen van 5 tot 10 jaar de waarde 2,08 $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ was. Een lage AUC_{0-24} -waarde van 0,74 $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ werd geregistreerd voor één kind in de groep van 6 maanden tot 2 jaar oud.

De farmacokinetiek van een enkele dosis azit(h)romycine bij kinderen die een dosis van 30 mg/kg kregen, is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Niet-klinische gegevens afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit wezen niet op bijwerkingen die duidelijk relevant zijn voor mensen en die niet reeds in andere rubrieken van de SmPC zijn overwogen.

Fosfolipidose (intracellulaire accumulatie van fosfolipiden) is echter waargenomen in verschillende weefsels van muizen, ratten en honden die meervoudige doses azit(h)romycine kregen. Fosfolipidose is in vergelijkbare mate waargenomen in de weefsels van neonatale ratten en honden. Het effect is omkeerbaar gebleken na stopzetting van de behandeling met azit(h)romycine. De betekenis van deze waarnemingen voor de mens is over het algemeen niet bekend.

In dieronderzoek naar embryotoxische effecten, uitgevoerd met doses die tot matig maternaal toxisch zijn (2 tot 3 maal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 500 mg bij volwassenen gebaseerd op de lichaamsoppervlakte), werd geen teratogeen effect waargenomen bij muizen en ratten. Azit(h)romycine bleek de placenta te passeren. Bij ratten leidden doses azit(h)romycine van 100 mg/kg en 200 mg/kg lichaamsgewicht/dag (2 tot 3 maal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 500 mg bij volwassenen gebaseerd op de lichaamsoppervlakte) tot een lichte vertraging van de foetale botvorming en de maternale gewichtstoename. In peri- en postnatale onderzoeken bij ratten werd er lichte vertraging waargenomen na de behandeling met doses azit(h)romycine van 200 mg/kg/dag (3 maal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 500 mg bij volwassenen gebaseerd op de lichaamsoppervlakte).

BIJSLUITER

Vloeibare orale formuleringen (poeder voor suspensie voor oraal gebruik (in flessen) (goedgekeurde sterktes: 20 mg/ml, 40 mg/ml) of (in sachets) (goedgekeurde sterktes: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1.000 mg)

1. Wat is <Fantasiennaam> en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

<Fantasiennaam> bevat de werkzame stof azit(h)romycine. Azit(h)romycine is een antibioticum dat behoort tot een groep antibiotica die bekendstaat als macroliden, die de groei van gevoelige bacteriën blokkeren.

<Fantasiennaam> wordt gebruikt voor de behandeling van de volgende infecties:

Kinderen van 6 maanden en ouder met een gewicht van minder dan 45 kg

- Infecties van de amandelen (tonsillitis) of van de keel (faryngitis) veroorzaakt door de streptokokkenbacterie
- Bacteriële sinusinfecties (sinusitis)
- Bacteriële infecties van het middenoor (otitis media)
- Longontsteking buiten het ziekenhuis opgelopen ('community-acquired' pneumonie (CAP))
- Bacteriële infecties van de huid en de onderliggende weefsels
- Vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme (erythema migrans, voornamelijk veroorzaakt door tekenbeten)
- Bacteriële infecties van het tandvlees (parodontitis) of een abces in het tandvlees (parodontaal abces)

Volwassenen en adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg die moeite hebben met slikken:

Naast de hierboven vermelde infecties kan <Fantasiennaam> ook worden gebruikt voor de behandeling van de volgende infecties:

- Infecties van de urinebuis en de baarmoederhals veroorzaakt door de *Chlamydia trachomatis*-bacterie
- Infecties van de urinebuis en de baarmoederhals veroorzaakt door de *Neisseria gonorrhoeae*-bacterie. <Fantasiennaam> moet worden gebruikt in combinatie met een ander antibioticum dat door uw arts of apotheker is gekozen.
- Chronische ontsteking van de prostaat veroorzaakt door de *Chlamydia trachomatis*-bacterie
- Bacteriële infecties van de geslachtsdelen met pijnlijke zweren (chancroïd)
- Infecties veroorzaakt door de *Mycobacterium-avium*-complex (MAC)-bacterie bij mensen met hiv-infectie in een gevorderd stadium. <Fantasiennaam> moet worden gebruikt in combinatie met een ander antibioticum, ethambutol genaamd.

Volwassenen met langdurige ontsteking van de longen (chronische bronchitis) of met een bacteriële infectie van de baarmoeder, eileiders en eierstokken (bekkenontstekingsziekte), de laatste aandoening altijd in combinatie met een ander antibioticum/andere antibiotica dat/die door uw arts is/zijn gekozen.

<Fantasiennaam> wordt ook ingenomen voor de preventie van infecties veroorzaakt door de *Mycobacterium-avium*-complex (MAC)-bacterie bij mensen met een hiv-infectie.

2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor azit(h)romycine, eryt(h)romycine, macrolide- of ketolide-antibiotica of voor een van de stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn inneemt als u een van de volgende aandoeningen heeft of heeft gehad:

- hartproblemen (bijvoorbeeld problemen met uw hartritme of hartinsufficiëntie) of lage kalium- of magnesiumgehalten in uw bloed: deze aandoeningen kunnen bijdragen aan ernstige bijwerkingen van het hart door azit(h)romycine
- leverproblemen: het kan nodig zijn dat uw arts uw leverfunctie controleert of de behandeling stopt
- ernstige diarree na toediening van andere antibiotica

- plaatselijke spierzwakte (myasthenia gravis), omdat de symptomen van deze ziekte tijdens de behandeling kunnen verergeren
- of als u ergotderivaten gebruikt zoals ergotamine (gebruikt voor de behandeling van migraine), aangezien deze medicijnen niet samen met <Fantasienaam> mogen worden ingenomen.

Stop met het gebruik van dit medicijn en neem onmiddellijk contact op met uw arts (zie ook “Ernstige bijwerkingen” in rubriek 4):

- als u denkt dat u een allergische reactie heeft (bijvoorbeeld ademhalingsproblemen, zwelling van het gezicht of de keel, huiduitslag, blaarvorming),
- als u een van de symptomen opmerkt zoals beschreven in rubriek 4 die verband houden met ernstige huidreacties, waaronder syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die zijn gemeld in verband met behandeling met azit(h)romycine,
- als u denkt dat u een ongewone hartslag of hartkloppingen heeft, zich duizelig voelt of flauwvalt wanneer u <Fantasienaam> gebruikt,
- als u tekenen van leverproblemen ontwikkelt (bijvoorbeeld donkere urine, verlies van eetlust of geel worden van de huid of het witte gedeelte van de ogen),
- als u ernstige diarree krijgt tijdens of na de behandeling. Neem geen medicijnen in om uw diarree te behandelen zonder eerst met uw arts te overleggen. Als uw diarree niet overgaat of binnen de eerste weken na de behandeling opnieuw optreedt, laat het uw arts dan ook weten.

Superinfectie

Uw arts kan u observeren op tekenen van bijkomende bacteriële infecties of schimmelinfecties die niet behandeld kunnen worden met <Fantasienaam> (superinfectie).

Seksueel overdraagbare infecties

Uw arts kan testen op een mogelijke infectie met de bacterie die syfilis veroorzaakt en deze uitsluiten. Syfilis is een seksueel overdraagbare aandoening die zich anders onopgemerkt verder kan ontwikkelen, waardoor de diagnose wordt vertraagd. Bovendien zal uw arts in het geval van seksueel overdraagbare bacteriële infecties laboratoriumvervolgtests laten uitvoeren om het succes van de behandeling te controleren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

[poeder voor suspensie voor oraal gebruik in flessen, granulaat voor suspensie voor oraal gebruik]

Overleg met uw arts of apotheker als uw kind jonger is dan 6 maanden, omdat de werkzaamheid en veiligheid van dit medicijn niet zijn aangetoond bij deze kinderen.

Dit medicijn wordt niet aanbevolen als:

- *[het medicijn is geïndiceerd voor de behandeling van bekkenontstekingsziekte bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg die geen vaste farmaceutische vormen kunnen doorslikken]* u jonger bent dan 18 jaar en gediagnosticeerd bent met bekkenontstekingsziekte
- *[het medicijn is geïndiceerd voor de preventie of behandeling van MAC-infecties]* u jonger bent dan 12 jaar en u geïnfecteerd bent of het risico loopt om geïnfecteerd te worden met organismen die behoren tot het *Mycobacterium-avium*-complex, die meestal voorkomen bij mensen met een hiv-infectie die een lage weerstand hebben, omdat de werkzaamheid en veiligheid ervan in deze gevallen niet zijn onderzocht.

[poeder voor suspensie voor oraal gebruik in sachets]

Overleg met uw arts of apotheker als uw kind jonger is dan 6 maanden, omdat de werkzaamheid en veiligheid van dit medicijn niet zijn aangetoond bij deze kinderen, of als uw kind een gewicht heeft van minder dan 16 kg, omdat er ook andere medicijnen bestaan die geschikter zijn om hem of haar te behandelen.

Dit medicijn wordt niet aanbevolen als:

- *[het medicijn is geïndiceerd voor de behandeling van bekkenontstekingsziekte bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg die geen vaste farmaceutische vormen kunnen doorslikken]* u jonger bent dan 18 jaar en gediagnosticeerd bent met bekkenontstekingsziekte
- *[het medicijn is geïndiceerd voor de preventie of behandeling van MAC-infecties]* u jonger bent dan 12 jaar en u geïnfecteerd bent of het risico loopt om geïnfecteerd te worden met organismen die behoren tot het *Mycobacterium-avium*-complex, die meestal voorkomen bij mensen met hiv die een lage weerstand hebben, omdat de werkzaamheid en veiligheid ervan in deze gevallen niet zijn onderzocht.

Infantiele hypertrofische pylorusstenose (IHPS)

Als uw kind jonger is dan 6 maanden en uw arts een behandeling met azitromycine heeft aanbevolen, stop dan hem/haar dit medicijn toe te dienen en neem onmiddellijk contact op met uw arts als hij/zij last heeft van projectielbraken of geïrriteerd raakt tijdens het voeden of kort daarna.

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Gebruikt u naast <Fantasiernaam> nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het gelijktijdige gebruik van <Fantasiernaam> met sommige andere medicijnen kan bijwerkingen veroorzaken. Daarom is het vooral belangrijk dat u het uw arts vertelt als u een van de volgende medicijnen gebruikt:

- atorvastatine en andere medicijnen uit de groep statines (om het cholesterolgehalte in het bloed te verlagen en hartaandoeningen, waaronder hartaanvallen en beroertes, te voorkomen)
- ciclosporine (om afstoting van orgaantransplantaten door het lichaam te voorkomen)
- colchicine (voor de behandeling van jicht en familiale Middellandse Zee-koorts)
- dabigatran (om de vorming van bloedklonters te voorkomen en te behandelen (antistollingsmiddel))
- digoxine (voor de behandeling van hartziekten)
- warfarine of soortgelijke medicijnen die worden gebruikt om het bloed te verdunnen (antistollingsmiddelen)
- medicijnen die ervoor kunnen zorgen dat het langer duurt dan normaal voor de hartspier om samen te trekken en te ontspannen (QT-verlenging), zoals:
 - kinidine, procainamide, dofetilide, amiodaron en sotalol (voor de behandeling van een onregelmatige hartslag, waaronder een hartslag die te snel of te traag is - hartritmestoornissen)
 - pimozone (voor de behandeling van psychische aandoeningen)
 - citalopram (voor de behandeling van depressie)
 - moxifloxacin en levofloxacin (antibiotica)
 - cisapride (voor de behandeling van aandoeningen in het maag-darmkanaal)
 - hydroxychloroquine of chloroquine (voor de behandeling van auto-immuunziekten, waaronder reumatoïde artritis, of voor de behandeling of preventie van malaria)

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt.

