

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azitromycine Eberth 500 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame stof: azitromycine

Een injectieflacon bevat 500 mg azitromycinepoeder (als dihydraat), gelijk aan 100 mg/ml na reconstitutie van een concentraat voor oplossing voor infusie. De gereconstitueerde oplossing voor infusie dient een eindconcentratie van 1 mg azitromycine per ml te hebben.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Verdund met	pH	Osmolariteit (mOsmol/kg)
0,9% NaCl-oplossing	6,6–6,8	287–298
0,45% NaCl-oplossing	6,7–7,0	158–167
5% glucose-oplossing	6,9–7,2	284–310
Ringerlactaatoplossing	6,6–6,8	266–272
5% glucose-oplossing in 0,45% NaCl en 20 mEq KCl	6,6–6,7	451–458
5% glucose-oplossing in Ringerlactaat-oplossing	6,7	408–414
5% glucose-oplossing in 0,3% NaCl	6,7–6,8	374–378
5% glucose-oplossing in 0,45% NaCl	6,7	414–429

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Azitromycine Eberth is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen die een initiële intraveneuze therapie nodig hebben voor de behandeling van de volgende infecties veroorzaakt door azitromycine-gevoelige pathogenen (zie rubriek 5.1):

- Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie, met inbegrip van de veteranenziekte
- Ontsteking in het kleine bekken bij vrouwen

#### Opmerking

In gevallen van ernstige pneumonie/pneumonie die intensieve zorg vereist en/of heersende risicofactoren, is combinatietherapie (bijvoorbeeld met een bètalactamantibioticum) vereist. Azitromycine-monotherapie is niet geïndiceerd voor gecompliceerde infecties, met name infecties waarbij azitromycine-resistente pathogenen niet kunnen worden uitgesloten.

Er moet rekening worden gehouden met officiële richtlijnen met betrekking tot het juiste gebruik van antibiotica.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

#### *Volwassenen*

Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie:

De aanbevolen dosering Azitromycine Eberth voor volwassenen is 500 mg als een eenmalige dagelijkse infusie gedurende ten minste 2 dagen. De intraveneuze behandeling moet worden gevolgd door de orale toediening van azitromycine in een enkele dagelijkse dosis van 500 mg azitromycine. De totale duur van de behandeling is 7 tot 10 dagen.

Ontsteking in het kleine bekken bij vrouwen:

De aanbevolen dosering Azitromycine Eberth voor volwassenen is 500 mg als een eenmalige dagelijkse infusie gedurende 1 of 2 dagen. De intraveneuze behandeling moet worden gevolgd door de orale toediening van azitromycine in een enkele dagelijkse dosis van 250 mg azitromycine. De totale behandelingsduur is 7 dagen.

De timing van de overstap van de intraveneuze behandeling naar de daaropvolgende orale therapie moet gebaseerd zijn op de klinische respons en het oordeel van de behandelende arts.

#### *Ouderen*

Ouderen krijgen de aanbevolen dosis voor volwassenen. Omdat ouderen vatbaar kunnen zijn voor hartritmestoornissen is extra voorzichtigheid geboden met het oog op het risico op het ontwikkelen van hartritmestoornissen en torsades de pointes (zie rubriek 4.4).

#### *Pediatrische patiënten*

De werkzaamheid en veiligheid van Azitromycine Eberth voor de behandeling van infecties bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld.

#### *Nierinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie met een glomerulaire filtratiesnelheid van 10 tot 80 ml/min (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

Patiënten met leverinsufficiëntie: zie rubrieken 4.4 en 5.2.

### Wijze van toediening

Azitromycine Eberth mag alleen worden toegediend als intraveneuze infusie na oplossing en verdunning. Azitromycine Eberth mag niet worden toegediend als een intraveneuze bolusinjectie of intramusculaire injectie (zie rubriek 4.4).

De concentratie van de azitromycine-oplossing voor infusie en de infusiesnelheid moet gedurende 3 uur 1 mg/ml zijn.

De oplossing voor intraveneuze toediening moet als volgt worden bereid:

#### Het poeder oplossen

Los de inhoud van een injectieflacon met 500 mg azitromycine-poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie op door 4,8 ml water voor injecties toe te voegen en schud totdat al het poeder is opgelost.

Het wordt aanbevolen om een standaard spuit van 5 ml te gebruiken om ervoor te zorgen dat het exacte volume van 4,8 ml water voor injecties wordt gedoseerd. De gereconstitueerde oplossing (concentraat) bevat 100 mg azitromycine per ml. Parenterale producten moeten vóór toediening

visueel op deeltjes worden geïnspecteerd. Gereconstitueerde oplossingen die deeltjes bevatten, moeten worden weggegooid.

De oplossing moet voorafgaand aan toediening verder worden verdund, zoals hieronder wordt beschreven.

#### Verdunning en toediening van de gereconstitueerde oplossing voor infusie

Breng 5 ml van de azitromycine-oplossing van 100 mg/ml over naar de juiste hoeveelheid (500 ml) van één van de onderstaande verdunningsmiddelen.

Oplosmiddelen:

- 0,9% natriumchloride-oplossing
- 0,45% natriumchloride-oplossing
- 5% dextrose in water
- Ringer-lactaatoplossing
- 5% dextrose in de Ringerlactaatoplossing
- 5% dextrose in 0,3% natriumchloride-oplossing
- 5% dextrose in 0,45% natriumchloride-oplossing

Eindconcentratie van de infusie-oplossing (mg/ml)	Hoeveelheid verdunningsmiddel (ml)
1,0 mg/ml	500 ml

De uiteindelijke concentratie moet 1,0 mg/ml zijn.

