

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azithromycine Sandoz 250 mg filmomhulde tabletten
Azithromycine Sandoz 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet Azithromycine Sandoz 250 mg bevat 250 mg azitromycine (onder de vorm van dihydraat).

Elke filmomhulde tablet Azithromycine Sandoz 500 mg bevat 500 mg azitromycine (onder de vorm van dihydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet Azithromycine Sandoz 250 mg bevat 3,08 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet Azithromycine Sandoz 500 mg bevat 6,16 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Azithromycine Sandoz 250 mg:

witte tot gebroken witte langwerpige filmomhulde tabletten, met een lengte van ongeveer 14,0 mm, een breedte van 7,0 mm en een dikte van 4,55 mm, effen aan beide zijden.

Azithromycine Sandoz 500 mg:

witte of gebroken witte langwerpige filmomhulde tabletten, met een lengte van ongeveer 18,7 mm, een breedte van 8,7 mm en een dikte van 6,45 mm, met een diepe breukstreep aan de ene kant en een groef aan de andere kant.

De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Azithromycine Sandoz 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)
- Urethritis en cervicitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*
- Gedissemineerde infectie veroorzaakt door het *Mycobacterium-avium-complex* (DMAC) bij mensen met een hiv-infectie in een gevorderd stadium, in combinatie met ethambutol.

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

Azithromycine Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met een acute verergering van chronische bronchitis.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en adolescenten met een gewicht van ten minste 45 kg.
Azitromycine dient als een enkele dagelijkse dosis te worden toegediend.

Tabel 1: doseringsaanbevelingen voor volwassenen en adolescenten met een gewicht van tenminste 45 kg

Indicatie	Doseringsschema azitromycine
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	500 mg/ dag gedurende 3 dagen of 500 mg op dag 1, gevolgd door 250 mg/dag op dag 2 - 5
Urethritis en cervicitis veroorzaakt door <i>Chlamydia trachomatis</i>	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 500 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 1.250 mg
<p>* 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 azitromycine i.v. formuleringen).</p> <p>Er dient voor elke indicatie rekening te worden gehouden met de behandelingsschema's, doses en behandelduur zoals aanbevolen in de bijgewerkte behandelingsrichtlijnen.</p>	

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 \geq 10 ml/min. Bij patiënten met een GFR $<$ 10 ml/min dient azitromycine 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 azitromycine 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

Er is geen relevante toepassing van Azithromycine Sandoz voor de behandeling van acute verergeringen van chronische bronchitis bij kinderen.

De veiligheid en werkzaamheid van Azithromycine Sandoz bij de preventie of behandeling van *Mycobacterium-avium*-complex-infecties bij kinderen $<$ 12 jaar zijn niet vastgesteld.

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Azithromycine Sandoz 250 mg

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.

Azithromycine Sandoz 500 mg

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 of een halve tablet dient te worden ingenomen als een enkele dagelijkse dosis volgens de doseringsaanbevelingen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor erytromycine, macrolide- of ketolideantibiotica, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mogelijke resistentie

Azitromycine 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 azitromycine 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 azitromycine (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 azitromycine heeft geresulteerd in terugkerende symptomen en vereiste een langere periode van observatie en behandeling. Als een allergische reactie optreedt, dient het gebruik van azitromycine 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 hartritmestoorissen en torsade de pointes, zijn gezien bij de behandeling met andere macroliden, waaronder azitromycine (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 azitromycine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met aanhoudende pro-arritmische 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

Hepatoxiciteit

Aangezien de lever de voornaamste eliminatieweg is voor azitromycine dient azitromycine 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 azitromycine. Hepatitis, cholestatische geelzucht, levernecrose en leverfalen zijn ook gemeld met azitromycine, 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 azitromycine 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 azitromycine 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 azitromycine. Stopzetten van de behandeling met azitromycine 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 azitromycine (zie rubriek 5.1). Daarom wordt azitromycine niet aanbevolen voor de behandeling van ongecompliceerde gonorroe en bekkenontstekingsziekte, tenzij laboratoriumresultaten de gevoeligheid van het organisme voor azitromycine 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 azitromycine 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 azitromycine kregen (zie rubriek 4.8).

Niet-gevoelige organismen

Het gebruik van azitromycine 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 azitromycine. Omwille van de theoretische mogelijkheid van ergotisme mogen azitromycine en ergotderivaten echter niet gelijktijdig worden toegediend.

Hulpstoffen met bekend effect

Azithromycine Sandoz bevat lactose en natrium.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hoewel azitromycine 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. Azitromycine is een remmer van het transporteiwit P-glycoproteïne (P-gp). Gelijktijdige toediening van azitromycine 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 azitromycine (zie rubriek 5.2).