Zwangerschap

Uw arts zal beslissen of u dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap mag gebruiken, pas nadat de arts er zeker van is dat de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Borstvoeding

<Fantasiernaam> wordt uitgescheiden in de moedermelk. Uw arts zal daarom beslissen of u de borstvoeding moet staken of dat u behandeling met <Fantasiernaam> moet staken, waarbij zowel het

voordeel van borstvoeding voor uw kind als het voordeel van behandeling voor uzelf in overweging moeten worden genomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

<Fantasiennaam> heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Van <Fantasiennaam> zijn meldingen gemaakt dat het duizeligheid, een suf gevoel en epileptische aanvallen (insulten) veroorzaakt, en bij sommige mensen problemen met zien en horen. Deze mogelijke bijwerkingen kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

<<Fantasiennaam> bevat {naam van de hulpstof(fen)}>

[Een waarschuwing over alle hulpstoffen die kunnen resulteren in ongewenste effecten, bijv. bij patiënten met specifieke stofwisselingsstoornissen (bijv. fenylnketonurie, fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie, sucrase-/isomaltasedeficiëntie) of allergieën dient te worden toegevoegd in deze rubriek volgens de QRD-template. Elke vergunninghouder moet elke/alle relevante hulpstof(fen) en de bijbehorende waarschuwing(en) voor de formulering(en) ervan vermelden.]

3. Hoe neemt u dit medicijn in?

[In deze rubriek moet onderstaande tekst vermeld worden:]

Neem dit medicijn altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen doseringen en behandelingsduur zijn als volgt.

Kinderen van 6 maanden en ouder met een gewicht van minder dan 45 kg

Infectie	Behandelingskuur met azit(h)romycine
Bacteriële sinusinfecties (sinusitis)	Er is een 3-daagse of 5-daagse behandelingskuur voor deze infecties <i>3-daagse behandelingskuur</i> 10 mg/kg/dag gedurende 3 dagen <i>5-daagse behandelingskuur</i> 10 mg/kg, ingenomen op de eerste dag van de behandeling en daarna eenmaal daags 5 mg/kg gedurende de volgende 4 dagen
Longontsteking buiten het ziekenhuis opgelopen ('community acquired' pneumonie)	
Bacteriële infecties van de huid en de onderliggende weefsels	
Bacteriële infecties van het tandvlees (parodontitis) of een abces in het tandvlees (parodontaal abces)	
Bacteriële infecties van het middenoor (otitis media)	Er is een 1-daagse, 3-daagse of 5-daagse behandelingskuur voor deze infectie <i>1-daagse behandelingskuur</i> Enkele dosis van 30 mg/kg <i>3-daagse behandelingskuur</i> 10 mg/kg/dag gedurende 3 dagen <i>5-daagse</i>

	<i>behandelingskuur</i> 10 mg/kg, ingenomen op de eerste dag van de behandeling en daarna eenmaal daags 5 mg/kg gedurende de volgende 4 dagen
Infecties van de amandelen (tonsillitis) of van de keel (faryngitis) veroorzaakt door de streptokokkenbacterie	Er is een 3-daagse of 5-daagse behandelingskuur voor deze infecties <i>3-daagse behandelingskuur</i> 20 mg/kg/dag gedurende 3 dagen <i>5-daagse behandelingskuur</i> 12 mg/kg/dag gedurende 5 dagen
Vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme (erythema migrans, voornamelijk veroorzaakt door tekenbeten)	20 mg/kg, ingenomen op de eerste dag van de behandeling en daarna eenmaal daags 10 mg/kg gedurende de volgende 9 dagen

Het is belangrijk om ervoor te zorgen dat u de hoeveelheid <Fantasienaam> gebruikt die in de onderstaande tabel staat vermeld, afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt, de infectie die wordt behandeld en de specifieke behandelingskuur (1, 3, 5 of 10 dagen) die uw arts of apotheker u heeft voorgeschreven.

[Poeder voor suspensie voor oraal gebruik in flessen, 20 mg/ml; voor een doseerapparaat met stappen van 0,5 ml]

Lichaamsgewicht (kg)	Maximale dagelijkse dosis azit(h)romycine				
	20 mg/ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik in een fles na reconstitutie (X ml)^				
	5 mg/kg+	10 mg/kg	12 mg/kg++	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 ml (40 mg)	3,50 ml (70 mg)	4,50 ml (90 mg)	7,00 ml (140 mg)*	10,50 ml (210 mg)*
8	2,00 ml (40 mg)	4,00 ml (80 mg)	5,00 ml (100 mg)	8,00 ml (160 mg)*	12,00 ml (240 mg)*
9	2,50 ml (50 mg)	4,50 ml (90 mg)	5,50 ml (110 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	13,50 ml (270 mg)*
10	2,50 ml (50 mg)	5,00 ml (100 mg)	6,00 ml (120 mg)*	10,00 ml (200 mg)*	15,00 ml (300 mg)*
11	3,00 ml (60 mg)	5,50 ml (110 mg)*	6,50 ml (130 mg)*	11,00 ml (220 mg)*	16,50 ml (330 mg)*
12	3,00 ml (60 mg)	6,00 ml (120 mg)*	7,50 ml (150 mg)*	12,00 ml (240 mg)*	18,00 ml (360 mg)*
13	3,50 ml (70 mg)	6,50 ml (130 mg)*	8,00 ml (160 mg)*	13,00 ml (260 mg)*	19,50 ml (390 mg)*
14	3,50 ml (70 mg)	7,00 ml (140 mg)*	8,50 ml (170 mg)*	14,00 ml (280 mg)*	21,00 ml (420 mg)*
15	4,00 ml (80 mg)	7,50 ml (150 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	22,50 ml (450 mg)*
16-25	5,00 ml (100 mg)	10,00 ml (200 mg)*	12,50 ml (250 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	30,00 ml (600 mg)*
26-35	7,50 ml (150 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	17,50 ml (350 mg)*	25,00 ml (500 mg)* #	45,00 ml (900 mg)*
36 - < 45	10,00 ml (200 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	22,50 ml (450 mg)*	25,00 ml (500 mg)* #	60,00 ml (1.200 mg)*

^ na reconstitutie is de concentratie van het poeder voor suspensie voor oraal gebruik 20 mg/ml en is het totale volume van de suspensie in de fles X ml (Y <mg, g>), *al naar gelang het geval*)

+ De doses zijn afgerond om een geschikte dosis te verkrijgen voor toediening met een orale doseerspuit met een schaalverdeling van 0,50 ml. Exacte doses kunnen worden toegediend met een orale spuit met een schaalverdeling van 0,25 ml.

++ De doses zijn afgerond om een geschikte dosis te verkrijgen voor toediening met een orale doseerspuit met een schaalverdeling van 0,50 ml. Exacte doses kunnen worden toegediend met een orale spuit met een schaalverdeling van 0,20 ml.

* azit(h)romycine 40 mg/ml (200 mg/5 ml) poeder voor suspensie voor oraal gebruik is het meest geschikt voor toediening aan deze patiënten.

De dagelijkse dosis voor volwassenen van 500 mg dient niet te worden overschreden.

[Poeder voor suspensie voor oraal gebruik in flessen, 40 mg/ml; voor een doseerapparaat met stappen van 0,25 ml]

Lichaamsgewicht (kg)	Maximale dagelijkse dosis azit(h)romycine				
	40 mg/ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik in een fles na reconstitutie (X ml)^				
	5 mg/kg ⁺	10 mg/kg	12 mg/kg ⁺⁺	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 ml (40 mg)*	1,75 ml (70 mg)*	2,25 ml (90 mg)	3,50 ml (140 mg)	5,25 ml (210 mg)
8	1,00 ml (40 mg)*	2,00 ml (80 mg)*	2,50 ml (100 mg)	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)
9	1,25 ml (50 mg)*	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg)	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg)*	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg)*	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg)	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg)*	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg)	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg)*	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg)	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg)*	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg)	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg)*	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16 -25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)
26 -35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg) #	22,50 ml (900 mg)
36 tot <45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg) #	30,00 ml (1.200 mg)

^ na reconstitutie is de concentratie van het poeder voor suspensie voor oraal gebruik 40 mg/ml en is het totale volume van de suspensie in de fles X ml (Y <mg, g>), *al naar gelang het geval*)

+ De doses zijn afgerond om een geschikte dosis te verkrijgen voor toediening.

++ De doses zijn afgerond om een geschikte dosis te verkrijgen voor toediening.

* azit(h)romycine 20 mg/ml (100 mg/5 ml) poeder voor suspensie voor oraal gebruik is het meest geschikt voor toediening aan deze patiënten.

De dagelijkse dosis voor volwassenen van 500 mg dient niet te worden overschreden.

[Poeder voor suspensie voor oraal gebruik in een fles, 20 mg/ml]

Volwassenen en jongeren tot 18 jaar met een gewicht van ten minste 45 kg die moeite hebben met slikken

Infectie	Behandelingskuur met azit(h)romycine
----------	--------------------------------------

Infecties van de amandelen (tonsillitis) of van de keel (faryngitis) veroorzaakt door de streptokokkenbacterie Bacteriële sinusinfecties (sinusitis) Bacteriële infecties van het middenoor (otitis media) Bacteriële infecties bij patiënten met langdurige ontsteking van de longen (<i>chronische bronchitis</i>)* Longontsteking buiten het ziekenhuis opgelopen ('<i>community acquired</i>' <i>pneumonie</i>)# Bacteriële infecties van de huid en de onderliggende weefsels Bacteriële infecties van het tandvlees (parodontitis) of een abces in het tandvlees (parodontaal abces)	Er is een 3-daagse of 5-daagse behandelingskuur voor deze infecties, en de hoeveelheid <Fantasiennaam> die elke dag moet worden ingenomen voor deze behandelingskuren wordt hieronder beschreven. <i>3-daagse behandelingskuur</i> Eenmaal daags 25 ml (500 mg), in te nemen gedurende 3 dagen. <i>5-daagse behandelingskuur</i> 25 ml (500 mg), ingenomen op de eerste dag van de behandeling en daarna eenmaal daags 12,5 ml (250 mg) gedurende de volgende 4 dagen
Vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme (erythema migrans, voornamelijk veroorzaakt door tekenbeten)	50 ml (1.000 mg), ingenomen op de eerste dag van de behandeling en daarna eenmaal daags 25 ml (500 mg) gedurende de volgende 9 dagen
Infecties van de urinebuis en de baarmoederhals veroorzaakt door de <i>Chlamydia trachomatis</i> -bacterie	50 ml (1.000 mg) ingenomen als een enkele dosis
Infecties van de urinebuis en de baarmoederhals veroorzaakt door de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -bacterie. <Fantasiennaam> moet worden gebruikt in combinatie met een ander antibioticum dat door uw arts of apotheker is gekozen.	50 ml (1.000 mg) of 100 ml* (2.000 mg), ingenomen als een enkele dosis
Chronische ontsteking van de prostaat veroorzaakt door de <i>Chlamydia trachomatis</i> -bacterie	25 ml/dag (500 mg) op 3 opeenvolgende dagen per week gedurende 3 weken
Bacteriële infecties van de geslachtsdelen met pijnlijke zweren (chancroïd)	50 ml (1.000 mg) ingenomen als een enkele dosis
Infecties veroorzaakt door de <i>Mycobacterium-avium</i> -complex (MAC)-bacterie bij mensen met hiv-infectie in een gevorderd stadium. <Fantasiennaam> moet worden gebruikt in combinatie met een ander antibioticum, ethambutol genaamd.	Eenmaal daags 30 ml (600 mg)
De preventie van infecties veroorzaakt door de <i>Mycobacterium-avium</i> -complex (MAC)-bacterie bij mensen met een hiv-infectie	Eenmaal per week 60 ml (1.200 mg)
Bacteriële infectie van de baarmoeder, eileiders en eierstokken (bekkenontstekingsziekte) in combinatie met een ander antibioticum/andere antibiotica dat/die door uw arts of apotheker	Alleen als de behandeling is gestart met intraveneus azit(h)romycine: Eenmaal daags 12,5 ml (250 mg) om een 7-daagse behandelingskuur te voltooien

is/zijn gekozen.*	
-------------------	--

* alleen voor volwassen patiënten

bij volwassen patiënten kan orale behandeling volgen op een initiële intraveneuze behandeling

