

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azithromycine EG 200 mg/5 ml poeder voor orale suspensie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 5 ml bereide suspensie bevat 209,6 mg azithromycinedihydraat, overeenkomend met 200 mg azithromycine.

Elke 1 ml bereide suspensie bevat 41,92 mg azithromycinedihydraat, overeenkomend met 40 mg azithromycine.

#### Hulpstoffen met bekend effect

Elke 1 ml bereide suspensie bevat 742,4 mg sucrose en 6,0 mg aspartaam (E951), 0,000085 mg sulfieten, 0,00041 mg benzylalcohol en 0,00041 mg ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie.

Wit of gebroken wit kristallijn poeder.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Azithromycine EG poeder voor orale suspensie wordt voorgeschreven voor de behandeling van de volgende infecties, wanneer ze veroorzaakt worden door voor azithromycine gevoelige micro-organismen (zie rubriek 4.4 en 5.1):

- Acute bacteriële sinusitis (adequaat gediagnosticeerd).
- Acute bacteriële otitis media (adequaat gediagnosticeerd).
- Faryngitis, tonsillitis.
- Acute exacerbatie van chronische bronchitis (adequaat gediagnosticeerd).
- Licht tot matig ernstige pneumonie verkregen buiten het ziekenhuis.
- Infecties van de huid en weke delen.
- Ongecompliceerde *Chlamydia trachomatis* urethritis en cervicitis.

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Volwassenen*

Bij ongecompliceerde *Chlamydia trachomatis* urethritis en cervicitis is de dosis 1.000 mg in één enkele orale gift.

Voor alle andere indicaties is de dosis 1.500 mg, toe te dienen als 500 mg per dag gedurende drie aaneengesloten dagen. Als alternatief kan dezelfde totale dosis (1.500 mg) ook over een periode van 5 dagen worden gegeven met 500 mg op de eerste dag en dan 250 mg op dag 2 tot en met 5.

Voor de behandeling van deze patiënten zijn tevens andere farmaceutische vormen beschikbaar.

#### Ouderen

Voor ouderen kan dezelfde dosis als voor volwassenen worden toegepast. Omdat bij ouderen pro-arritmische aandoeningen kunnen voorkomen is bijzondere voorzichtigheid geboden vanwege het risico op de ontwikkeling van hartaritmieën en torsades de pointes (zie rubriek 4.4).

#### Nierinsufficiëntie

Een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot matige nierbeschadiging (GFR 10-80 ml/min) (zie rubriek 4.4).

#### Leverinsufficiëntie

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot matige beschadiging van de leverfunctie (zie rubriek 4.4).

#### Pediatische patiënten

De totale dosering bij kinderen van 1 jaar en ouder bedraagt 30 mg/kg toegediend als 10 mg/kg eenmaal daags gedurende drie dagen, of over een periode van vijf dagen te beginnen met een enkele dosis van 10 mg/kg op de eerste dag, gevolgd door doses van 5 mg/kg per dag gedurende de opeenvolgende 4 dagen, volgens de onderstaande tabellen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik bij kinderen jonger dan 1 jaar.

Gewicht (kg)	3-daagse therapie	5-daagse therapie		Inhoud van de fles
	Dag 1-3 10 mg/kg/dag	Dag 1 10 mg/kg/dag	Dag 2-5 5 mg/kg/dag	
10 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml
12 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	15 ml
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17 – 25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml
26 – 35 kg	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	22,5 ml
36 – 45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	22,5 ml + 15 ml

De dosering bij de behandeling van faryngitis veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes* vormt een uitzondering: bij de behandeling van faryngitis veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes* is azithromycine effectief gebleken wanneer het wordt toegediend aan kinderen in een eenmalige dosis van 10 mg/kg of 20 mg/kg gedurende 3 dagen, met een maximale dagelijkse dosis van 500 mg. Met deze twee doseringen werd een vergelijkbaar klinisch effect waargenomen, zelfs als de eradicatie van de bacteriën significanter was bij een dagelijkse dosering van 20 mg/kg.

Penicilline is echter het middel van eerste keuze in de behandeling van faryngitis veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes* en de preventie van de daaropvolgende reumatische koorts.

#### Wijze van toediening

Voor gebruik dient het poeder te worden opgelost met water totdat een wit tot gebroken wit gekleurde homogene suspensie is verkregen (zie rubriek 6.6). Na reconstitutie kan het middel worden toegediend met behulp van een PE/PP-doseerspuit voor oraal gebruik.

Na inname van de suspensie kan een bittere nasmaak voorkomen worden door direct na het doorslikken vruchtensap te drinken. Azithromycine EG poeder voor orale suspensie dient in een enkele dagelijkse dosis te worden gegeven. De suspensie mag samen met voedsel worden ingenomen.