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Azitromycine 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 azitromycine 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 azitromycine of zijn, waar aangegeven, mogelijke geneesmiddelinteracties die kunnen optreden met azitromycine.

Tabel 2: klinisch relevante geneesmiddelinteracties tussen azitromycine en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel (therapeutisch gebied)	Interactie Effect bij blootstelling	Mechanisme	Aanbeveling betreffende gelijktijdige toediening
Atorvastatine (HMG-CoA-reductase-remmer) Azitromycine 500 mg eenmaal daags oraal gedurende 3 dagen Atorvastatine 10 mg eenmaal daags oraal	Azitromycine : NB Atorvastatine: ↔ AUC ↔ C _{max}	Atorvastatine is een CYP3A4- en P-gp-substraat.	Voorzichtigheid is geboden omdat er postmarketinggevallen van rhabdomyolyse zijn gemeld bij patiënten die azitromycine gelijktijdig met statines kregen.
Ciclosporine (immunosuppressivum) Azitromycine 500 mg eenmaal daags oraal gedurende 3 dagen. Orale enkele dosis van ciclosporine 10 mg/kg.	Azitromycine: NB Ciclosporine: ↔ AUC ↑ C _{max} 24%	Ciclosporine is een CYP3A4- en P-gp-substraat met een smalle therapeutische index en/of concurrentie voor biliare uitscheiding.	Tijdens en na de behandeling met azitromycine dienen klinische opvolging en therapeutische geneesmiddelcontrole waar nodig te worden uitgevoerd. De dosis ciclosporine dient indien nodig te worden aangepast.
Colchicine (jicht)	Azitromycine: 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 azitromycine 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 azitromycine 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 azitromycine zijn klinische opvolging, en mogelijk opvolging van de digoxinespiegels, nodig.
Warfarine (oraal antistollingsmiddel) Azitromycine 500 mg eenmaal daags oraal gedurende 1 dag en vervolgens eenmaal daags 250 mg oraal gedurende 4 dagen. Orale enkele dosis van	Azitromycine: NB Warfarine: NB In klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties was er geen verandering in de protrombinetijd, maar postmarketing-meldingen	Niet bekend	Tijdens en na de behandeling met azitromycine dient een hogere frequentie van het bewaken van de protrombinetijd te worden overwogen.

warfarine 15 mg.	van gepotentieerde antistolling van orale antistollingsmiddelen van het cumarine-type bij gelijktijdige toediening met azitromycine.		
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 azitromycine of de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen waargenomen in klinische onderzoeken waarin mogelijke geneesmiddelinteracties van azitromycine met orale antacida (aluminiumhydroxide/magnesiumhydroxide), carbamazepine, cetirizine, cimetidine, efavirenz, fluconazol, methylprednisolon, midazolam, rifabutine, sildenafil, theofylline, triazolam, trimethoprim/sulfamethoxazol en zidovudine werden geëvalueerd.

Pediatriese patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn reproductieonderzoeken bij dieren uitgevoerd met doses tot matig maternaal toxische dosisconcentraties. 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 azitromycine tijdens de zwangerschap (meer dan 7.000 zwangerschappen met blootstelling aan azitromycine). 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 azitromycine tijdens de vroege zwangerschap is niet eenduidig. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Azitromycine dient tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Borstvoeding

Azitromycine wordt in aanzienlijke mate uitgescheiden in de moedermelk. Er werden geen ernstige bijwerkingen door azitromycine waargenomen bij zuigelingen die borstvoeding kregen, terwijl effecten zoals diarree, schimmelinfectie van het slijmvlies en overgevoeligheid kunnen optreden bij pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, zelfs bij subtherapeutische doses. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met azitromycine 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 azitromycine. De relevantie van deze bevinding voor de mens is onbekend.

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

Azithromycine Sandoz 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 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

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 (SCARs) waaronder syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exantheemateuze 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 met afnemende ernst gerangschikt.

Tabel 3: Tabel met bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			<i>Candida</i> -infectie Pneumonie Schimmelinfectie Bacteriële infectie Vaginale infectie Faryngitis Gastro-enteritis Rinitis Orale candidiasis		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Lymfocytentelling verlaagd Eosinofielentelling verhoogd Basofielentelling verhoogd Monocytentelling verhoogd Neutrofielentelling verhoogd	Leukopenie Neutropenie Eosinofilie Bloedplaatjestelling verhoogd Hematocriet verlaagd		Trombocytopenie Hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoening			Angio-oedeem Overgevoeligheid (zie rubriek 4.4)		Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Verminderde eetlust ^{#2}		
Psychische stoornissen			Zenuwachtigheid Slapeloosheid	Agitatie	Angst Delirium Hallucinatie Agressie
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	Duizeligheid ^{#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}		

