

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 is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten.

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

Volwassenen en adolescenten:

- Als keuzebehandeling:
 - Niet gecompliceerde urethritis en cervicitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*.
- Als tweedelijsbehandeling bij personen met een type I allergie voor penicilline of wanneer penicilline om andere redenen niet geschikt is:

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

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

Azithromycine Sandoz is ook geïndiceerd in de volgende omstandigheden:

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Azithromycine wordt toegediend in een enkele gift per dag. De tabletten kunnen ingenomen worden met voedsel. De voorafgaande inname van voedsel kan de gastro-intestinale bijwerkingen van azithromycine verbeteren.

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

- Acute bacteriële bronchitis, acute exacerbatie van chronische bronchitis, acute bacteriële sinusitis, acute middenoorontsteking, niet-gecompliceerde huidinfecties, tonsillitis veroorzaakt door groep A streptokokken: de totale dosis bedraagt 1,5 g, te verdelen over 3 of 5 dagen.
Schema 3 dagen: 500 mg per dag gedurende 3 dagen.
Schema 5 dagen: 500 mg de eerste dag, 250 mg de 4 volgende dagen.
- Niet-gecompliceerde urethritis en cervicitis veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*: 1 g in een unieke orale inname.
- Profylactische behandeling van MAC-infecties bij patiënten geïnfecteerd door het humaan immunodeficiëntievirus (hiv): 1,2 g per week.
- Behandeling van gedissemineerde MAC-infecties (DMAC) bij patiënten met een hiv-infectie in een gevorderd stadium: de aanbevolen dosis bedraagt 600 mg eenmaal per dag. De aanbevolen behandelingsduur voor personen met een gevorderde hiv-infectie is ≥ 12 maanden. Azithromycine moet toegediend worden in combinatie met andere antimycobacteriële agentia die *in vitro* een bewezen activiteit bezitten bij MAC-infecties, namelijk ethambutol in de aanbevolen dosis.

Bij patiënten met de volgende aandoeningen:

Leverinsufficiëntie

Behandeling in geval van **lichte tot matige leverinsufficiëntie**: Men kan hetzelfde doseringsschema toepassen als bij een normale leverfunctie (zie rubriek 4.4).

Er zijn nog geen klinische gegevens beschikbaar bij patiënten met een **ernstige leveraandoening**.

Nierinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

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

Schema 3 dagen: 10 mg/kg per dag gedurende 3 dagen.

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

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

Bij ouderen:

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof (azitromycine), voor erythromycine, voor macrolide of ketolide antibiotica, voor lactose of voor een van de andere in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Zoals met erythromycine en de andere macroliden werden in zeldzame gevallen ernstige allergische reacties gemeld, waaronder angio-oedeem en anafylaxie (zelden fataal), dermatologische reacties waaronder acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenuitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS). Sommige van deze reacties met azitromycine resulteerden in terugkerende symptomen en vereisten een langere observatie- en behandelingsperiode.

Als er een allergische reactie optreedt, moet het gebruik van het geneesmiddel worden gestaakt en moet een passende behandeling worden ingesteld. Artsen dienen zich er bewust

van te zijn dat allergische symptomen opnieuw kunnen optreden wanneer de symptomatische behandeling wordt stopgezet.

Hepatotoxiciteit

Aangezien azitromycine hoofdzakelijk via de lever geëlimineerd wordt, dient azitromycine met omzichtigheid toegediend te worden bij patiënten met significante leverziekte. Gevallen van fulminante hepatitis mogelijk leidend tot levensbedreigend leverfalen werden gemeld met azitromycine (zie rubriek 4.8 'Bijwerkingen'). Sommige patiënten hadden mogelijk een vooraf bestaande leverziekte of namen mogelijk andere hepatotoxische geneesmiddelen in.

Indien er symptomen optreden van leverinsufficiëntie, zoals een snel optredende asthenie die gepaard gaat met geelzucht, donkere urine, neiging tot bloeden of een hepatische encefalopathie, moeten er onmiddellijk leverfunctietests/onderzoeken worden uitgevoerd. De toediening van azitromycine moet onmiddellijk worden stopgezet als er sprake is van een leverinsufficiëntie.

Afwijkende leverfunctie, hepatitis, cholestatische geelzucht, hepatische necrose en leverfalen zijn gemeld, waarvan sommige geleid hebben tot de dood. Stop direct met azitromycine als tekenen en symptomen optreden.