[Poeder voor suspensie voor oraal gebruik in een fles, 40 mg/ml, granulaat voor suspensie voor oraal gebruik, 40 mg/ml]

Volwassenen en jongeren tot 18 jaar met een gewicht van ten minste 45 kg die moeite hebben met slikken

Infectie	Behandelingskuur met azit(h)romycine
Infecties van de amandelen (tonsillitis) of van de keel (faryngitis) veroorzaakt door de streptokokkenbacterie Bacteriële sinusinfecties (sinusitis) Bacteriële infecties van het middenoor (otitis media) Bacteriële infecties bij patiënten met langdurige ontsteking van de longen (<i>chronische bronchitis</i>)* Longontsteking buiten het ziekenhuis opgelopen ('<i>community acquired</i>' <i>pneumonie</i>)[#] Bacteriële infecties van de huid en de onderliggende weefsels Bacteriële infecties van het tandvlees (parodontitis) of een abces in het tandvlees (parodontaal abces)	Er is een 3-daagse of 5-daagse behandelingskuur voor deze infecties, en de hoeveelheid <Fantasiennaam> die elke dag moet worden ingenomen voor deze behandelingskuren wordt hieronder beschreven. <i>3-daagse behandelingskuur</i> Eenmaal daags 12,5 ml (500 mg), in te nemen gedurende 3 dagen <i>5-daagse behandelingskuur</i> 12,5 ml (500 mg), ingenomen op de eerste dag van de behandeling en daarna eenmaal daags 6,25 ml (250 mg) gedurende de volgende 4 dagen
Vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme (erythema migrans, voornamelijk veroorzaakt door tekenbeten)	25 ml (1.000 mg), ingenomen op de eerste dag van de behandeling en daarna eenmaal daags 12,5 ml (500 mg) gedurende de volgende 9 dagen
Infecties van de urinebuis en de baarmoederhals veroorzaakt door de <i>Chlamydia trachomatis</i> -bacterie	25 ml (1.000 mg) ingenomen als een enkele dosis
Infecties van de urinebuis en de baarmoederhals veroorzaakt door de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -bacterie. <Fantasiennaam> moet worden gebruikt in combinatie met een ander antibioticum dat door uw arts of apotheker is gekozen.	25 ml (1.000 mg) of 50 ml* (2.000 mg), ingenomen als een enkele dosis
Chronische ontsteking van de prostaat veroorzaakt door de <i>Chlamydia trachomatis</i> -bacterie	12,5 ml/dag (500 mg) op 3 opeenvolgende dagen per week gedurende 3 weken
Bacteriële infecties van de geslachtsdelen met pijnlijke zweren (chancroïd)	25 ml (1.000 mg) ingenomen als een enkele dosis
Infecties veroorzaakt door de <i>Mycobacterium-avium</i> -complex (MAC)-bacterie bij mensen met een hiv-infectie in een gevorderd stadium. <Fantasiennaam> moet worden gebruikt in combinatie met een ander antibioticum, ethambutol genaamd.	Eenmaal daags 15 ml (600 mg)
De preventie van infecties veroorzaakt door de <i>Mycobacterium-avium</i> -complex (MAC)-bacterie bij mensen met een hiv-infectie	Eenmaal per week 30 ml (1.200 mg)

Bacteriële infectie van de baarmoeder, eileiders en eierstokken (<i>bekkenontstekingsziekte</i>) in combinatie met een ander antibioticum/andere antibiotica dat/die door uw arts of apotheker is/zijn gekozen*	Alleen als de behandeling is gestart met intraveneus azit(h)romycine: Eenmaal daags 6,25 ml (250 mg) om een 7-daagse behandelingskuur te voltooien
---	---

* alleen voor volwassen patiënten

bij volwassen patiënten kan orale behandeling volgen op een initiële intraveneuze behandeling

[Poeder voor suspensie voor oraal gebruik in sachets]

Kinderen van 6 maanden en ouder en jongeren tot 18 jaar met een gewicht tussen 16 kg en 45 kg

Infectie	Behandelingskuur met azit(h)romycine
Bacteriële sinusinfecties (sinusitis) Longontsteking buiten het ziekenhuis opgelopen ('community acquired' <i>pneumonie</i>) Bacteriële infecties van de huid en de onderliggende weefsels Bacteriële infecties van het tandvlees (parodontitis) of een abces in het tandvlees (parodontaal abces)	Er is een 3-daagse of 5-daagse behandelingskuur voor deze infecties <i>3-daagse behandelingskuur</i> 10 mg/kg/dag gedurende 3 dagen <i>5-daagse behandelingskuur</i> 10 mg/kg, ingenomen op de eerste dag van de behandeling en daarna eenmaal daags 5 mg/kg gedurende de volgende 4 dagen
Bacteriële infecties van het middenoor (otitis media)	Er is een 1-daagse, 3-daagse of 5-daagse behandelingskuur voor deze infectie <i>1-daagse behandelingskuur</i> Enkele dosis van 30 mg/kg <i>3-daagse behandelingskuur</i> 10 mg/kg/dag gedurende 3 dagen <i>5-daagse behandelingskuur</i> 10 mg/kg, ingenomen op de eerste dag van de behandeling en daarna eenmaal daags 5 mg/kg gedurende de volgende 4 dagen
Infecties van de amandelen (tonsillitis) of van de keel (faryngitis) veroorzaakt door de streptokokkenbacterie	Er is een 3-daagse of 5-daagse behandelingskuur voor deze infecties <i>3-daagse behandelingskuur</i> 20 mg/kg/dag gedurende 3 dagen <i>5-daagse behandelingskuur</i> 12 mg/kg/dag gedurende 5 dagen
Vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme (erythema migrans, voornamelijk veroorzaakt door tekenbeten)	20 mg/kg, ingenomen op de eerste dag van de behandeling en daarna eenmaal daags 10 mg/kg gedurende de volgende 9 dagen

Het is belangrijk om ervoor te zorgen dat u de hoeveelheid <Fantasienaam> gebruikt die in de onderstaande tabel staat vermeld, afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt, de infectie die wordt behandeld en de specifieke behandelingskuur (1, 3, 5 of 10 dagen) die uw arts of apotheker u heeft voorgeschreven.

Lichaamsgewicht (kg)	Maximale dagelijkse dosis azit(h)romycine Poeder voor suspensie voor oraal gebruik in een sachet				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
16-25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26-35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36- < 45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1.200 mg

De dagelijkse dosis voor volwassenen van 500 mg dient niet te worden overschreden.

Als uw kind minder dan 16 kg weegt, is het poeder voor suspensie voor oraal gebruik in een fles van dit medicijn geschikter; vraag uw arts of apotheker om advies.

Volwassen en jongere patiënten met een gewicht van ten minste 45 kg die moeite hebben met slikken

De aanbevolen doseringen en behandelingsduur zijn als volgt.

Infectie	Behandelingskuur met azit(h)romycine
Infecties van de amandelen (tonsillitis) of van de keel (faryngitis) veroorzaakt door de streptokokkenbacterie Bacteriële sinusinfecties (sinusitis) Bacteriële infecties van het middenoor (otitis media) Bacteriële infecties bij patiënten met langdurige ontsteking van de longen (<i>chronische bronchitis</i>)* Longontsteking buiten het ziekenhuis opgelopen ('<i>community acquired</i>' <i>pneumonie</i>)[#] Bacteriële infecties van de huid en de onderliggende weefsels Bacteriële infecties van het tandvlees (parodontitis) of een abces in het tandvlees (parodontaal abces)	Er is een 3-daagse of 5-daagse behandelingskuur voor deze infecties, en de hoeveelheid <Fantasiennaam> die elke dag moet worden ingenomen voor deze behandelingskuren wordt hieronder beschreven. <i>3-daagse behandelingskuur</i> Eenmaal daags 500 mg, in te nemen gedurende 3 dagen <i>5-daagse behandelingskuur</i> 500 mg, ingenomen op de eerste dag van de behandeling en daarna eenmaal daags 250 mg gedurende de volgende 4 dagen
Vroeg gelokaliseerde ziekte van Lyme (erythema migrans, voornamelijk veroorzaakt door tekenbeten)	1.000 mg, ingenomen op de eerste dag van de behandeling en daarna eenmaal daags 500 mg gedurende de volgende 9 dagen
Infecties van de urinebuis en de baarmoederhals veroorzaakt door de <i>Chlamydia trachomatis</i> -bacterie	1.000 mg ingenomen als een enkele dosis
Infecties van de urinebuis en de baarmoederhals veroorzaakt door de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -bacterie. <Fantasiennaam> moet worden gebruikt in combinatie met een ander antibioticum dat door uw arts of apotheker is gekozen.	1.000 mg of 2.000 mg* ingenomen als een enkele dosis
Chronische ontsteking van de prostaat veroorzaakt door de <i>Chlamydia trachomatis</i> -bacterie	500 mg/dag op 3 opeenvolgende dagen per week gedurende 3 weken
Bacteriële infecties van de geslachtsdelen met pijnlijke zweren (chancroïd)	1.000 mg ingenomen als een enkele dosis
Infecties veroorzaakt door de <i>Mycobacterium-avium</i> -complex (MAC)-bacterie bij mensen met een hiv-infectie in een gevorderd stadium. <Fantasiennaam> moet worden gebruikt in combinatie met een ander antibioticum, ethambutol genaamd.	Eenmaal per dag 600 mg
De preventie van infecties veroorzaakt door de <i>Mycobacterium-avium</i> -complex (MAC)-bacterie bij mensen met een hiv-infectie	Eenmaal per week 1.200 mg

Bacteriële infectie van de baarmoeder, eileiders en eierstokken (bekkenontstekingsziekte) in combinatie met een ander antibioticum/andere antibiotica dat/die door uw arts of apotheker is/zijn gekozen*	Alleen als de behandeling is gestart met intraveneus azit(h)romycine: Eenmaal daags 250 mg om een 7-daagse behandelingskuur te voltooien
* alleen voor volwassen patiënten # bij volwassen patiënten kan orale behandeling volgen op een initiële intraveneuze behandeling	

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

[Alle vloeibare formuleringen]

De veiligheid en werkzaamheid van azit(h)romycine zijn niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 6 maanden voor de indicaties die worden vermeld in rubriek 1.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik na reconstitutie.