### 4.3 Contra-indicaties

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

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Net als bij erytromycine en andere macroliden zijn er zeldzame ernstige reacties gemeld, waaronder angioneurotisch oedeem en anafylaxie (zelden fataal), dermatologische reacties waaronder acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS). Bij gebruik van azithromycine hebben een aantal van deze reacties geleid tot terugkerende symptomen en vereisten een langere observatie- en behandelingsperiode.

Als er een allergische reactie optreedt, dient het gebruik van het geneesmiddel te worden gestaakt en moet een passende behandeling worden ingesteld. Artsen dienen zich er bewust van te zijn dat de allergische symptomen opnieuw kunnen optreden wanneer de symptomatische behandeling wordt stopgezet.

Aangezien de lever de belangrijkste eliminatieweg is voor azithromycine, dient het gebruik van azithromycine met voorzichtigheid te gebeuren bij patiënten met een significante leverziekte. Gevallen van snel optredende hepatitis die mogelijk tot levensbedreigend leverfalen leidt, werden gerapporteerd met azithromycine (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten hadden mogelijk een vooraf bestaande leverziekte of hadden misschien andere hepatotoxische geneesmiddelen ingenomen.

In geval van tekenen en symptomen van leverdisfunctie zoals zich snel ontwikkelende asthenie geassocieerd met geelzucht, donkere urine, bloedingsneiging of hepatische encefalopathie, dienen onmiddellijk leverfunctietests/-onderzoeken te worden uitgevoerd. De toediening van azithromycine dient te worden gestopt als een leverfunctiestoornis is opgetreden.

Bij patiënten die ergotderivaten krijgen, werd het optreden van ergotisme versneld door gelijktijdige toediening van enkele macrolide antibiotica. Er zijn geen gegevens betreffende de mogelijke interactie tussen ergot en azithromycine. Gezien de theoretische mogelijkheid van ergotisme mogen azithromycine en ergotderivaten echter niet samen worden toegediend.

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

Diarree veroorzaakt door *Clostridium difficile* (CDAD) werd gerapporteerd met het gebruik van bijna alle antibiotica, waaronder azithromycine, en kan variëren in ernst van lichte diarree tot fatale colitis. De behandeling met antibiotica verandert de normale flora van het colon, wat leidt tot een overmatige groei van *C. difficile*.

*C. difficile* maakt toxines A en B aan die bijdragen tot de ontwikkeling van CDAD. Stammen van *C. difficile* die hypertoxine produceren, verhogen de morbiditeit en mortaliteit, aangezien deze infecties immuun kunnen zijn voor antibacteriële therapie en een colectomie kunnen vereisen. Bij alle patiënten die diarree krijgen na gebruik van antibiotica dient rekening gehouden te worden met CDAD. Een nauwgezette medische voorgeschiedenis is noodzakelijk aangezien, volgens de rapporteringen, CDAD meer dan twee maanden na de toediening van antibiotica optreedt.

Pseudomembraneuze colitis is gemeld bij gebruik van macrolide antibiotica. Deze diagnose dient ook overwogen te worden bij patiënten die diarree krijgen na aanvang van de behandeling met azithromycine.

Er is geen ervaring betreffende de veiligheid en de effectiviteit van langdurige toepassing van azithromycine bij bovengenoemde indicaties. In het geval van snel recidiverende infecties dient, net zoals in het geval van andere antibiotica, behandeling met een ander antibacterieel middel overwogen te worden.

Gebruik bij nierinsufficiëntie: Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (GFR 10-80 ml/min) is geen dosisaanpassing nodig. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 10 ml/min). Een verhoging met 33 % van de systemische blootstelling aan azithromycine werd waargenomen (zie rubriek 5.2).

Verlenging van de cardiale repolarisatie en het QT-interval, met daaruit voortvloeiend een risico op de ontwikkeling van hartaritmieën en torsades de pointes, werden waargenomen bij behandelingen met andere macroliden waaronder azithromycine (zie rubriek 4.8). Omwille van een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (inclusief torsades de pointes) die tot hartstilstand kunnen leiden, dient azithromycine met voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met bestaande proaritmische aandoeningen (in het bijzonder vrouwen en oudere patiënten) zoals patiënten:

- met een aangeboren of aangetoonde QT-verlenging.
- die al behandeld worden met andere actieve 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
- met een verstoring van de elektrolytenbalans, in het bijzonder in gevallen van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie.
- met klinisch relevante bradycardie, cardiale aritmie of ernstige cardiale insufficiëntie.

Verergeringen van de symptomen van myasthenia gravis en een nieuwe opflakking van het myastheniasyndroom werden gerapporteerd bij patiënten die een behandeling met azithromycine kregen (zie rubriek 4.8).

De veiligheid en doeltreffendheid voor de preventie of behandeling van MAC (Mycobacterium Avium Complex) bij kinderen werden niet aangetoond.