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- 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 elektrocardiogram (zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen			Opvlieger		Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Dyspneu Luchtweegaandoening Bloedneus		
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree Abdominal 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 onderhuidaandoeningen			Huiduitslag ^{#2} Pruritus ^{#2} Urticaria Dermatitis Droge huid Hyperhidrose	Acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP) Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) Lichtgevoeligheidsreactie ^{#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 verhoogd Bloedcreatinine verhoogd		Acuut nierletsel Tubulo-interstiële 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 Bloedglucose verhoogd Bloedbicarbonaat		

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
			verhoogd Bloednatrium abnormaal		
Letsels, intoxicatie 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

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 azitromycine 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 azitromycine. Vanwege het eliminatiemechanisme van azitromycine is het echter onwaarschijnlijk dat dialyse leidt tot significante verwijdering van de werkzame stof.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, macroliden

ATC-code : J01FA10

Werkingsmechanisme

De werking van azitromycine 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 azitromycine 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). Resistentiebevorderende methylasen worden gecodeerd door *erm* (*erythromycine 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 azitromycine, claritromycine, erythromycine 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.

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 influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Overige micro-organismen</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Stammen waarvoor resistentie een probleem kan zijn
<i>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
Intrinsiek resistente organismen
<i>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</i>
<i>Escherichia coli</i>

^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 meticilline-resistente *Staphylococcus aureus*.

⁺⁺Er is een grotere kans dat penicilline-gevoelige stammen van *Streptococcus pneumoniae* gevoelig zijn voor azitromycine dan penicilline-resistente stammen van *Streptococcus pneumoniae*.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De piekserumconcentraties (C_{max}) van azitromycine 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 azitromycine 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 azitromycine 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 azitromycine 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 azitromycine 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 azitromycine voor het 3-daagse en 5-daagse schema op de laatste dag van de toediening

Doseringsschema, formulering	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)
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

Azitromycine 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 azitromycinespiegels 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. Azitromycine 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

Azitromycine 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 azitromycine via deze weg niet gedetecteerd.

Eliminatie

Azitromycine 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 azitromycine 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 azitromycine werd onderzocht bij 43 volwassenen (21 jaar tot 85 jaar) na de orale toediening van een enkele dosis azitromycine 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 azitromycine 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 azitromycine is het onwaarschijnlijk dat dialyse leidt tot significante verwijdering van de werkzame stof.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van azitromycine werd onderzocht bij 22 volwassenen na de orale toediening van een enkele dosis azitromycine 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 azitromycine 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 azitromycine 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 azitromycine 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 azitromycine 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 AUC₀₋₂₄-waarden respectievelijk 3,1 µg•uur/ml en 1,8 µg•uur/ml. De gemiddelde C_{max}-waarde was 0,38 µg/ml en de overeenkomstige gemiddelde T_{max}-waarde was 2,4 uur bij kinderen van 6 tot 15 jaar en 0,22 µg/ml en 1,9 uur bij kinderen van 1 tot 5 jaar. De gemiddelde C_{max}- en AUC₀₋₂₄-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 azitromycine 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 AUC₀₋₂₄ bij 7 kinderen van 2 tot 4 jaar was 2,90 µg•uur/ml, terwijl voor de 8 kinderen van 5 tot 10 jaar de waarde 2,08 µg•uur/ml was. Een lage AUC₀₋₂₄-waarde van 0,74 µg•uur/ml werd geregistreerd voor één kind in de groep van 6 maanden tot 2 jaar oud.

De farmacokinetiek van een enkele dosis azitromycine bij kinderen die een dosis van 30 mg/kg kregen, is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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 azitromycine 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 azitromycine. 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).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Gepregelatiniseerd zetmeel
Natriumzetmeelglycolaat
Colloïdaal siliciumdioxide

Natriumlaurylsulfaat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling
Hypromellose
Titaandioxide

Lactosemonohydraat
Macrogol 4000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Azithromycine Sandoz 250 mg filmomhulde tabletten: blisterverpakking (PVC/PVdC/Alu) met 4, 6, 12, 24, 30, 50 of 100 filmomhulde tabletten.

Azithromycine Sandoz 500 mg filmomhulde tabletten: blisterverpakking (PVC/PVdC/Alu) met 2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 of 100 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen.

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

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

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

250 mg filmomhulde tabletten in blisterverpakking: BE278661

500 mg filmomhulde tabletten in blisterverpakking: BE278677

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 januari 2006

Datum van laatste verlenging: 17 augustus 2010

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 12/2025
Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2025