[Poeder voor suspensie voor oraal gebruik 20 mg/ml, 40 mg/ml]

<Fantasienaam> moet via de mond worden ingenomen als een enkele dagelijkse dosis. De suspensie voor oraal gebruik kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Inname van dit medicijn vlak vóór een maaltijd kan helpen ervoor te zorgen dat de maag het medicijn beter kan verdragen.

[Voeg verdere details toe in overeenstemming met de lokale praktijk met betrekking tot instructies voor reconstitutie en het hanteren van doseerapparaten door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en/of patiënten, indien van toepassing. Er moeten afbeeldingen worden voorgesteld om deze instructies verder te verduidelijken]

Als de fles <Fantasienaam> die u van uw arts of apotheker heeft gekregen alleen poeder en geen vloeistof bevat, moet u een bepaalde hoeveelheid water aan de fles toevoegen voordat deze klaar is voor gebruik. Als het poeder al door uw arts of apotheker voor u is opgelost, kunt u direct doorgaan naar de rubriek “Instructies voor het innemen van elke dagelijkse dosis <Fantasienaam> suspensie voor oraal gebruik” hieronder.

Heeft u te veel van dit medicijn ingenomen?

Als u te veel <Fantasienaam> heeft ingenomen, dan kunt u zich ziek voelen. Typische verschijnselen van een overdosis zijn braken, diarree, buikpijn en misselijkheid. Vertel het uw arts of neem onmiddellijk contact op met de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Bent u vergeten dit medicijn in te nemen?

Als u bent vergeten <Fantasienaam> in te nemen, moet u dat alsnog doen zodra u dat kunt, zolang dit nog ten minste 12 uur vóór de volgende dosis is. Als het nog korter dan 12 uur duurt voordat u uw volgende dosis moet innemen, sla de gemiste dosis dan over en neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit medicijn

Als u te vroeg stopt met het innemen van <Fantasienaam>, kan de infectie terugkomen. Neem <Fantasienaam> in voor de gehele duur van de behandeling, zelfs wanneer u zich beter begint te voelen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit medicijn? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben. Niet iedereen krijgt daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Stop met het gebruik van <Fantasiennaam> en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de volgende symptomen opmerkt:

- plotselinge piepende ademhaling, ademhalingsproblemen, zwelling van de oogleden, het gezicht of de lippen, huiduitslag of jeuk, met name over het hele lichaam (*anafylactische reactie*, frequentie niet bekend)
- snelle of onregelmatige hartslag (*hartritmestoornis* of *torsade de pointes*, frequentie niet bekend)
- donkere urine, verlies van eetlust of geel worden van de huid of het witte gedeelte van de ogen, wat tekenen zijn van leveraandoeningen (*leverfalen* of *levernecrose* (frequentie niet bekend), *hepatitis** (soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)).
- ernstige diarree met buikkrampen, bloederige ontlasting en/of koorts kan betekenen dat u een infectie van de dikke darm heeft (*antibioticum-geassocieerde colitis*, frequentie niet bekend). Gebruik geen medicijnen tegen diarree die de stoelgang remmen (*antiperistaltica*).
- roodachtige, niet-verhoogde, schietschijfachtige of ronde plekken op de romp, vaak met blaren in het midden, vervellen van de huid, zweertjes in de mond, keel, neus, ogen of op de geslachtsdelen. Deze ernstige huiduitslag kan worden voorafgegaan door koorts en griepachtige symptomen (*syndroom van Stevens-Johnson*[#] of *toxische epidermale necrolyse*, frequentie niet bekend).
- wijdverspreide huiduitslag, hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeklieren (*DRESS-syndroom* of *overgevoeligheidssyndroom voor geneesmiddelen*, zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)).
- een rode, schilferige, wijdverspreide huiduitslag met bultjes onder de huid en blaren gepaard gaand met koorts. De symptomen treden gewoonlijk op bij de aanvang van de behandeling (*acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose*, zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)).

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- diarree
- abdominaal ongemak*

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- braken, buikpijn[#], misselijkheid (*nausea*)[#]
-
- veranderingen in de uitslagen van bloedtests (*lymfocytentelling verlaagd, eosinofielentelling verhoogd, basofielentelling verhoogd, monocytentelling verhoogd, neutrofielentelling verhoogd, bloed bicarbonaat verlaagd*)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- spruw (*candidiasis*) - een schimmelinfectie van de mond en vagina, andere schimmelinfecties
- longontsteking, bacteriële infectie van de keel, ontsteking van het maag-darmkanaal, luchtwegaandoening, ontsteking van het slijmvlies in de neus, vaginale infectie
- veranderingen in het aantal witte bloedcellen (*leukopenie, neutropenie, eosinofilie*)
- bloedplaatjestelling verhoogd
- vermindering van het aandeel van alle bloedcellen in het totale bloedvolume (*hematocriet verlaagd*)
- allergische reacties, zwelling van de handen, voeten en het gezicht (*angio-oedeem*)
- gebrek aan eetlust[#]
- zenuwachtigheid, moeilijk slapen (*slapeloosheid (insomnia)*)

- duizelig gevoel[#], zich slaperig voelen (*slaperigheid (somnolentie)*), verandering in smaakbeleving (*smaakstoornis (dysgeusie)*)[#], tintelend gevoel of gevoelloosheid (*paresthesie*)
- afgenomen gezichtsvermogen[#]
- ooraandoening
- draaiend gevoel (*vertigo*)
- hartkloppingen (*palpitaties*)
- opvlieger
- plotselinge piepende ademhaling, neusbloeding
- verstopping (obstipatie), winderigheid (flatulentie)[#], verstoorde spijsvertering (*dyspepsie*), maagwandontsteking (*gastritis*), slikstoornis (*dysfagie*), opzwellen van de buik, droge mond, boeren (*eructatie*), zweertjes in de mond, overmatige speekselafgifte
- huiduitslag[#], jeuk[#], huiduitslag met hevige jeuk en bultjes (*urticaria*)[#], huidontsteking (*dermatitis*), droge huid, overmatig zweten (*hyperhidrose*)
- zwelling en pijn in de gewrichten (*artrose*), spierpijn, rugpijn, nekpijn
- pijn bij het plassen (*dysurie*), nierpijn
- onregelmatige maandstonden (*metrorragie*), testikelaandoening
- zwelling als gevolg van vochtretentie, met name van het gezicht, de enkels en voeten (*oedeem, gelaatsoedeem, perifeer oedeem*)
- zwakte, moeheid[#], algemeen onwelzijn, koorts
- pijn op de borst, pijn
- abnormale resultaten bij laboratoriumtests (bijvoorbeeld bloed- of levertests)
- bijwerkingen die na een medische ingreep werden ervaren

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- prikkelbaarheid
- leverproblemen, geel worden van de huid of het witte gedeelte van de ogen
- verhoogde gevoeligheid voor zonlicht[#]

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- bloedarmoede door te sterke afbraak van het bloed, wat vermoeidheid en een bleke huid kan veroorzaken (*hemolytische anemie*)
- verlaagd aantal bloedplaatjes, wat kan leiden tot bloedingen en blauwe plekken (*trombocytopenie*)
- zich boos, agressief, angstig en bezorgd voelen (*angst*), acute verwardheid (*delirium*)
- waarneming (zien, horen, ruiken, voelen) van dingen die er niet zijn (*hallucinatie*)
- plotseling bewustzijnsverlies, flauwvallen (*syncope*)
- epileptische aanvallen (*insulten*)
- verminderde waarneming van aanraking, pijn en temperatuur (*hypo-esthesie*)[#]
- zich hyperactief voelen
- niet kunnen ruiken (*anosmie*), waarneming van geuren die er niet zijn (*parosmie*)
- niets kunnen proeven (*ageusie*)
- een bepaalde vorm van spierzwakte (*myasthenia gravis*)
- afwijkend elektrocardiogram (ECG) (*QT-verlenging*)
- doofheid[#], verminderd gehoor[#] of oorsuizen (*tinnitus*)[#]
- lage bloeddruk
- ontsteking van de alvleesklier, met als verschijnselen heftige pijn in de bovenbuik uitstralend naar de rug, misselijkheid en braken (*pancreatitis*)
- verandering in de kleur van de tong
- pijn in de gewrichten (*artralgie*)[#]
- ontsteking van de nieren, met bloed in de urine, koorts en pijn in de zij (*interstitiële nefritis*) en nierfalen

[informatie over bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling en/of profylaxe van MAC-infecties dient alleen te worden opgenomen indien het product is geïndiceerd voor deze behandelingen]

* Deze bijwerkingen werden alleen gezien tijdens de toediening van azit(h)romycine voor de profylaxe en/of behandeling van *Mycobacterium-avium-complex*-infecties bij mensen met een hiv-infectie met onvoldoende herstel van het immuunsysteem.

Deze bijwerkingen kwamen vaker voor tijdens de toediening van azit(h)romycine voor de profylaxe en/of behandeling van *Mycobacterium-avium-complex*-infecties bij mensen met een hiv-infectie met onvoldoende herstel van het immuunsysteem.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

U kunt bijwerkingen ook melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, helpt u ons om meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit medicijn.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Formuleringen voor intraveneus gebruik (500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

<Fantasiennaam> is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen (zie rubriek 4.4 en 5.1):

- Pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis (community acquired pneumonie) (CAP)
- Bekkenontstekingsziekte (*pelvic inflammatory disease*, PID), altijd in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (of andere geschikte antibacteriële middelen) (bijv. metronidazol)

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Dosering

Azit(h)romycine dient als een enkele dagelijkse dosis te worden toegediend. Doseringaanbevelingen voor volwassen patiënten staan vermeld in tabel 1.

Tabel 1: Doseringaanbevelingen voor intraveneus azit(h)romycine

Indicatie	Doseringsschema azit(h)romycine
'Community acquired' pneumonie	Eenmaal daags 500 mg/dag gedurende ten minste 2 dagen, gevolgd door een orale dosis van eenmaal daags 500 mg om een 7- tot 10-daagse totale behandelingskuur te voltooien.
Bekkenontstekingsziekte, in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (of andere geschikte antibacteriële middelen) (bijv. metronidazol)	Eenmaal daags 500 mg gedurende 1 tot 2 dagen, gevolgd door een orale dosis van eenmaal daags 250 mg om een 7-daagse behandelingskuur te voltooien.
Er dient voor elke indicatie rekening te worden gehouden met de behandelingsschema's, doses en behandelduur zoals aanbevolen in de bijgewerkte behandelingsrichtlijnen. De timing van de overstap naar een orale behandeling dient te worden bepaald naar het oordeel van de arts en in overeenstemming met de klinische respons.	

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Er is geen doseringsaanpassing vereist bij patiënten met een GFR ≥ 10 ml/min. Bij patiënten met een GFR < 10 ml/min dient azit(h)romycine met voorzichtigheid te worden toegediend (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er is geen doseringsaanpassing vereist bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C). Daarom dient azit(h)romycine met voorzichtigheid te worden toegediend aan deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Er is geen doseringsaanpassing vereist bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2). Omdat het bij oudere patiënten kan gaan om patiënten met pro-aritmische aandoeningen wordt speciale voorzichtigheid aanbevolen vanwege het risico op het ontwikkelen van cardiale aritmie en torsade de pointes (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van <Fantasiennaam> voor de intraveneuze behandeling van door de gemeenschap verworven pneumonitis bij kinderen zijn niet vastgesteld.