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

Azithromycine EG poeder voor orale suspensie is niet geschikt voor de behandeling van ernstige infecties waarbij snel een hoge concentratie van het antibioticum in het bloed nodig is.

Azithromycine is niet de eerste keuze voor de empirische behandeling van infecties in gebieden waar de prevalentie van resistente isolaten 10% of meer is (zie rubriek 5.1).

In gebieden met een hoge incidentie van erytromycine A-resistentie is het vooral belangrijk om de ontwikkeling van het patroon van gevoeligheid voor azithromycine en andere antibiotica in overweging te nemen.

Zoals bij andere macroliden werd in sommige Europese landen hoge resistentie van *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) voor azithromycine gemeld (zie rubriek 5.1). Hiermee dient rekening gehouden te worden bij de behandeling van infecties veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae*.

#### Faryngitis/tonsillitis

Azithromycine is niet het middel van eerste keus voor de behandeling van faryngitis en tonsillitis veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes*. Hiervoor en voor de profylaxe van acute reumatische koorts is behandeling met penicilline de eerste keuze.

#### Pneumonie

Als gevolg van de opkomende resistentie van *Streptococcus pneumoniae* tegenover macroliden is azithromycine niet het geneesmiddel van eerste keuze bij buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie. Bij in het ziekenhuis opgelopen pneumonie dient azythromycine enkel te worden gebruikt in combinatie met andere aangewezen antibiotica.

#### Infecties van de huid en de weke delen

Het belangrijkste veroorzakende agens van infecties van de weke delen, *Staphylococcus aureus*, is vaak resistent tegen azithromycine. Daarom wordt een gevoeligheidstest beschouwd als een eerste vereiste voor de behandeling van infecties van de weke delen met azithromycine.

### Sinusitis

Azithromycine is vaak niet het middel van eerste keus voor de behandeling van sinusitis.

### Acute otitis media

Azithromycine is vaak niet het middel van eerste keus voor de behandeling van acute otitis media.

### Geïnfecteerde brandwonden

Azithromycine is niet geïndiceerd voor de behandeling van geïnfecteerde brandwonden.

### Seksueel overdraagbare aandoeningen

In geval van seksueel overdraagbare aandoeningen dient een bijkomende infectie door *T. palladium* te worden uitgesloten.

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

### Hulpstoffen

Azithromycine EG 200 mg/5 ml poeder voor orale suspensie bevat 742,4 mg sucrose per 1 ml suspensie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met diabetes mellitus.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Azithromycine EG 200 mg/5 ml poeder voor orale suspensie bevat 6,0 mg aspartaam (E951) per 1 ml suspensie. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylketonurie (PKU), een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten. Er zijn geen non-klinische of klinische gegevens beschikbaar ter beoordeling van het gebruik van aspartaam bij zuigelingen jonger dan 12 weken.

Azithromycine EG 200 mg/5 ml poeder voor orale suspensie bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml suspensie, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Sulfieten kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasme) veroorzaken.

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemde “gaspings” syndroom) bij jongere kinderen.

Advies voor zwangere patiënten, patiënten die borstvoeding geven of patiënten met lever- en nierziekten: Benzylalcohol kan zich in het lichaam ophopen en metabole acidose veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat 0,0004 mg alcohol (ethanol) per 1 ml suspensie. De hoeveelheid in 1 ml van dit geneesmiddel is gelijk aan minder dan 0,00001 ml bier of 0,000004 ml wijn. Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

Dit geneesmiddel bevat 0,0004 mg benzylalcohol per 1 ml suspensie.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Antacida

In een farmacokinetisch onderzoek naar het effect van gelijktijdige toediening van antacida en azithromycine werd geen effect op de totale biologische beschikbaarheid gezien, hoewel de piekserumspiegels met ongeveer 25% waren verminderd. Bij patiënten die zowel azithromycine als antacida krijgen, mogen de geneesmiddelen niet gelijktijdig ingenomen worden. Azithromycine dient minstens 1 uur voor of 2 uur na antacida ingenomen te worden.

### Cetirizine

Bij gezonde vrijwilligers resulteerde de gelijktijdige toediening van een 5 daagse behandeling met azithromycine en 20 mg cetirizine bij steady-state in een farmacokinetische interactie en geen significante wijzigingen van het QT-interval.

### Didanosine (Dideoxyinosine)

De gelijktijdige toediening van 1200 mg azithromycine per dag en 400 mg didanosine per dag bij 6 hiv-positieve personen leek de farmacokinetiek van didanosine bij steady-state niet te beïnvloeden in vergelijking met placebo.

### Digoxine en colchicine

Er is gemeld dat gelijktijdige toediening van macrolide-antibiotica, waaronder azitromycine, met P-glycoproteïnesubstraten zoals digoxine en colchicine, leidt tot verhoogde serumspiegels van het P-glycoproteïnesubstraat. Daarom dient bij gelijktijdige toediening van azitromycine en P-glycoproteïnesubstraten zoals digoxine, rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van verhoogde serumconcentraties van digoxine. Tijdens de behandeling met azitromycine en na stopzetting ervan zijn klinische opvolging, en mogelijk opvolging van de serumdigoxinespiegels, nodig.