Pseudomembraneuze colitis

Pseudomembraneuze colitis is gemeld bij het gebruik van macrolide antibiotica. Deze diagnose moet daarom worden overwogen bij patiënten die diarree krijgen na het starten van de behandeling met azitromycine.

Moederkorenderivaten

Bij patiënten die moederkorenderivaten krijgen, werd ergotisme versneld bij gelijktijdige toediening van sommige macrolide antibiotica. Er zijn geen gegevens beschikbaar over een mogelijke interactie tussen moederkoren en azitromycine. Omwille van de theoretische mogelijkheid van ergotisme, mogen azitromycine en moederkoren niet gelijktijdig toegediend worden (zie rubriek 4.5).

Superinfectie

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

Clostridium difficile-geassocieerde diarree (CDAD)

Clostridium difficile geassocieerde diarree (CDAD) werd gerapporteerd bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief azitromycine, en kan variëren in ernstigheid van milde diarree tot fatale colitis. Behandeling met antibacteriële middelen verandert de flora van de darm, wat leidt tot een overgroei van *C. difficile*.

C. difficile produceert toxines A en B, dewelke bijdragen tot de ontwikkeling van CDAD. Hypertoxine-producerende stammen van *C. difficile* veroorzaken een verhoogde morbiditeit en mortaliteit, aangezien deze infecties refractair werken tov antimicrobiële therapie en mogelijks een colectomie vereisen. CDAD moet onderzocht worden in alle patiënten die diarree vertonen als gevolg van het gebruik van antibiotica. Een zorgvuldige medische historiek is noodzakelijk aangezien CDAD gerapporteerd werd tot meer dan 2 maanden na de toediening van antibacteriële middelen.

Nierinsufficiëntie

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

Verlengd QT-interval

Bij behandeling met andere macroliden waaronder azitromycine werden een verlengde cardiale repolarisatie en een verlengd QT-interval, met een risico op het ontwikkelen van hartaritmie en torsades de pointes waargenomen (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Omwille van de volgende situaties die een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (onder meer torsade de pointes) kunnen inhouden, en die kunnen leiden tot een hartstilstand, moet azitromycine met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met aanhoudende pro-aritmische aandoeningen (voornamelijk vrouwen en oudere patiënten).

De voorschrijvende artsen moeten rekening houden met het risico van verlengd QT-interval, dat tot overlijden kan leiden, wanneer zij de voordelen en risico's van azitromycine afwegen bij risicogroepen, zoals patiënten:

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

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antacida

In een farmacokinetische studie die de effecten onderzocht van de gelijktijdige toediening van antacida met azitromycine werd geen effect op de globale biologische beschikbaarheid waargenomen hoewel de piekserumconcentraties ongeveer 24% verlaagd waren. Patiënten die azitromycine en antacida krijgen mogen deze geneesmiddelen niet gelijktijdig nemen, maar met een interval van 2 uur.

Cetirizine

Bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte de gelijktijdige toediening van een vijfdaagse behandeling met azitromycine en cetirizine 20 mg in steady state geen farmacokinetische interactie en geen significante veranderingen in het QT-interval.

Didanosine (Dideoxyinosine)

De gelijktijdige toediening van azitromycine 1200 mg/dag en didanosine 400 mg/dag bij 6 HIV-positieve patiënten leek de steady state farmacokinetiek van didanosine niet te beïnvloeden vergeleken met placebo.

Digoxine en colchicine (P-gp- substraten)

er is gemeld dat concomiterende toediening van macrolideantibiotica zoals azitromycine met P-glycoproteïnesubstraten zoals digoxine en colchicine, resulteert in verhoogde

serumspiegels van het P-glycoproteïnesubstraat. Daarom moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van verhoogde serumconcentraties van het substraat indien azitromycine en P-gp substraten zoals digoxine gelijktijdig worden toegediend. Het is noodzakelijk om klinische controles uit te voeren tijdens de behandeling met azitromycine en mogelijk ook om de serumspiegel van digoxine te meten.

Moederkoren

Er is een theoretische mogelijke interactie tussen azitromycine en moederkorenderivaten (zie rubriek 4.4).