Er is geen relevante toepassing van <Fantasiennaam> voor de behandeling van bekkenontstekingsziekte bij kinderen jonger dan 12 jaar, omdat de veiligheid en werkzaamheid bij adolescente meisjes niet zijn vastgesteld.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

De aanbevolen toedieningsweg is uitsluitend via intraveneuze infusie. Niet toedienen als intraveneuze bolus of als intramusculaire injectie. De concentratie van de oplossing en de infusiesnelheid dienen 1 mg/ml gedurende 3 uur of 2 mg/ml gedurende 1 uur te zijn. Een dosis van 500 mg azit(h)romycine dient te worden geïnfundeerd gedurende minimaal 1 uur.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van dit geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, eryt(h)romycine, macrolide of ketolide antibiotica of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Mogelijke resistentie

Azit(h)romycine kan het ontstaan van resistentie bevorderen als gevolg van de ermee gepaard gaande langdurige en afnemende concentraties in het plasma en de weefsels na het einde van de behandeling (zie rubriek 5.2). De behandeling met azit(h)romycine dient alleen te worden geïnitieerd na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, waarbij rekening moet worden gehouden met de lokale prevalentie van resistentie, en wanneer de aangewezen behandelingsschema's niet geïndiceerd zijn.

Ernstige huid- en overgevoeligheidsreacties

Zeldzame ernstige allergische reacties, waaronder angio-oedeem en anafylaxie (zelden fataal), ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) waaronder syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in verband met behandeling met azit(h)romycine (zie rubriek 4.8). Op het moment van voorschrijven dienen patiënten advies te krijgen over de klachten en ziekteverschijnselen, en nauwlettend te worden gecontroleerd op huidreacties. Een aantal van deze reacties met azit(h)romycine heeft geresulteerd in terugkerende symptomen en vereiste een langere periode van observatie en behandeling. Als een allergische reactie optreedt, dient het gebruik van azit(h)romycine te worden gestaakt en dient de juiste behandeling te worden ingesteld. Artsen dienen zich ervan bewust te zijn dat de allergische symptomen opnieuw kunnen optreden wanneer symptomatische behandeling wordt gestaakt.

Verlenging van het QT-interval

Verlengde cardiale repolarisatie en verlengd QT-interval, met bijgaand risico van ontwikkeling van hartritmestoornissen en torsade de pointes, zijn gezien bij de behandeling met andere macroliden waaronder azit(h)romycine (zie rubriek 4.8). Omdat de volgende situaties kunnen leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (waaronder torsade de pointes), die kunnen leiden tot een hartstilstand, dient azit(h)romycine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met aanhoudende pro-aritmische aandoeningen (met name vrouwen en ouderen), zoals:

- Patiënten met aangeboren of gedocumenteerde QT-verlenging
- Patiënten die momenteel worden behandeld met andere werkzame stoffen die het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5)
- Patiënten met een elektrolytenstoornis, vooral in geval van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie
- Patiënten met klinisch relevante bradycardie, hartaritmie of ernstige hartinsufficiëntie
- Oudere patiënten: oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor geneesmiddelgerelateerde effecten op het QT-interval

Hepatotoxiciteit

Aangezien de lever de voornaamste eliminatieweg is voor azit(h)romycine dient azit(h)romycine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met significante leverziekte. Gevallen van fulminante hepatitis die mogelijk leiden tot levensbedreigend leverfalen zijn gemeld bij gebruik van azit(h)romycine. Hepatitis, cholestatische geelzucht, levernecrose en leverfalen zijn ook gemeld met azit(h)romycine, in een aantal gevallen leidend tot overlijden (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten kunnen een vooraf bestaande leverziekte gehad hebben of kunnen andere hepatotoxische geneesmiddelen ingenomen hebben. Patiënten dienen het advies te krijgen om toediening van azit(h)romycine te stoppen en contact op te nemen met hun arts als zich klachten en ziekteverschijnselen van leverdisfunctie voordoen, zoals snel ontwikkelende asthenie gepaard gaand met geelzucht, donkere urine, een tendens tot bloeden of leverencefalopathie. In dergelijke gevallen dienen leverfunctietests/-onderzoeken onmiddellijk te worden uitgevoerd.

Clostridioides difficile-geassocieerde diarree (CDAD), pseudomembraneuze colitis

CDAD en pseudomembraneuze colitis zijn gemeld met azit(h)romycine en kunnen in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis (zie rubriek 4.8). CDAD en pseudomembraneuze colitis moeten worden overwogen bij patiënten die diarree hebben tijdens of na de toediening van azit(h)romycine. Stopzetten van de behandeling met azit(h)romycine en het gebruik van ondersteunende maatregelen samen met de toediening van een specifieke behandeling voor *C. difficile* dienen te worden overwogen. Er dienen geen geneesmiddelen te worden gegeven die de peristaltiek remmen.

Seksueel overdraagbare infecties

Neisseria gonorrhoeae is zeer waarschijnlijk resistent tegen macroliden, waaronder de azalide azit(h)romycine (zie rubriek 5.1). Daarom wordt azit(h)romycine niet aanbevolen voor de behandeling van ongecompliceerde gonorroe en bekkenontstekingsziekte, tenzij laboratoriumresultaten de gevoeligheid van het organisme voor azit(h)romycine hebben bevestigd. Indien onbehandeld of suboptimaal behandeld, kan deze aandoening leiden tot laat beginnende complicaties zoals onvruchtbaarheid en ectopische zwangerschap.

Bovendien dient een gelijktijdige infectie veroorzaakt door *Treponema pallidum* te worden uitgesloten, aangezien symptomen van incuberende syfilis kunnen worden gemaskeerd, waardoor de diagnose wordt vertraagd.

Voor alle patiënten met seksueel overdraagbare urogenitale infecties dient een geschikte antibacteriële behandeling te worden geïnitieerd en dienen microbiologische follow-up tests te worden uitgevoerd.

Myasthenia gravis

Exacerbaties van de symptomen van myasthenia gravis en nieuwe uitbraak van het myastheniesyndroom zijn gemeld bij patiënten die behandeling met azit(h)romycine kregen (zie rubriek 4.8).

Niet-gevoelige organismen

Het gebruik van azit(h)romycine kan leiden tot overmatige groei van niet-gevoelige organismen. Als superinfectie optreedt, kunnen stopzetting van de behandeling of andere geschikte maatregelen worden vereist.

Ergotderivaten

Bij patiënten die ergotderivaten krijgen, is ergotisme versneld bij de gelijktijdige toediening van sommige macrolide antibiotica. Er zijn geen gegevens over een mogelijke interactie tussen ergot en azit(h)romycine. Omwille van de theoretische mogelijkheid van ergotisme mogen azit(h)romycine en ergotderivaten echter niet gelijktijdig worden toegediend.

<Hulpstoffen met bekend effect>

[Een waarschuwing over alle hulpstoffen die kunnen resulteren in ongewenste effecten, bijv. bij patiënten met specifieke stofwisselingsstoornissen (bijv. fenyketonurie, fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie, sucrase-/isomaltasedeficiëntie) of allergieën dient te worden toegevoegd in deze rubriek volgens de QRD-template. Elke vergunninghouder moet elke/alle relevante hulpstof(fen) en de bijbehorende waarschuwing(en) voor de formulering(en) ervan vermelden.]

<Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.>

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Hoewel azit(h)romycine een zwakke remmer van CYP450 is en geen significante interactie met CYP450-substraten heeft, kan CYP3A4-remming niet volledig worden uitgesloten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index. Azit(h)romycine is een remmer van het transporteiwit P-glycoproteïne (P-gp). Gelijktijdige toediening van azit(h)romycine met P-gp-substraten, zoals digoxine en colchicine, kan de blootstelling ervan verhogen. Voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische index wordt voorzichtigheid en klinische opvolging en/of therapeutische geneesmiddelcontrole en doseringsaanpassing waar nodig aanbevolen. In deze context dient rekening te worden gehouden met de relatief lange halfwaardetijd van azit(h)romycine (zie rubriek 5.2).

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Azit(h)romycine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.4), zoals antiaritmica van klasse IA (bijv. kinidine en procaïnamide) en klasse III (bijv. dofetilide, amiodaron en sotalol), antipsychotica (bijv. pimozide), antidepressiva (bijv. citalopram), fluorochinolonen (bijv. moxifloxacin en levofloxacin), cisapride, chloroquine en hydroxychloroquine.

Informatie over geneesmiddelinteracties van azit(h)romycine met mogelijk gelijktijdig toegediende geneesmiddelen is samengevat in de onderstaande tabel en tekst. De beschreven geneesmiddelinteracties zijn gebaseerd op klinische onderzoeken naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met azit(h)romycine of zijn, waar aangegeven, mogelijke geneesmiddelinteracties die kunnen optreden met azit(h)romycine.

Tabel 2 Klinisch relevante geneesmiddelinteracties tussen azit(h)romycine en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel (therapeutisch gebied)	Interactie Effect bij blootstelling	Mechanisme	Aanbeveling betreffende gelijktijdige toediening
Atorvastatine (HMG-CoA-reductase-remmer)	Azit(h)romycine: NB	Atorvastatine is een CYP3A4- en P-gp-	Voorzichtigheid is geboden omdat er

Azit(h)romycine 500 mg eenmaal daags oraal gedurende 3 dagen. Atorvastatine eenmaal daags 10 mg oraal.	Atorvastatine: ↔ AUC ↔ C _{max}	substraat.	postmarketinggevallen van rabdomyolyse zijn gemeld bij patiënten die azit(h)romycine gelijktijdig met statines kregen.
Ciclosporine (immunosuppressivum) Azit(h)romycine 500 mg eenmaal daags oraal gedurende 3 dagen. Orale enkele dosis van ciclosporine 10 mg/kg.	Azit(h)romycine: NB Ciclosporine: ↔ AUC ↑ C _{max} 24%	Ciclosporine is een CYP3A4- en P-gp-substraat met een smalle therapeutische index en/of concurrentie voor biliaire uitscheiding.	Tijdens en na de behandeling met azit(h)romycine dienen klinische opvolging en therapeutische geneesmiddelcontrole waar nodig te worden uitgevoerd. De dosis ciclosporine dient indien nodig te worden aangepast.
Colchicine (jicht)	Azit(h)romycine: NB Colchicine: ↑ 57% AUC _{0-t} ↑ 22% C _{max}	Colchicine is een P-gp-substraat met een smalle therapeutische index.	Tijdens en na de behandeling met azit(h)romycine is klinische opvolging nodig.
Dabigatran (oraal antistollingsmiddel)	NB <i>Verwacht:</i> ↑ Dabigatran	Dabigatran is een P-gp-substraat met een smalle therapeutische index.	Voorzichtigheid is geboden omdat postmarketinggegevens wijzen op een verhoogd risico op hemorragieën bij patiënten die azit(h)romycine gelijktijdig met dabigatran krijgen.
Digoxine (hartglycosiden)	NB <i>Verwacht:</i> ↑ Digoxine	Digoxine is een P-gp-substraat met een smalle therapeutische index.	Tijdens en na de behandeling met azit(h)romycine zijn klinische opvolging, en mogelijk opvolging van de digoxinespiegels, nodig.
Warfarine (oraal antistollingsmiddel) Azit(h)romycine 500 mg eenmaal daags oraal gedurende 1 dag en vervolgens eenmaal daags 250 mg oraal gedurende 4 dagen. Orale enkele dosis van warfarine 15 mg.	Azit(h)romycine: NB Warfarine: NB In klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties was er geen verandering in de protrombinetijd, maar postmarketingmeldingen van gepotentieerde antistolling van orale	Niet bekend.	Tijdens en na de behandeling met azit(h)romycine dient een hogere frequentie van het bewaken van de protrombinetijd te worden overwogen.

	antistollingsmiddelen van het cumarine-type bij gelijktijdige toediening met azit(h)romycine.		
Opmerking: statistisch significante veranderingen van meer dan 10% worden aangegeven als “↑” of “↓”, geen verandering als “↔”, niet bepaald als “NB”.			