### Zidovudine

Eenmalige doses van 1000 mg azithromycine en meervoudige doses van 600 mg of 1200 mg azithromycine hadden geen effect op de plasmafarmacokinetiek of de renale excretie van zidovudine of zijn glucuronidemetafoliet. Echter, door toediening van azithromycine nam de concentratie van gefosforyleerd zidovudine, de klinisch actieve metafoliet, in de perifere mononucleaire bloedcellen toe. De klinische significantie van deze bevinding is nog onduidelijk, maar kan mogelijk een voordeel zijn voor patiënten.

Azithromycine gaat geen significante wisselwerking aan met het hepatische cytochroom P450-systeem. Men denkt niet dat het de farmacokinetische geneesmiddeleninteracties ondergaat zoals waargenomen met erytromycine en andere macroliden. Hepatische cytochroom P450-inductie of inactivatie via het cytochroommetafolietcomplex treedt niet op met azithromycine.

### Ergotaminederivaten

Bij patiënten die met ergotaminederivaten behandeld worden, kan ergotisme geïnduceerd worden door gelijktijdige toediening van sommige macrolide antibiotica. Er zijn geen gegevens bekend over een mogelijke interactie tussen ergotaminederivaten en azithromycine. Omdat de theoretische mogelijkheid van ergotisme bestaat, mogen azithromycine en ergotaminederivaten niet worden gecombineerd.

Tussen azithromycine en de volgende geneesmiddelen waarvoor bekend is dat ze een significant door cytochroom P450 gemedieerd metafolisme ondergaan, werden farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd.

### Atorvastatine

Gelijktijdige toediening van atorvastatine (10 mg per dag) en azithromycine (500 mg per dag) wijzigde de plasmaconcentraties van atorvastatine niet (op basis van een HMG CoA-reductase inhibitieanalyse). Na het in de handel brengen zijn echter gevallen van rhabdomyolyse gemeld bij patiënten die azithromycine met statines toegediend kregen.

### Carbamazepine

In een farmacokinetisch interactieonderzoek bij gezonde vrijwilligers werd geen significant effect gezien op de farmacokinetiek van carbamazepine of de actieve metafoliet van carbamazepine.

### Cimetidine

In een farmacokinetisch onderzoek dat de effecten onderzocht van een enkelvoudige dosis cimetidine, toegediend 2 uur voor azithromycine, op de farmacokinetiek van azithromycine, werd geen wijziging van de farmacokinetiek van azithromycine waargenomen.

### Orale anticoagulantia van het cumarinetype

In farmacokinetisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers veranderde azithromycine het antistollingseffect van één dosis van 15 mg warfarine niet. Er zijn meldingen van versterkte antistolling bij gelijktijdige toediening van azithromycine met orale anticoagulantia van het cumarinetype. Hoewel een causaal verband niet is vastgesteld, dient aandacht besteed te worden aan de frequentie van het meten van de protrombinetijd.

### Ciclosporine

In een farmacokinetische studie met gezonde vrijwilligers die 500 mg azithromycine per dag oraal kregen toegediend gedurende 3 dagen en daarna een enkelvoudige orale dosis ciclosporine van 10 mg/kg kregen, waren de daaruit volgende  $C_{max}$  en  $AUC_{0-5}$  van ciclosporine significant verhoogd. Bijgevolg is voorzichtigheid geboden vooraleer gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen in overweging te nemen. Indien gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen nodig is, dienen de ciclosporineconcentraties gecontroleerd te worden en dient de dosis dienovereenkomstig te worden aangepast.

### Efavirenz

De gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 600 mg azithromycine en 400 mg efavirenz per dag gedurende 7 dagen resulteerde niet in klinisch significante farmacokinetische interacties.

### Fluconazol

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 1200 mg azithromycine leidde niet tot wijzigingen van de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis fluconazol van 800 mg. De totale blootstelling en halfwaardetijd van azithromycine waren onveranderd bij gelijktijdige toediening van fluconazol. Er werd echter een klinisch niet-significante verlaging van de  $C_{max}$  (18%) van azithromycine waargenomen.

### Indinavir

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 1200 mg azithromycine had geen statistisch significant effect op de farmacokinetiek van indinavir bij toediening van 800 mg driemaal per dag gedurende 5 dagen.

### Methylprednisolon

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

### Midazolam

Bij gezonde vrijwilligers leidde de gelijktijdige toediening van 500 mg azithromycine per dag gedurende 3 dagen niet tot klinisch significante wijzigingen van de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van een enkelvoudige dosis van 15 mg midazolam.