Zidovudine

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

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

Bromocriptine

Azitromycine interageert niet significant met het hepatisch cytochroom P450-enzymstelsel. Men denkt niet dat het onderhevig is aan de farmacokinetische geneesmiddelinteracties die waargenomen worden met erythromycine en andere macroliden. Ofschoon er met azitromycine geen inductie of inactivering bestaat van het hepatisch cytochroom P450 via het cytochroom-metaboolietcomplex, is het aanbevolen om azitromycine niet te gebruiken in combinatie met geneesmiddelen zoals bromocriptine, waarvan de interacties met erythromycine potentieel gevaarlijk zijn en niet bestudeerd werden met azitromycine.

Er zijn farmacokinetische studies uitgevoerd tussen azitromycine en de volgende geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een significant cytochroom P450 gemedieerd metabolisme ondergaan.

Atorvastatine

Gelijktijdige toediening van atorvastatine (10 mg per dag) en azitromycine (500 mg per dag) veranderde de plasmaconcentraties van atorvastatine niet (te oordelen naar een test met meting van de remming van het HMG-coA). In de postmarketingfase zijn echter gevallen gemeld van rhabdomyolyse bij patiënten die gelijktijdig azitromycine en statines kregen.

Carbamazepine

Tijdens een farmacokinetisch onderzoek naar interacties bij gezonde vrijwilligers werd geen enkel significant effect waargenomen op de plasmaspiegels van carbamazepine of van zijn actieve metabooliet bij gelijktijdige behandeling met Azithromycine Sandoz.

Cimetidine

In een farmacokinetische studie waarin de effecten van een enkele dosis van cimetidine toegediend 2 uur voor azitromycine werden onderzocht op de farmacokinetiek van azitromycine, werd geen verandering van de farmacokinetiek van azitromycine gezien.

Coumarine-achtige orale anticoagulantia

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

Cyclosporine

In een farmacokinetische studie met gezonde vrijwilligers die gedurende 3 dagen een orale dosis van 500 mg/dag azitromycine kregen en vervolgens een enkelvoudige orale dosis van 10 mg/kg cyclosporine, waren de resulterende cyclosporine C_{max} en AUC₀₋₅ significant verhoogd. Bijgevolg is voorzichtigheid geboden vooraleer gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen wordt overwogen. Indien gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen noodzakelijk is, moeten de cyclosporinespiegels gecontroleerd worden en de dosis dienovereenkomstig aangepast.

Efavirenz

De gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 600 mg azitromycine en 400 mg efavirenz dagelijks gedurende 7 dagen leidde niet tot klinisch significante farmacokinetische interacties.

Fluconazol

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

Indinavir

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

Methylprednisolon

In een farmacokinetische interactiestudie bij gezonde vrijwilligers had azitromycine geen significant effect op de farmacokinetiek van methylprednisolon.

Midazolam

Bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte gelijktijdige toediening van azitromycine 500 mg/dag gedurende 3 dagen geen klinisch significante veranderingen van de farmacokinetiek en de farmacodynamiek van een enkele dosis midazolam van 15 mg.

Nelfinavir

Gelijktijdige toediening van azitromycine (1200 mg) en nelfinavir in evenwichtstoestand (750 mg driemaal per dag) resulteerde in hogere concentraties van azitromycine. Er werden geen klinisch significante bijwerkingen waargenomen en een aanpassing van de dosering is niet vereist.

Fenytoïne

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

Rifabutine

De gelijktijdige toediening van azitromycine en rifabutine had geen invloed op de serumspiegels van deze substanties.

Neutropenie werd waargenomen bij personen die gelijktijdig met azitromycine en rifabutine behandeld werden. Ofschoon de neutropenie geassocieerd was met het gebruik van rifabutine, werd het oorzakelijk verband met de gelijktijdige toediening van azitromycine niet geregistreerd (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Sildenafil

Bij normale gezonde mannelijke vrijwilligers waren er geen aanwijzingen van een effect van azitromycine (500 mg per dag gedurende 3 dagen) op de AUC en de C_{max} van sildenafil of zijn belangrijkste circulerende metaboliet.

Terfenadine

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

Theofylline

Er is geen bewijs van een klinisch significante farmacokinetische interactie bij gelijktijdige toediening van azitromycine en theofylline aan gezonde vrijwilligers.

Triazolam

Bij 14 gezonde vrijwilligers had gelijktijdige toediening van azitromycine 500 mg op dag 1 en 250 mg op dag 2 met 0,125 mg triazolam op dag 2 geen significant effect op de farmacokinetische variabelen van triazolam in vergelijking met triazolam en de placebo.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Gelijktijdige toediening van trimethoprim/sulfamethoxazol DS (160 mg/800 mg) gedurende 7 dagen met azitromycine 1200 mg op dag 7 had geen significant effect op de piekconcentraties, de totale blootstelling of de urinaire excretie van trimethoprim of sulfamethoxazol. De serumconcentraties van azitromycine waren vergelijkbaar met die in andere studies.