Er werd geen klinisch relevante verandering in de blootstelling aan azit(h)romycine of de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen waargenomen in klinische onderzoeken waarin mogelijke geneesmiddelinteracties van azit(h)romycine met carbamazepine, cetirizine, efavirenz, fluconazol, methylprednisolon, midazolam, rifabutine, sildenafil, theofylline, triazolam, trimethoprim/sulfamethoxazol en zidovudine werden geëvalueerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Zwangerschap

Er zijn reproductieonderzoeken bij dieren uitgevoerd met doses tot matig maternaal toxische dosiskoncentraties. In deze onderzoeken werden geen aanwijzingen voor teratogene effecten waargenomen. Er zijn echter geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen.

Er is een grote hoeveelheid gegevens uit observationele onderzoeken over blootstelling aan azit(h)romycine tijdens de zwangerschap (meer dan 7.000 zwangerschappen met blootstelling aan azit(h)romycine). De meeste van deze onderzoeken wijzen niet op een verhoogd risico op nadelige effecten op de foetus, zoals belangrijke aangeboren misvormingen of cardiovasculaire misvormingen.

Epidemiologisch bewijs met betrekking tot het risico op een miskraam na blootstelling aan azit(h)romycine tijdens de vroege zwangerschap is niet eenduidig. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Azit(h)romycine dient tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Borstvoeding

Azit(h)romycine wordt in aanzienlijke mate uitgescheiden in de moedermelk. Er werden geen ernstige bijwerkingen door azit(h)romycine waargenomen bij zuigelingen die borstvoeding kregen, terwijl effecten zoals diarree, schimmelinfectie van het slijmvlies en overgevoeligheid kunnen optreden bij pasgeborenen/zugelingen die borstvoeding krijgen, zelfs bij subtherapeutische doses. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met azit(h)romycine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

In vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd bij ratten werden verminderde zwangerschapspercentages opgemerkt na toediening van azit(h)romycine. De relevantie van deze bevinding voor de mens is onbekend.

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

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

<Fantasiennaam> heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er zijn meldingen gemaakt van duizeligheid, zich suf voelen en convulsies bij sommige patiënten die azitromycine gebruikten en bij sommige patiënten nam het gezichts- en/of het gehoorvermogen af. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het beoordelen van de rijvaardigheid van de patiënt en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling zijn diarree, hoofdpijn, braken, buikpijn, nausea en abnormale resultaten bij laboratoriumtests. Andere belangrijke bijwerkingen zijn anafylactische reacties, torsade de pointes, aritmie waaronder ventrikeltachycardie, pseudomembraneuze colitis en leverfalen (zie rubriek 4.4). Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) waaronder syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), zijn gemeld in verband met behandeling met azitromycine (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen

Hieronder staan de bijwerkingen die zijn geïdentificeerd aan de hand van ervaring uit klinische onderzoeken en postmarketing surveillance per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties van het optreden van bijwerkingen zijn gedefinieerd als: 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 met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt.

Tabel 3: Tabel met bijwerkingen

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Candida- infectie Pneumonie Schimmelinfe- ctie Bacteriële infectie Vaginale infectie Faryngitis Gastro- enteritis Rinitis Orale candidiasis		
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen		Lymfocytentel- ling verlaagd Eosinofielente- lling verhoogd Basofielentelli- ng verhoogd Monocytentell- ing verhoogd	Leukopenie Neutropenie Eosinofilie Bloedplaatjes- telling verhoogd		Trombocytope- nie Hemolytische anemie

		Neutrofielentelling verhoogd	Hematocriet verlaagd		
Immuunsysteem-aandoeningen			Angio-oedeem Overgevoelheid (zie rubriek 4.4)		Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Verminderde eetlust		
Psychische stoornissen			Zenuwachtigheid Slapeloosheid	Agitatie	Angst Delirium Hallucinatie Agressie
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn	Duizeligheid Dysgeusie Paresthesie Somnolentie		Myasthenia gravis (zie rubriek 4.4) Convulsie Anosmie Ageusie Hypo-esthesie Psychomotorische hyperactiviteit Parosmie Syncope
Oogaandoeningen			Gezichtsstoornis		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Ooraandoening Vertigo		Doofheid Hypoacusis Tinnitus
Hartaandoeningen			Hartkloppingen		Torsade de pointes (zie rubriek 4.4) Aritmie waaronder ventrikeltachycardie (zie rubriek 4.4) Verlengde QT op elektrocardiogram (zie rubriek 4.4)
Bloedvat-aandoeningen			Opvlieger		Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspneu Luchtweegaandoening Bloedneus		
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Diarree Abdominaal ongemak	Braken Buikpijn Nausea	Gastritis Constipatie Dyspepsie		Pancreatitis

			Dysfagie Opgezet buik Droge mond Mondulceratie Speekselvloed Oprispingen Flatulentie		Pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4) Tongverkleuring
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis verhoogd Aspartaataminotransferase verhoogd Alanineaminotransferase verhoogd Bloedbilirubine verhoogd Bloed alkalische fosfatase verhoogd	Leverfunctie abnormaal Cholestatische geelzucht	Leverfalen (zie rubriek 4.4) Fulminante hepatitis Hepatische necrose
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Huiduitslag Pruritus Urticaria Dermatitis Droge huid Hyperhidrose	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) Lichtgevoelighedsreactie	Toxische epidermale necrolyse Syndroom van Stevens-Johnson Erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Osteoartritis Myalgie Rugpijn Nekpijn		Artralgie
Nier- en urineweg-aandoeningen			Dysurie Nierpijn Bloedureum verhoogd Bloedcreatinine verhoogd		Acuut nierletsel Tubulointerstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen			Intermenstruele bloeding Testikelaandoening		
Algemene aandoeningen		Injectieplaatspijn	Oedeem Asthenie		

en toedieningspla ats-stoornissen		Injectieplaatso ntsteking	Malaise Vermoeidheid Gelaatsoedee m Pijn op de borst Pyrexie Pijn Perifeer oedeem		
Onderzoeken		Bloedbicarbon aat verlaagd	Bloedkalium abnormaal Bloedchloride verhoogd Bloedglucose verhoogd Bloedbicarbon aat verhoogd Bloednatrium abnormaal		
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties			Postprocedura le complicatie		

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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Symptomen

Ongewenste bijwerkingen waargenomen bij hogere dan de aanbevolen dosissen waren vergelijkbaar met die waargenomen bij normale dosissen (zie rubriek 4.8). Kenmerkende symptomen van overdosering met azit(h)romycine zijn: gastro-intestinale symptomen, zoals braken, diarree, buikpijn en nausea.

Behandeling

In geval van overdosering zijn algemeen symptomatische behandeling en ondersteuning van de vitale functies aangewezen.

Er zijn geen gegevens over de effecten van dialyse op de eliminatie van azit(h)romycine. Vanwege het eliminatiemechanisme van azit(h)romycine is het echter onwaarschijnlijk dat dialyse leidt tot significante verwijdering van de werkzame stof.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, macroliden
ATC-code: J01FA10

Werkingsmechanisme

De werking van azit(h)romycine 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.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De werkzaamheid hangt voornamelijk af van de verhouding van de AUC (*area under the curve*, oppervlakte onder de curve) tot de MIC (*minimum inhibitory concentration*, minimale remmende concentratie) van het veroorzakende organisme.

Resistentiemechanismen

Resistentie tegen azit(h)romycine kan gebaseerd zijn op de volgende mechanismen:

- Efflux: resistentie kan worden veroorzaakt door een toename van het aantal effluxpompen in het cytoplasmatisch membraan, hoewel dit alleen van toepassing is op de 14- en 15-ring macroliden (het zogenaamde M-fenotype).
- Verandering van de doelstructuur: de affiniteit voor de ribosomale bindingsplaatsen wordt verlaagd door methylering van het 23S-rRNA, wat leidt tot resistentie tegen macroliden (M), lincosamiden (L) en groep B streptogramines (S_B) (het zogenaamde MLS_B -fenotype). Resistentie-biedende methylasen worden gecodeerd door *erm* (*eryt(h)romycine* ribosoom methylase)-genen. De affiniteit voor ribosomale bindingsplaatsen wordt ook verlaagd door mutaties in de 23S-rRNA doelstructuur of door mutaties in de ribosomale eiwitten van de grote subeenheid.
- Enzymatische inactivatie van macroliden is slechts van gering klinisch belang.

Met het M-fenotype bestaat er volledige kruisresistentie tussen azit(h)romycine, claritromycine, eryt(h)romycine en roxitromycine. Met het MLSB-fenotype bestaat er ook kruisresistentie tussen clindamycine en streptogramine B. Gedeeltelijke kruisresistentie bestaat met het 16-ring macrolidespiramycine.

Door de lage permeabiliteit van het buitenmembraan zijn de meeste Gramnegatieve soorten intrinsiek resistent tegen macroliden.

Interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests

Interpretatiecriteria voor de minimale remmende concentraties (MIC, *minimum inhibitory concentration*) voor gevoeligheidstests zijn vastgesteld door EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) voor azit(h)romycine en staan hier vermeld:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalentie van verworven resistentie

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 experts te vragen wanneer de lokale prevalentie van de resistentie zodanig is dat het nut van het product, althans bij bepaalde types van infecties, in twijfel getrokken wordt. Met name in het geval van ernstige infecties of therapeutisch falen, dient een microbiologische diagnose met identificatie van het pathogeen en bepaling van de gevoeligheid ervan voor azit(h)romycine te worden ingewonnen.

Tabel 4: Prevalentie van verworven resistentie

Vaak gevoelige stammen
<i>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Overige micro-organismen</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
Stammen waarvoor een verworven resistentie een probleem kan zijn
<i>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺
<i>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Intrinsiek resistente organismen
<i>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Anaerobe micro-organismen</i>
<i>Bacteroides</i> spp.

[°]Er waren geen bijgewerkte gegevens beschikbaar bij de vrijgifte van de tabellen. Primaire literatuur, wetenschappelijke standaardliteratuur en therapeutische aanbevelingen gaan uit van gevoeligheid.

⁺ Er is een grotere kans dat penicilline-gevoelige stammen van *Streptococcus pneumoniae* gevoelig zijn voor azit(h)romycine dan penicilline-resistente stammen van *Streptococcus pneumoniae*.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Bij patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen met buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie die gedurende 2 tot 5 dagen een eenmalige dagelijkse intraveneuze infusie van 1 uur kregen met 500 mg azit(h)romycine bij een concentratie van 2 mg/ml, was de gemiddelde bereikte $C_{\max} \pm S.D.$ $3,63 \pm 1,60 \mu\text{g/ml}$, de gemiddelde C_{dal} (C_{24}) na de start van de laatste infusiedosis $0,2 \mu\text{g/ml}$ en de gemiddelde AUC_{0-24} was $9,6 \pm 4,8 \mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$.