### Nelfinavir

Gelijktijdige toediening van 1200 mg azithromycine en steady-state nelfinavir (750 mg driemaal per dag) resulteerde in een gemiddelde vermindering van 16% van nelfinavir AUC, een toename van azithromycine AUC en  $C_{max}$  met respectievelijk 113% tot 136%. Er is geen aanpassing van de dosis nodig, maar patiënten dienen gecontroleerd te worden op het optreden van bekende bijwerkingen van azithromycine.

### Rifabutine

Gelijktijdige toediening van azithromycine en rifabutine had geen effect op de serumconcentratie van beide geneesmiddelen. Neutropenie was gezien bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met azithromycine en rifabutine kregen. Ondanks het feit dat neutropenie in verband gebracht is met het gebruik van rifabutine, kon een causaal verband met de combinatie met Azithromycine EG niet worden vastgesteld. (zie rubriek 4.8).

### Sildenafil

Bij normale gezonde mannelijke vrijwilligers werd geen effect van azithromycine (500 mg dagelijks gedurende 3 dagen) op de AUC en  $C_{max}$  van sildenafil of zijn belangrijkste circulerende metaboliet aangetoond.

### Terfenadine

Farmacokinetische studies hebben geen interactie aangetoond tussen azithromycine en terfenadine. Zeldzame gevallen werden gerapporteerd waarbij de mogelijkheid van een dergelijke interactie niet helemaal kon worden uitgesloten. Er was echter geen specifiek bewijs dat zo'n interactie was opgetreden.

### Theofylline

Uit farmacokinetisch onderzoek is geen interactie tussen azithromycine en theofylline gebleken bij gelijktijdige toediening aan gezonde vrijwilligers. Omdat interacties van andere macroliden met theofylline zijn gemeld, dient men alert te zijn op tekenen die duiden op een verhoging van de theofyllinespiegels.

### Triazolam

Bij 14 gezonde vrijwilligers had gelijktijdige toediening van 500 mg azithromycine op Dag 1 en 250 mg op Dag 2 met 0,125 mg triazolam op Dag 2 geen significant effect op één van de farmacokinetische variabelen voor triazolam vergeleken met triazolam en placebo.

### Trimethoprim/sulfamethoxazol

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

### Cisapride

Cisapride wordt gemetaboliseerd in de lever door het enzym CYP 3A4. Omdat macroliden dit enzym remmen, kan gelijktijdig toediening van cisapride de verlenging van het QT-interval, ventriculaire aritmieën en torsades de pointes vergroten.

### Astemizol, alfentanil

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

### Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Azithromycine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en mogelijk hartritmestoornissen kunnen veroorzaken, b.v. hydroxychloroquine.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van azithromycine bij zwangere vrouwen. Onderzoek naar reproductietoxiciteit bij dieren heeft aangetoond dat azithromycine de placenta passeert, maar er werden geen teratogene effecten waargenomen (zie rubriek 5.3). De veiligheid van azithromycine voor gebruik tijdens de zwangerschap is niet aangetoond. Daarom mag azithromycine tijdens de zwangerschap alleen gebruikt worden indien het voordeel opweegt tegen het risico.

### Borstvoeding

Azithromycine wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar er zijn geen adequate en goed gecontroleerde klinische studies uitgevoerd bij borstvoedende vrouwen naar de farmacokinetiek van



azithromycine met betrekking tot de uitscheiding ervan in de humane moedermelk. Azithromycine mag niet gebruikt worden voor de behandeling van een vrouw die borstvoeding geeft, tenzij de arts meent dat de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's voor het kind.

#### Vruchtbaarheid

In fertiliteitsonderzoek bij ratten werd een lager aantal zwangerschappen waargenomen na toediening van azithromycine. De relevantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van azithromycine op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het verrichten van deze functies dient rekening gehouden te worden met het optreden van de bijwerkingen duizeligheid en convulsies.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Onderstaande tabel vermeldt de bijwerkingen die geïdentificeerd werden tijdens klinisch onderzoek en postmarketingtoezicht per systeemorgaanklasse en frequentie. De bijwerkingen geïdentificeerd tijdens de postmarketingervaring zijn opgenomen in schuin lettertype. De groepering per frequentie is gedefinieerd overeenkomstig de volgende conventie: 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 ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroepering worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk verband houden met azithromycine op basis van de ervaring in klinisch onderzoek en postmarketingtoezicht:**