Hydroxychloroquine

Azitromycine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen met de mogelijkheid om hartritmestoornissen te induceren, bijvoorbeeld hydroxychloroquine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van azitromycine bij zwangere vrouwen. Uit reproductietoxiciteitsonderzoek bij dieren is gebleken dat azitromycine de placenta passeert, maar er werden geen teratogene effecten waargenomen (zie rubriek 5.3). De veiligheid van azitromycine werd niet bevestigd wat het gebruik van de werkzame stof tijdens de zwangerschap betreft. Daarom mag azitromycine alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap als het voordeel opweegt tegen het risico.

Borstvoeding

Beperkte informatie uit de literatuur geeft aan dat azitromycine aanwezig is in de moedermelk bij de mens aan een geschatte mediane dagelijkse dosis van 0,1 tot 0,7 mg/kg/dag. Er werden geen ernstige bijwerkingen van azitromycine bij zuigelingen

geobserveerd. Er moet een beslissing worden genomen om zowel borstvoeding te stoppen ofwel de behandeling met azitromycine te stoppen/ niet op te starten rekening houdend met de voordelen van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

In vruchtbaarheidsonderzoek met ratten werden een lager aantal zwangerschappen waargenomen na toediening van azitromycine. De relevantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend. (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen geïdentificeerd op basis van ervaring tijdens klinische studies en farmacovigilantie zijn in de onderstaande tabel opgenomen per systeem/orgaanklasse en frequentie. Bijwerkingen geïdentificeerd op basis van ervaring na het op de markt brengen zijn cursief gedrukt. De frequentiegroepen zijn gedefinieerd volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); en Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen die waarschijnlijk of mogelijk te wijten zijn aan azitromycine, gebaseerd op ervaring tijdens klinisch onderzoek en post-marketingbewaking:

	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)	Frequentie niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Candidiase Vaginale infectie Pneumonie Schimmelinfectie Bacteriële infectie Faryngitis Gastro-enteritis Respiratoire aandoening Rinitis Orale candidiase		Pseudo-membraneuze colitis (zie rubriek 4.4)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Leukopenie Neutropenie Eosinofilie		Trombocytopenie Hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen			Angio-oedeem Overgevoeligheid		Anafylactische reactie (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Anorexie		
Psychische stoornissen			Nervositeit Insomnia	Agitatie	Agressie Angst Delirium Hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	Duizeligheid Somnolentie Dysgeusie Paresthesie		Syncope, convulsie Hypesthesie Psychomotorische hyperactiviteit Anosmie Ageusie Parosmie

Samenvatting van de productkenmerken

					Myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)
Oogaan-doeningen			Visusstoornis		
Evenwichts- orgaan- en ooraan- doeningen			Ooraandoening Vertigo		Gehoorstoomis waaronder doofheid en/of tinnitus
Hartaan-doeningen			Palpataties		Torsade de pointes (zie rubriek 4.4) Aritmie (zie rubriek 4.4) waaronder ventriculaire tachycardie Verlengd QT op elektrocardiogram (zie rubriek 4.4)
Bloedvataan- doeningen			Warmteopwelling		Hypotensie
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen			Dyspneu Epistaxis		
Maag-darmstelsel- aandoeningen	Diarree	Braken Buikpijn Nausea	Constipatie Flatulentie Dyspepsie Gastritis Dysfagie Opgezette buik Droge mond Eructatie Zweren in de mond Overmatige speekselsecretie		Pancreatitis Verkleuring van de tong
Lever- en galaandoeningen				Abnormale leverfunctie Cholestatische icterus	Leverfalen (dat in zeldzame gevallen tot een overlijden heeft geleid (zie rubriek 4.4) Fulminante hepatitis Levernecrose
Huid- en onderhuid- aandoeningen			Rash Pruritus Urticaria Dermatitis Droge huid Hyperhidrose	Lichtgevoelig- heidsreactie DRESS-syndroom (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) [§]	Stevens- johnsonsyndroom Toxische epidermale necrolyse Erythema multiforme
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel- aandoeningen			Artrose Myalgie Rugpijn Nekpijn		Artralgie
Nier- en urine-wegaan- doeningen			Dysurie Nierpijn		Acuut nierfalen Interstitiële nefritis
Voortplantings- stelsel- en borstaan- doeningen			Metrorragie Testikel-aan-doening		
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats- stoornissen			Oedeem Asthenie Malaise Vermoeidheid Oedeem van het gezicht Pijn op de borst Pyrexie Pijn Perifeer oedeem		
Onderzoeken		Daling aantal lymfocyten Stijging aantal	Stijging aspartaataminotrans- ferase		