De gemiddelde waarden voor de $C_{\max}$, C_{dal} (C_{24}) en AUC_{0-24} waren respectievelijk $1,14 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$, $0,18 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$ en $8,03 \pm 0,86 \mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ bij normale vrijwilligers die een 3 uur durend intraveneus infuus van 500 mg azit(h)romycine kregen bij een concentratie van 1 mg/ml.

Vergelijking van de farmacokinetische parameters in plasma na de eerste en vijfde dagelijkse dosis van 500 mg intraveneus azit(h)romycine bij gezonde vrijwilligers liet bijna geen verandering in de $C_{\max}$ zien. Er was echter een toename van 40%-61% in de AUC_{0-24} , wat een 2,2- tot 3-voudige toename van de C_{dal} (C_{24})-waarden weerspiegelt.

Distributie

Azit(h)romycine wordt op grote schaal en snel vanuit het plasma gedistribueerd naar het extravasculaire compartiment, waaronder weefsels zoals amandel-, long- en gynaecologische weefsels, alsmede het intracellulaire compartiment, met name naar polymorfonucleaire leukocyten, macrofagen en monocyten. Farmacokinetische onderzoeken hebben significant hogere azit(h)romycinespiegels in bepaalde weefsels uitgewezen (tot 50 maal de maximale waargenomen concentratie in plasma). Dit wijst op een uitgebreide binding aan deze weefsels met een steady-state distributievolume variërend van 23 l/kg tot 31 l/kg. De herdistributiefase van het intracellulaire naar het extracellulaire compartiment en naar het plasma kan na stopzetting van de behandeling resulteren in langdurigere lage concentraties.

Azit(h)romycine vertoont een lage plasma-eiwitbinding, voornamelijk aan alfa-1-zuur glycoproteïne, en neemt af met toenemende concentraties van antibiotica: 50%, 23% en 7% eiwitbinding bij concentraties van respectievelijk 0,05, 0,1 en 1 mg/l.

Biotransformatie

Azit(h)romycine wordt minimaal gemetaboliseerd in de lever. De belangrijkste biotransformatieweg is N-demethylering van de suiker desosamine. Andere wegen zijn O-demethylering, hydrolyse van cladinose (deconjugatie van de suiker cladinose) en hydroxylering van de suiker desosamine en de macrolide ring.

Er is geen bewijs van klinisch relevante hepatische cytochroom CYP 3A4-inductie of -remming via de vorming van een cytochroom-metabolietencomplex. Ook is het automatisch geïnduceerde metabolisme van azit(h)romycine via deze weg niet gedetecteerd.

Eliminatie

Azit(h)romycine wordt voornamelijk geëlimineerd door (actieve) biliaire uitscheiding, hoofdzakelijk als onveranderd geneesmiddel, maar ook als metabolieten zonder antibacteriële activiteit. Uitscheiding via de urine vertegenwoordigt een kleine eliminatieweg met minder dan 6% van een orale dosis en ongeveer 20% van het geneesmiddel dat de systemische circulatie bereikt, wordt uitgescheiden in de urine. Meer dan 50% van de uitscheiding via de ontlasting en 12% van de uitscheiding via de urine is in de vorm van onveranderde stof.

Na toediening van een enkele dosis azit(h)romycine van 500 mg werd een plasmaklaring van 630 ml/min geschat met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 68 uur. De nierklaring ligt over het algemeen in het bereik van 100-189 ml/min, aanzienlijk kleiner dan de plasmaklaring zoals verwacht vanwege de relatief geringe bijdrage van de renale weg aan de eliminatie.

Lineariteit/non-lineariteit

Na orale toediening van een formulering met onmiddellijke afgifte werd dosisproportionaliteit voor de AUC_{0-24} en C_{max} aangetoond binnen het bereik van 250 mg en 1.000 mg.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van azit(h)romycine werd onderzocht bij 43 volwassenen (21 jaar tot 85 jaar) na de orale toediening van een enkele dosis azit(h)romycine van 1,0 g (4×250 mg capsules) aan proefpersonen met een GFR >80 ml/min ($n = 12$), personen met een GFR tussen 10 ml/min en 80 ml/min ($n = 12$) en proefpersonen met een GFR <10 ml/min ($n = 19$).

De farmacokinetiek van azit(h)romycine bij personen met een GFR tussen 10 ml/min en 80 ml/min werd niet beïnvloed (de gemiddelde C_{max} en AUC_{0-120} namen toe met respectievelijk 5,1% en 4,2% vergeleken met proefpersonen met een GFR >80 ml/min). De gemiddelde C_{max} en AUC_{0-120} namen toe met respectievelijk 61% en 35% bij proefpersonen met een GFR <10 ml/min vergeleken met personen met een GFR >80 ml/min.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over proefpersonen die dialyse ondergaan, maar vanwege het eliminatiemechanisme van azit(h)romycine is het onwaarschijnlijk dat dialyse leidt tot significante verwijdering van de werkzame stof.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van azit(h)romycine werd onderzocht bij 22 volwassenen na de orale toediening van een enkele dosis azit(h)romycine van 500 mg (2×250 mg capsules) aan proefpersonen met een normale leverfunctie ($n = 6$), Child-Pugh A ($n = 10$) en Child-Pugh B ($n = 6$). De farmacokinetiek van azit(h)romycine bij proefpersonen met Child-Pugh A en B was respectievelijk 3% en 19% lager voor de AUC_{0-inf} en 34% en 72% hoger voor de C_{max} , vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie.

Ouderen

Bij oudere vrijwilligers (>65 jaar) die azit(h)romycine 500 mg (2×250 mg capsules) kregen op dag 1, gevolgd door 250 mg van dag 2 tot dag 5 onder nuchtere omstandigheden, was de AUC_{0-24} op dag 1 en dag 5 respectievelijk 3,0 en 2,7 $\mu\text{g} \cdot \text{uur/ml}$. Een 29% hogere AUC_{0-24} , een 8% hogere C_{max} en een 37,5% hogere T_{max} dan bij jongere vrijwilligers (<40 jaar) werden waargenomen op dag 5. Aangezien deze verschillen niet als klinisch significant worden beschouwd, is er geen doseringsaanpassing nodig bij oudere proefpersonen met een normale nier- en leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Niet-klinische gegevens afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit wezen niet op bijwerkingen die duidelijk relevant zijn voor mensen en die niet reeds in andere rubrieken van de SmPC zijn overwogen.

Fosfolipidose (intracellulaire accumulatie van fosfolipiden) is echter waargenomen in verschillende weefsels van muizen, ratten en honden die meervoudige doses azit(h)romycine kregen. Fosfolipidose is in vergelijkbare mate waargenomen in de weefsels van neonatale ratten en honden. Het effect is omkeerbaar gebleken na stopzetting van de behandeling met azit(h)romycine. De betekenis van deze waarnemingen voor de mens is over het algemeen niet bekend.

In dieronderzoek naar embryotoxische effecten, uitgevoerd met doses die tot matig maternaal toxisch zijn (2 tot 3 maal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 500 mg bij volwassenen gebaseerd op de lichaamsoppervlakte), werd geen teratogeen effect waargenomen bij muizen en ratten. Azitromycine bleek de placenta te passeren. Bij ratten leidden doses azitromycine van 100 mg/kg en 200 mg/kg lichaamsgewicht/dag (2 tot 3 maal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 500 mg bij volwassenen gebaseerd op de lichaamsoppervlakte) tot een lichte vertraging van de foetale botvorming en de maternale gewichtstoename. In peri- en postnatale onderzoeken bij ratten werd er lichte vertraging waargenomen na de behandeling met doses azitromycine van 200 mg/kg/dag (3 maal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 500 mg bij volwassenen gebaseerd op de lichaamsoppervlakte).

BIJSLUITER

Formuleringen voor intraveneus gebruik (500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie)

1. Wat is <Fantasiennaam> en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

<Fantasiennaam> bevat de werkzame stof azit(h)romycine. Azit(h)romycine is een antibioticum dat behoort tot een groep antibiotica die bekendstaat als macroliden, die de groei van gevoelige bacteriën blokkeren.

<Fantasiennaam> wordt gebruikt voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen:

- Longontsteking buiten het ziekenhuis opgelopen ('community-acquired' pneumonie (CAP))
- Bacteriële infectie van de baarmoeder, eileiders en eierstokken (bekkenontstekingsziekte), altijd in combinatie met een ander antibioticum/andere antibiotica dat/die door uw arts of apotheker is/zijn gekozen.

2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor azit(h)romycine, eryt(h)romycine, macrolide- of ketolide-antibiotica of voor een van de stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt als u een van de volgende aandoeningen heeft of heeft gehad:

- hartproblemen (bijvoorbeeld problemen met uw hartritme of hartinsufficiëntie) of lage kalium- of magnesiumgehalten in uw bloed: deze aandoeningen kunnen bijdragen aan ernstige bijwerkingen van het hart door azit(h)romycine
- leverproblemen: het kan nodig zijn dat uw arts uw leverfunctie controleert of de behandeling stopt
- ernstige diarree na toediening van andere antibiotica
- plaatselijke spierzwakte (myasthenia gravis), omdat de symptomen van deze ziekte tijdens de behandeling kunnen verergeren
- of als u ergotderivaten gebruikt zoals ergotamine (gebruikt voor de behandeling van migraine), aangezien deze medicijnen niet samen met <Fantasiennaam> mogen worden gebruikt.

Stop met het gebruik van dit medicijn en neem onmiddellijk contact op met uw arts (zie ook "Ernstige bijwerkingen" in rubriek 4):

- als u denkt dat u een allergische reactie heeft (bijvoorbeeld ademhalingsproblemen, zwelling van het gezicht of de keel, huiduitslag, blaarvorming),
- als u een van de symptomen opmerkt zoals beschreven in rubriek 4 die verband houden met ernstige huidreacties, waaronder syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die zijn gemeld in verband met behandeling met azit(h)romycine,
- als u denkt dat u een ongewone hartslag of hartkloppingen heeft, zich duizelig voelt of flauwvalt wanneer u <Fantasiennaam> krijgt,
- als u tekenen van leverproblemen ontwikkelt (bijvoorbeeld donkere urine, verlies van eetlust of geel worden van de huid of het witte gedeelte van de ogen),
- als u ernstige diarree krijgt tijdens of na de behandeling. Neem geen medicijnen in om uw diarree te behandelen zonder eerst met uw arts te overleggen. Als uw diarree niet overgaat of binnen de eerste weken na de behandeling opnieuw optreedt, laat het uw arts dan ook weten.

Superinfectie

Uw arts kan u observeren op tekenen van bijkomende bacteriële infecties of schimmelinfecties die niet behandeld kunnen worden met <Fantasiennaam> (superinfectie).

Seksueel overdraagbare infecties

Uw arts kan testen op een mogelijke infectie met de bacterie die syfilis veroorzaakt en deze uitsluiten. Syfilis is een seksueel overdraagbare aandoening die zich anders onopgemerkt verder kan ontwikkelen, waardoor de diagnose wordt vertraagd. Bovendien zal uw arts in het geval van seksueel overdraagbare bacteriële infecties laboratoriumvervolgtests laten uitvoeren om het succes van de behandeling te controleren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Als uw kind jonger is dan 12 jaar of als u tussen de 12 en 18 jaar bent, gebruik dit medicijn dan niet omdat de werkzaamheid en veiligheid ervan niet zijn onderzocht.