<b>Systeem/ orgaanklassen</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>			Candidiasis, orale candidiasis, vaginale infectie, pneumonie, schimmelinfectie, bacteriële infectie, faryngitis, gastro-enteritis			<i>Pseudo-membraneuze colitis (zie rubriek 4.4)</i>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			Leukopenie, neutropenie, eosinofilie			<i>Trombocytopenie, hemolytische anemie</i>
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			Angio-oedeem, overgevoeligheden			<i>Anafylactische reactie (zie rubriek 4.4)</i>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Anorexia				
<b>Psychische stoornissen</b>			Nervositeit	Agitatie		<i>Agressie, angst, delirium, hallucinaties</i>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, dysgeusie	Hypoesthesie, slaperigheid, slapeloosheid			<i>Syncope, convulsies, psychomotorische hyperactiviteit, anosmie, ageusie, parosmie, myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)</i>
<b>Oogaandoeningen</b>		Zicht-stoornissen				
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>		Doofheid	Verminderd gehoor, tinnitus, vertigo, gehoor-			
<b>Hartaandoeningen</b>			Hartkloppingen			<i>Torsades de pointes (zie rubriek 4.4), aritmie (zie rubriek 4.4) waaronder ventriculaire tachycardie, electrocardiogram verlengd QT (zie rubriek 4.4)</i>

Systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<b>Bloedvat- aandoeningen</b>			Opvliegers			<i>Hypotensie</i>
<b>Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</b>			Dyspnoe, epistaxis			
<b>Maagdarmstelsel- aandoeningen</b>	Diarree, buikpijn, misselijkheid, flatulentie	Braken, dyspepsie	Gastritis, constipatie, dysfagie, opgezette buik, droge mond, oprispingen, mondzweren, hypersalivatie			<i>Pancreatitis, verkleuring van de tong</i>
<b>Lever- en gal- aandoeningen</b>			Hepatitis	Abnormale leverfunctie, cholestatische geelzucht		<i>Leverfalen (zie rubriek 4.4)**, fulminante hepatitis, hepatische necrose</i>
<b>Huid- en onderhuid- aandoeningen</b>		Rash, pruritus	Syndroom van stevens- johnson, fotosensitivite it, urticaria, dermatitis, droge huid, hyperhidrose	Acute gegeneraliseer de exanthemateuz e pustulose (AGEP)	DRESS	<i>Toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme</i>
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen</b>		Artralgie	Osteoarthritis, myalgie, rugpijn, nekpijn			
<b>Nier- en urineweg- aandoeningen</b>			Dysurie, nierpijn			<i>Acuut nierfalen, interstitiële nefritis</i>
<b>Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen</b>			Metroragie, teelbalaandoen ingen			

<b>Systeem/ orgaanklassen</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Pijn op de plaats van injectie*, ontsteking op de plaats van injectie*, vermoeidheid	Pijn op de borst, oedeem, malaise, asthenie, gezichtsoedeem, pyrexie, pijn, perifeer oedeem			
<b>Onderzoeken</b>		Vermindering van het aantal lymfocyten, verhoogd aantal eosinofielen, verlaging van het bicarbonaatgehalte in het bloed, verhoogd aantal basofielen, verhoogd aantal monocyten, verhoogd aantal neutrofielen	Stijging van aspartaataminotransferase, van alanineaminotransferase, van bilirubine, ureum en creatinine in het bloed, abnormaal kaliumgehalte in het bloed, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogd chloridegehalte, verhoogde glucose, verhoogde bloedplaatjes, verlaagde hematocrietwaarden, verhoogde bicarbonaatwaarden, abnormale natriumwaarde			
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>			Complicatie na de verrichting			

\* enkel voor poeder voor oplossing voor infusie

\*\* wat zelden tot de dood leidde

**Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk verband houden met de preventie en behandeling van Mycobacterium Avium Complex op basis van ervaringen uit klinische studies en post-marketing surveillance. Deze bijwerkingen verschillen in aard of frequentie van deze die zijn gemeld voor formuleringen met onmiddellijke of verlengde afgifte:**

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Anorexia	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, dysgeusie	Hypo-esthesie
<b>Oogaandoeningen</b>		Zichtstoornissen	
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>		Doofheid	Verminderd gehoor, tinnitus
<b>Hartaandoeningen</b>			Hartkloppingen
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Diarree, buikpijn, misselijkheid, flatulentie, buikklachten, dunne ontlasting		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			Hepatitis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Rash, pruritus	Syndroom van stevens-johnson, fotosensibiliteitsreactie
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</b>		Artralgie	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		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:

#### **België:**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be).

#### **Luxemburg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la direction de la Santé : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

De symptomen die optraden bij hogere dan de aanbevolen doseringen waren gelijk aan bekende bijwerkingen bij normale dosering. Kenmerkende symptomen van overdosering met macrolide antibiotica zijn: reversibel gehoorverlies, ernstige misselijkheid, braken en diarree.

### Behandeling

In geval van een overdosering zijn maagspoeling en algemene ondersteunende maatregelen aangewezen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

### Algemene eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

Azithromycine is een azalide, een subklasse van de macrolide antibiotica. Door te binden aan de 50S-ribosomale subunit voorkomt azithromycine de translocatie van peptideketens van de ene zijde van het ribosoom naar de andere. Als gevolg daarvan wordt RNA-afhankelijke proteïnesynthese in gevoelige organismen voorkomen.