Samenvatting van de productkenmerken

		eosinofielen Daling bicarbonaat in het bloed Stijging basofielen Stijging monocyten Stijging neutrofielen	Stijging alanineaminotransferase Stijging bilirubine in het bloed Stijging ureum in het bloed Stijging creatinine in het bloed Abnormaal kaliumgehalte in het bloed Stijging alkalinefosfatase in het bloed Stijging chloride Stijging glucose Stijging bloedplaatjes Daling hematocriet Stijging bicarbonaat Abnormaal natriumgehalte		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Verrichtingscomplicatie na procedure		

§ Bijwerkingsfrequentie voorgesteld als de geschatte bovenlimiet van het betrouwbaarheidsinterval van 95% en berekend met gebruik van de "regel van 3".

Bijwerkingen die waarschijnlijk of mogelijk te wijten zijn aan profylaxe en behandeling van Mycobacterium avium complex, gebaseerd op klinisch onderzoek en postmarketingbewaking. Die bijwerkingen verschillen qua aard of frequentie van de bijwerkingen die worden gerapporteerd met de galenische vorm met onmiddellijke of verlengde afgifte.

	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid Hoofdpijn Paresthesie Dysgeusie	Hypesthesie
Oogaandoeningen		Visusstoornis	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Doofheid	Gehoorstoornis Tinnitus
Hartaandoeningen			Palpitaties
Maag-darmstelselaandoeningen	Diarree Buikpijn Nausea Flatulentie Ongemak in de buik Losse stoelgang		
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash Pruritus	Stevens-johnsonsyndroom Fotosensibiliteitsreactie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid	Asthenie Malaise

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : systemische antibacteriële middelen, macroliden, ATC-code : J01FA10

Werkingsmechanisme:

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

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 beletten.

Cardiale elektrofysiologie

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

Verhouding farmacokinetiek/farmacodynamiek

De serumconcentraties die bereikt worden na orale toediening van azitromycine blijken niet voldoende te zijn om de doeltreffendheid te verklaren. De doeltreffendheid blijkt verband te houden met de aanhoudend hoge concentraties van azitromycine in de weefsels en de witte bloedcellen.

Door hun normale chemotactische reactie op een infectie medieerden de fagocyten de vrijzetting en het behoud van hoge concentraties azitromycine op de plaats van de infectie. Experimenten *in vitro* wezen op het transport en de afgifte van bioactief azitromycine door de humane neutrofielen. Het mechanisme van afgifte door de fagocyten werd ook aangetoond in diverse muriene infectiemodellen die de humane infecties simuleren. In alle voorbeelden waren de azitromycineconcentraties significant hoger op de plaats van de infectie dan in de niet-geïnfecteerde weefsels van de controlepersonen en waren de verhoogde geneesmiddelconcentraties gecorreleerd met grotere aantallen fagocyten op de plaats van

de infectie. De hoge concentratie van azitromycine was gecorreleerd met een grote doeltreffendheid, vergeleken met de andere geneesmiddelen. De waargenomen doeltreffendheid is te verklaren door de afgifte van azitromycine door de fagocyten gedurende het proces van fagocytose en degranulatie in de infectiehaarden. Voor de intracellulaire pathogenen is de concentratie van het geneesmiddel in de geïnfekteerde macrofagen belangrijk. De geïnfekteerde macrofagen absorberen een grotere hoeveelheid van het geneesmiddel dan de niet-geïnfekteerde cellen. In hun natuurlijke strijd tegen de infectie absorberen en transporteren de fagocyten azitromycine en geven ze het vrij op de plaats van de infectie. De andere macroliden en de β -lactaminen vertoonden geen significant hoge en lang aanhoudende concentraties op de infectieplaats.