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Gebruikt u naast <Fantasiënaam> nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het gelijktijdige gebruik van <Fantasiënaam> met sommige andere medicijnen kan bijwerkingen veroorzaken. Daarom is het vooral belangrijk dat u het uw arts vertelt als u een van de volgende medicijnen gebruikt:

- atorvastatine en andere medicijnen uit de groep statines (om het cholesterolgehalte in het bloed te verlagen en hartaandoeningen, waaronder hartaanvallen en beroertes, te voorkomen)
- ciclosporine (om afstoting van orgaantransplantaten door het lichaam te voorkomen)
- colchicine (voor de behandeling van jicht en familiale Middellandse Zee-koorts)
- dabigatran (om de vorming van bloedklonters te voorkomen en te behandelen (antistollingsmiddel))
- digoxine (voor de behandeling van hartziekten)
- warfarine of soortgelijke medicijnen die worden gebruikt om het bloed te verdunnen (antistollingsmiddelen)
- medicijnen die ervoor kunnen zorgen dat het langer duurt dan normaal voor de hartspier om samen te trekken en te ontspannen (QT-verlenging), zoals:
 - kinidine, procaïnamide, dofetilide, amiodaron en sotalol (voor de behandeling van een onregelmatige hartslag, waaronder een hartslag die te snel of te traag is - hartritmestoornissen)
 - pimozone (voor de behandeling van psychische aandoeningen)
 - citalopram (voor de behandeling van depressie)
 - moxifloxacin en levofloxacin (antibiotica)
 - cisapride (voor de behandeling van aandoeningen in het maag-darmkanaal)
 - hydroxychloroquine of chloroquine (voor de behandeling van auto-immuunziekten, waaronder reumatoïde artritis, of voor de behandeling of preventie van malaria)

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn krijgt.

Zwangerschap

Uw arts zal beslissen of u dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap mag gebruiken, pas nadat de arts er zeker van is dat de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Borstvoeding

<Fantasiënaam> wordt uitgescheiden in de moedermelk. Uw arts zal daarom beslissen of u de borstvoeding moet staken of dat u behandeling met <Fantasiënaam> moet staken, waarbij zowel het voordeel van borstvoeding voor uw kind als het voordeel van behandeling voor uzelf in overweging moeten worden genomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

<Fantasiennaam> heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Van <Fantasiennaam> zijn meldingen gemaakt dat het duizeligheid, een suf gevoel en epileptische aanvallen (insulten) veroorzaakt, en bij sommige mensen ook problemen met zien en horen. Deze mogelijke bijwerkingen kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

<<Fantasiennaam> bevat {naam van de hulpstof(fen)}>

[Een waarschuwing over alle hulpstoffen die kunnen resulteren in ongewenste effecten, bijv. bij patiënten met specifieke stofwisselingsstoornissen (bijv. fenyketonurie, fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie, sucrase-/isomaltasedeficiëntie) of allergieën dient te worden toegevoegd in deze rubriek volgens de QRD-template. Elke vergunninghouder moet elke/alle relevante hulpstof(fen) en de bijbehorende waarschuwing(en) voor de formulering(en) ervan vermelden.]

3. Hoe gebruikt u dit medicijn?

[In deze rubriek moet onderstaande tekst vermeld worden:]

Dit medicijn wordt eenmaal daags toegediend. Het wordt gedurende 3 uur of 1 uur door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg toegediend als een infusie in een ader. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit medicijn? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

De aanbevolen doseringsschema's voor volwassen patiënten staan vermeld in de onderstaande tabel.

Infectie	Behandelingskuur
Longontsteking buiten het ziekenhuis opgelopen ('community acquired' pneumonie)	Eenmaal daags 500 mg gedurende ten minste 2 dagen, gevolgd door een orale dosis van eenmaal daags 500 mg om een 7- tot 10-daagse behandelingskuur te voltooien
Bacteriële infectie van de baarmoeder, eileiders en eierstokken (bekkenontstekingsziekte). <Fantasiennaam> moet worden gebruikt in combinatie met een ander antibioticum dat door uw arts of apotheker is gekozen.	Eenmaal daags 500 mg gedurende 1 tot 2 dagen, gevolgd door een orale dosis van eenmaal daags 250 mg om een 7-daagse behandelingskuur te voltooien

Wijze van toediening

[Informatie over de wijze van toediening inclusief de EDQM-standaardterm dient hier te worden vermeld in overeenstemming met rubriek 4.2 van de SmPC]

Heeft u te veel van dit medicijn gekregen?

Uw arts zal beslissen hoe u moet worden behandeld, waaronder het stopzetten van de behandeling en het controleren op tekenen van bijwerkingen. De bijwerkingen die het vaakst voorkomen als u te veel <Fantasiennaam> heeft gekregen, zijn braken, diarree, buikpijn en misselijkheid.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit medicijn? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

[Deze rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:]

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben. Niet iedereen krijgt daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Stop met het gebruik van <Fantasiennaam> en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de volgende symptomen opmerkt:

- plotselinge piepende ademhaling, ademhalingsproblemen, zwelling van de oogleden, het gezicht of de lippen, huiduitslag of jeuk, met name over het hele lichaam (*anafylactische reactie*, frequentie niet bekend)
- snelle of onregelmatige hartslag (*hartritmestoornis* of *torsade de pointes*, frequentie niet bekend)
- donkere urine, verlies van eetlust of geel worden van de huid of het witte gedeelte van de ogen, wat tekenen zijn van leveraandoeningen (*leverfalen* of *levernecrose* (frequentie niet bekend), *hepatitis* (soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)).
- ernstige diarree met buikkrampen, bloederige ontlasting en/of koorts kan betekenen dat u een infectie van de dikke darm heeft (*antibioticum-geassocieerde colitis*, frequentie niet bekend). Gebruik geen medicijnen tegen diarree die de stoelgang remmen (*antiperistaltica*).
- roodachtige, niet-verhoogde, schietschijfachtige of ronde plekken op de romp, vaak met blaren in het midden, vervellen van de huid, zweertjes in de mond, keel, neus, ogen of op de geslachtsdelen. Deze ernstige huiduitslag kan worden voorafgegaan door koorts en griepachtige symptomen (*syndroom van Stevens-Johnson* of *toxische epidermale necrolyse*, frequentie niet bekend).
- wijdverspreide huiduitslag, hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeklieren (*DRESS-syndroom* of *overgevoeligheidssyndroom voor geneesmiddelen*, zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)).
- een rode, schilferige, wijdverspreide huiduitslag met bultjes onder de huid en blaren gepaard gaand met koorts. De symptomen treden gewoonlijk op bij de aanvang van de behandeling (*acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose*, zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)).

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- diarree
- abdominaal ongemak

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- braken, buikpijn, misselijkheid (*nausea*)
- veranderingen in de uitslagen van bloedtests (*lymfocytentelling verlaagd, eosinofielentelling verhoogd, basofielentelling verhoogd, monocytentelling verhoogd, neutrofielentelling verhoogd, bloed bicarbonaat verlaagd*)
- pijn op de injectieplaats
- ontsteking op de injectieplaats

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- spruw (*candidiasis*) - een schimmelinfectie van de mond en vagina, andere schimmelinfecties
- longontsteking, bacteriële infectie van de keel, ontsteking van het maag-darmkanaal, luchtwegaandoening, ontsteking van het slijmvlies in de neus, vaginale infectie
- veranderingen in het aantal witte bloedcellen (*leukopenie, neutropenie, eosinofilie*)
- bloedplaatjestelling verhoogd
- vermindering van het aandeel van alle bloedcellen in het totale bloedvolume (*hematocriet verlaagd*)
- allergische reacties, zwelling van de handen, voeten en het gezicht (*angio-oedeem*)
- gebrek aan eetlust
- zenuwachtigheid, moeilijk slapen (*slapeloosheid (insomnia)*)

- duizelig gevoel, zich slaperig voelen (*slaperigheid (somnolentie)*), verandering in smaakbeleving (*smaakstoornis (dysgeusie)*), tintelend gevoel of gevoelloosheid (*paresthesie*)
- afgenomen gezichtsvermogen
- ooraandoening
- draaiend gevoel (*vertigo*)
- hartkloppingen (*palpitaties*)
- opvlieger
- plotselinge piepende ademhaling, neusbloeding
- verstopping (obstipatie), winderigheid (flatulentie), verstoorde spijsvertering (*dyspepsie*), maagwandontsteking (*gastritis*), slikstoornis (*dysfagie*), opzwellen van de buik, droge mond, boeren (*eructatie*), zweertjes in de mond, overmatige speekselafgifte
- huiduitslag, jeuk, huiduitslag met hevige jeuk en bultjes (*urticaria*), huidontsteking (*dermatitis*), droge huid, overmatig zweten (*hyperhidrose*)
- zwelling en pijn in de gewrichten (*artrose*), spierpijn, rugpijn, nekpijn
- pijn bij het plassen (*dysurie*), nierpijn
- onregelmatige maandstonden (*metrorragie*), testikelaandoening
- zwelling als gevolg van vochtretentie, met name van het gezicht, de enkels en voeten (*oedeem, gelaatsoedeem, perifeer oedeem*)
- zwakte, moeheid, algemeen onwelzijn, koorts
- pijn op de borst, pijn
- abnormale resultaten bij laboratoriumtests (bijvoorbeeld bloed- of levertests)
- bijwerkingen die na een medische ingreep werden ervaren

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- prikkelbaarheid
- leverproblemen, geel worden van de huid of het witte gedeelte van de ogen
- verhoogde gevoeligheid voor zonlicht

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- bloedarmoede door te sterke afbraak van het bloed, wat vermoeidheid en een bleke huid kan veroorzaken (*hemolytische anemie*)
- verlaagd aantal bloedplaatjes, wat kan leiden tot bloedingen en blauwe plekken (*trombocytopenie*)
- zich boos, agressief, angstig en bezorgd voelen (*angst*), acute verwardheid (*delirium*)
- waarneming (zien, horen, ruiken, voelen) van dingen die er niet zijn (*hallucinatie*)
- plotseling bewustzijnsverlies, flauwvallen (*syncope*)
- epileptische aanvallen (*insulten*)
- verminderde waarneming van aanraking, pijn en temperatuur (*hypo-esthesie*)
- zich hyperactief voelen
- niet kunnen ruiken (*anosmie*), waarneming van geuren die er niet zijn (*parosmie*)
- niets kunnen proeven (*ageusie*)
- een bepaalde vorm van spierzwakte (*myasthenia gravis*)
- afwijkend elektrocardiogram (ECG) (*QT-verlenging*)
- doofheid, verminderd gehoor of oorsuizen (*tinnitus*)
- lage bloeddruk
- ontsteking van de alvleesklier, met als verschijnselen heftige pijn in de bovenbuik uitstralend naar de rug, misselijkheid en braken (*pancreatitis*)
- verandering in de kleur van de tong
- pijn in de gewrichten (*artralgie*)
- ontsteking van de nieren, met bloed in de urine, koorts en pijn in de zij (*interstitiële nefritis*) en nierfalen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

U kunt bijwerkingen ook melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, helpt u ons om meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit medicijn.