#### PK/PD-verhouding

Voor azithromycine is AUC/MIC de belangrijkste PK/PD-parameter die het best correleert met de doeltreffendheid van azithromycine.

#### Resistentiemechanisme

Resistentie tegen azithromycine kan zowel inherent als verworven zijn. Er zijn drie belangrijke mechanismen van resistentie in bacteriën: verandering van de doelregio, verandering van de overdracht van het antibioticum en verandering van het antibioticum zelf.

Er bestaat onder *Streptococcus pneumoniae*, bètahemolytische streptococcus van groep A, *Enterococcus faecalis* en *Staphylococcus aureus*, inclusief meticilline resistente *S. aureus* (MRSA), complete kruisresistentie tegen erytromycine, azithromycine, andere macroliden en lincosamiden.

### Breekpunten

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Ziekteverwekkers	gevoelig (mg/l)	resistent (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Groep A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

### Gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan voor geselecteerde species geografisch en in de tijd variëren en lokale informatie over resistentie is wenselijk, in het bijzonder wanneer ernstige infecties behandeld worden. Indien nodig moet het advies van een expert gevraagd worden als de lokale prevalentie van resistentie zo hoog is, dat het nut van het gebruikte middel tegen minstens sommige organismen betwijfeld moet worden.

Pathogenen waarvoor resistentie een probleem kan zijn: prevalentie van resistentie is gelijk aan of groter dan 10% in ten minste één land binnen de Europese Unie.

Tabel van gevoelige micro-organismen

Gewoonlijk gevoelige soorten
Aerobe Gramnegatieve micro-organismen
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Andere micro-organismen

<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumonia*</i>
<b>Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn</b>
Aerobe Grampositieve micro-organismen <i>Staphylococcus aureus*</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae*</i> <i>Streptococcus pyogenes*</i>
Andere micro-organismen <i>Ureaplasma urealyticum</i>
<b>Inherent resistente organismen</b>
Aerobe Grampositieve micro-organismen <i>Staphylococcus aureus</i> – methicilline resistente en erytromycine resistente stammen <i>Streptococcus pneumoniae</i> – penicilline resistente stammen
Aerobe Gramnegatieve micro-organismen <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella spp.</i>
Anaerobe Gramnegatieve micro-organismen <i>Bacteroides fragilis-groep</i>

\* Klinische effectiviteit is aangetoond bij gevoelige geïsoleerde organismen voor goedgekeurde klinische indicaties.

#### Pediatrische patiënten

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

De biologische beschikbaarheid van azithromycine na orale toediening bedraagt ongeveer 37%. Piekplasmaspiegels worden bereikt na 2-3 uur na inname van het geneesmiddel.

### Distributie

Na orale toediening wordt azithromycine over het gehele lichaam verdeeld. Farmacokinetische studies hebben duidelijk hogere azithromycinespiegels in de weefsels dan in het plasma aangetoond (tot 50 maal de maximum waargenomen concentratie in plasma). Dit wijst erop dat de stof in aanzienlijke mate in de weefsels gebonden wordt.

Concentraties in de geïnfecteerde weefsels, zoals longen, tonsil en prostaat, zijn hoger dan de  $MRC_{90}$  van de meest voorkomende pathogenen na een eenmalige dosis van 500 mg.

De eiwitbinding van azithromycine in serum is variabel en varieert, afhankelijk van de serumconcentratie, van 52% bij 0,05 mg/l tot 12% bij 0,5 mg/l. Het steady-state distributievolume bedraagt 31,1 l/kg.

### Eliminatie

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd volgt de weefseldepletiehalfwaardetijd van 2 tot 4 dagen op de voet.

Ongeveer 12% van een intraveneus toegediende dosis azithromycine wordt over een periode van 3 dagen onveranderd met de urine uitgescheiden. Hoge concentraties onveranderd azithromycine werden in humane gal gevonden. Tevens werden hierin 10 metabolieten gedetecteerd (gevormd door N- en O-demethylering, door hydroxylering van de desosamine- en aglyconringen en door splitsing van het cladinoseconjugaat). Een vergelijking van vloeistofchromatografie en microbiologische bepalingmethoden toont aan dat de metabolieten microbiologisch inactief zijn.

In diermodellen zijn hoge concentraties azithromycine gevonden in fagocyten. Tevens is gebleken dat gedurende actieve fagocytose hogere concentraties azithromycine worden vrijgegeven dan tijdens inactieve fagocytose. In diermodellen bleek dit proces bij te dragen aan de accumulatie van azithromycine in ontstekingsweefsel.