Resistentiemechanisme

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

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

Kritieke concentraties (breakpoints)

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

Staphylococcus aureus : S \leq 1,0 mg/l en R $>$ 2 mg/l

Streptococcus sp inclusief *S. pneumoniae* : S \leq 0,25 mg/l en R $>$ 0,5 mg/l

Haemophilus spb : S \leq 0,125 mg/l en R $>$ 4,0 mg/l

β -hemolytic streptococci : S \leq 0,25 mg/l en R $>$ 0,5 mg/l

Moraxella catarrhalis : S \leq 0,25 mg/l en R $>$ 0,5 mg/l

Neisseria gonorrhoeae : S \leq 0,25 mg/l en R $>$ 0,5 mg/l

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

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

Pathogene kiemen
Vaak gevoelige stammen (<10% verworven resistentie in alle landen van de Europese Unie)
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Chlamydia pneumoniae</i> *
<i>Chlamydia trachomatis</i> *

<i>Legionella pneumophila</i> *
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
MAC*
Stammen waarvoor een verworven resistentie een probleem kan zijn (≥ 10% in minstens één land van de Europese Unie)
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Intrinsiek resistente micro-organismen
Enterokokken
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Pseudomonas</i> spp.
Anaërobe Gram-negatieve bacillen
Gram-negatieve darmbacteriën

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

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

Pediatrische patiënten

Na beoordeling van de studies die werden uitgevoerd bij kinderen, wordt het gebruik van azitromycine niet aanbevolen voor de behandeling van malaria, noch als monotherapie noch in combinatie met geneesmiddelen op basis van chlorochine of artemisinine, aangezien de non-inferioriteit ten opzichte van antimalariamiddelen die werden aanbevolen voor de behandeling van ongecompliceerde malaria, niet werd vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij de mens wordt oraal toegediend azitromycine snel geabsorbeerd. Zijn biologische beschikbaarheid is ongeveer 37 %. Er is geen belangrijke daling van de biodisponibiliteit vastgesteld bij inname van de tabletten of het poeder voor orale suspensie met een vetrijke maaltijd. Ondanks het feit dat dergelijke maaltijden niet voorkomen bij jonge kinderen dient men daarmee toch rekening te houden in het toedieningsschema (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening). De tijd die nodig is voor het bereiken van de plasma pieken bedraagt 2 tot 3 uur.

Distributie

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

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

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

Dosering:	Concentratie (µg/ml) per uur:				
	1	2	6	12	24
250 mg (capsules)	0,05	0,13	0,05	0,01	0,01

Samenvatting van de productkenmerken

2 x 250 mg (capsules)	0,192	0,399	0,185	0,076	0,047
2 x 250 mg (tabletten)	0,188	0,397	0,191	0,080	0,049

Uit de farmacokinetische onderzoeken bij de mens blijkt dat de concentraties van azitromycine in de weefsels (longen, tonsillen, prostaat) duidelijk hoger liggen dan de plasmaspiegels (10 tot 50 maal de waargenomen plasmaspiegel), hetgeen wijst op een belangrijke binding van het geneesmiddel aan de weefsels. De in de sinussecreties en het sputum teruggevonden concentraties varieerden sterk. De in de doelwitweefsels (longen, tonsillen, prostaat) bereikte concentraties na toediening van één enkele dosis van 500 mg overschrijden de MIC90 voor de eventueel aanwezige kiemen. De binding van azitromycine aan de serumeiwitten bedraagt ongeveer 20%.

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

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

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

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

Biotransformatie en eliminatie

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

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

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

De structuurverandering door het invoeren van een stikstofatoom in de lactonring van erythromycine A heeft ook geleid tot een wijziging van de interactie met het systeem van het cytochroom P-450, ten opzichte van wat gebeurt met erythromycine; daardoor is de

wisselwerking verminderd met producten waarvan bekend is dat ze interageren met erythromycine (bv. theofylline, carbamazepine, warfarine en prednisolone).

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

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie

Na toediening van een unieke orale dosis azitromycine 1 g aan patiënten met glomerulaire filtratiesnelheid 10-80 ml/min werden de farmacokinetische parameters niet beïnvloed. Er werden statistisch significante verschillen waargenomen van de AUC₀₋₁₂₀ (8,8 µgh/ml tegenover 11,7 µgh/ml), van de C_{max} (1,0 µg/ml tegenover 1,6 µg/ml) en van de renale klaring (2,3 ml/min/kg tegenover 0,2 ml/min/kg) tussen de groep met een glomerulaire filtratiesnelheid < 10 ml/min en de groep met een normale nierfunctie.

Pediatrische populatie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER(S) 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 VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2023