### Farmacokinetiek bij speciale populaties

#### *Nierinsufficiëntie*

Na een eenmalige orale dosis azithromycine van 1 g stegen de  $C_{max}$  en de  $AUC_{0-120}$  met respectievelijk 5.1% en 4.2% in patiënten met milde tot matig verminderde nierwerking (glomerular filtration rate van 10-80 ml/min) vergeleken met patiënten met een normale nierwerking (GFR > 80 ml/min). In patiënten met ernstig verminderde nierwerking stegen de  $C_{max}$  en  $AUC_{0-120}$  met respectievelijk 61% en 35% vergeleken met normaal.

#### *Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met een lichte tot matige leverbeschadiging was er, in vergelijking met een normale leverfunctie, geen bewijs van zichtbare veranderingen in de serum farmacokinetiek van azithromycine. Bij deze patiënten lijkt uitscheiding van azithromycine in de urine verhoogd, wellicht om te compenseren voor de gereduceerde leverklaring.

#### *Ouderen*

De farmacokinetiek van azithromycine bij oudere mannen was gelijk aan dat van jonge volwassenen. Bij oudere vrouwen is er echter geen significante accumulatie opgetreden, ondanks het feit dat er hogere piekconcentraties (toename van 30-50%) zijn waargenomen.

#### *Zuigelingen, peuters, kinderen en adolescenten*

De farmacokinetiek is bestudeerd in kinderen van 4 maanden tot 15 jaar oud die capsules, granulaat of suspensie innamen. Bij 10 mg/kg op dag 1, gevolgd door 5 mg/kg op dagen 2-5, was bij kinderen van 0,6-5 jaar met 224 µg/l de bereikte  $C_{max}$  enigszins lager dan in volwassenen, evenals bij kinderen van 6-15 jaar na 3 dagen doseren met een  $C_{max}$  van 383 µg/l. De  $t_{1/2}$  was met 36 uur in de oudere kinderen binnen de te verwachten niveaus voor volwassenen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Azithromycine veroorzaakte reversibele fosfolipidose in dierproeven waarbij de cumulatieve dosis 40 keer de klinische therapeutische dosis bedroeg, maar in de regel was dit niet geassocieerd met werkelijke toxicologische consequenties. De relevantie van deze bevinding voor mensen die azithromycine ontvangen conform de richtlijnen is onbekend.

Elektrofysiologische proeven tonen aan dat azithromycine het QT-interval verlengt.

#### *Potentieel voor mutageniciteit*

Er is geen bewijs van een potentieel voor genetische en chromosoommutaties bij *in-vivo*- en *in-vitro*testmonsters.

#### *Reproductietoxiciteit*

Bij embryotoxiciteitsstudies in muizen en ratten werden geen teratogene effecten waargenomen. Azithromycinedoseringen van 100 en 200 mg/kg lichaamsgewicht/dag leidden in ratten tot lichte



retardatie van de foetale ossificatie en in gewichtstoename van de moeder. Gedurende peri- en postnatale studies in ratten werden lichte retardaties in fysieke ontwikkeling en vertraging in de ontwikkeling van reflexen gezien na behandeling met 50 mg/kg/dag azithromycine en meer.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sucrose  
Xanthaangom  
Hydroxypropylcellulose  
Trinatriumfosfaat watervrij  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)  
Aspartaam (E951)  
Bananensmaak (bevat sulfieten en natrium)  
Vanilleroom smaak (bevat benzylalcohol, ethanol en natrium)  
Kersensmaak (bevat sulfieten en natrium)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende fles met droog poeder: 3 jaar.  
Gereconstitueerde suspensie: 5 dagen.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Ongeopende fles: Bewaren beneden 30°C.  
Gereconstitueerde suspensie: Bewaren beneden 25°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

HDPE-fles met een PP/PE-sluiting met een verzegelingsring.  
PE/PP-doseerspuit (10 ml), afgemeten in divisies van 0,25 ml.

Inhoud van de fles na reconstitutie: 15 ml (600 mg), 20 ml (800 mg), 22,5 ml (900 mg), 30 ml (1 200 mg) of 37,5 ml (1 500 mg).

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

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

#### Bereiding van de suspensie:

Schud het droge poeder los. Voeg de hieronder beschreven hoeveelheid water bij het poeder.

Voor 15 ml (600 mg) fles: voeg 8 ml water toe.  
Voor 20 ml (800 mg) fles: voeg 10,5 ml water toe.  
Voor 22,5 ml (900 mg) fles: voeg 11,0 ml water toe.  
Voor 30 ml (1.200 mg) fles: voeg 15,0 ml water toe.  
Voor 37,5 ml (1.500 mg) fles: voeg 18,5 ml water toe.

Goed schudden tot een wit tot gebroken wit gekleurde homogene suspensie is verkregen. Voor toediening dient de spuitadapter in de flessenhals te worden geplaatst en de stop te worden opengemaakt.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE368076

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 april 2010  
Datum van laatste verlenging: 06 maart 2013

**10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2023  
Datum van herziening van de tekst: 05/2023