#### **De duur van de toediening**

Voor de toediening van een dosis van 500 mg azitromycine moet de infusie gedurende ten minste 180 minuten worden toegediend.

### **4.3 Contra-indicaties**

Azitromycine Eberth mag niet worden toegediend aan patiënten met een bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere macrolide of ketolide-antibiotica of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Levertoxiciteit

Azitromycine Eberth moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met ernstige leveraandoeningen, omdat azitromycine hoofdzakelijk via het hepatobiliaire systeem wordt geëlimineerd. Gevallen van leverfunctiestoornissen, hepatitis, cholestatische geelzucht, levernecrose en leverfalen, in sommige gevallen met een fatale afloop, zijn gemeld tijdens de behandeling met azitromycine (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten hebben mogelijk een reeds bestaande leverziekte of hebben mogelijk andere hepatotoxische geneesmiddelen gebruikt.

Als symptomen van leverfunctiestoornissen optreden (bijvoorbeeld snel voortschrijdende asthenie geassocieerd met geelzucht, donkere urine, neiging tot bloeden of hepatische encefalopathie), moeten leverfunctietesten/-onderzoeken worden uitgevoerd. Behandeling met azitromycine moet worden gestaakt zodra leverdisfunctie optreedt.

#### Infantiele hypertrofische pylorusstenose (IHPS)

Gevallen van infantiele hypertrofische pylorusstenose (IHPS) zijn gemeld na toediening van azitromycine bij pasgeborenen (behandeling gedurende de eerste 42 dagen na de geboorte). Ouders en verplegend personeel moeten worden gevraagd contact op te nemen met hun arts als er braken of prikkelbaarheid bij het voeden optreedt.

### Clostridium difficile-gerelateerde diarree

*Clostridium difficile*-gerelateerde diarree (CDGD) is gemeld bij het gebruik van bijna alle antibiotica, waaronder azitromycine, en kan in ernst variëren van milde diarree tot fatale colitis. Behandeling met antibiotica verandert de normale flora van de dikke darm, wat mogelijk leidt tot een te sterke groei van *C. difficile*.

*C. difficile* produceert de toxines A en B, die bijdragen aan de ontwikkeling van CDGD. Hypertoxineproducerende stammen van *C. difficile* zijn geassocieerd met verhoogde morbiditeit en mortaliteit, omdat deze infecties refractair kunnen zijn voor antibiotische therapie en mogelijk colectomie vereisen. Daarom moet CDGD worden overwogen bij patiënten die na toediening van antibiotica diarree hebben.

Het zorgvuldig bijhouden van de medische geschiedenis is noodzakelijk omdat CDGD tot twee maanden na antibioticabehandeling kan voorkomen.

### Pseudomembraneuze colitis

Aangezien gevallen van pseudomembraneuze colitis zijn gemeld na toediening van macrolide-antibiotica, dient deze diagnose te worden overwogen bij patiënten die diarree hebben na het begin van, of tot ongeveer 3 weken na, de behandeling met azitromycine. Antiperistaltica zijn gecontra-indiceerd bij pseudomembraneuze colitis geïnduceerd door Azitromycine Eberth.

### Superinfecties

Patiënten moeten worden geobserveerd op mogelijke symptomen van een superinfectie met niet-gevoelige pathogenen, waaronder schimmels. Een superinfectie kan een opschorting van de behandeling met Azitromycine Eberth en het nemen van passende maatregelen vereisen.

### Kruisresistentie

Omdat kruisresistentie bestaat met erytromycine-resistente grampositieve stammen en de meeste stammen van meticilline-resistente stafylokokken, dient Azitromycine Eberth in deze gevallen niet te worden toegediend. De regionale resistentiesituatie met betrekking tot azitromycine en andere antibiotica moet worden overwogen.

### Nierinsufficiëntie

Er is geen informatie beschikbaar over de veiligheid van de gebruikelijke intraveneuze doses azitromycine bij patiënten met nierinsufficiëntie met een glomerulaire filtratiesnelheid <10 ml/min. Wat tot nu toe is vastgesteld, is dat geen dosisverlaging vereist is met een glomerulaire filtratiesnelheid van 10 tot 80 ml/min.

### Langdurig gebruik

Er is geen ervaring met de veiligheid en werkzaamheid van het langdurig gebruik van azitromycine bij de bovengenoemde indicaties. Behandeling met een ander antibioticum moet worden overwogen bij patiënten met snel terugkerende infecties.

### Faryngitis/tonsillitis

Azitromycine heeft niet de voorkeur voor de behandeling van faryngitis of tonsillitis veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes*. Penicilline is de voorkeursbehandeling bij de behandeling van deze infecties en ook ter voorkoming van acute reumatische koorts.

### Sinusitis

Azitromycine heeft doorgaans niet de voorkeur voor de behandeling van sinusitis.

### Acute otitis media

Azitromycine heeft doorgaans niet de voorkeur voor de behandeling van acute otitis media.

### Geïnfecteerde brandwonden

Azitromycine is niet geïndiceerd voor de behandeling van geïnfecteerde brandwonden.

### Seksueel overdraagbare aandoeningen

Een gelijktijdige infectie met *T. pallidum* dient te worden uitgesloten bij seksueel overdraagbare aandoeningen.

### Neurologische en psychiatrische ziekten

Azitromycine moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met neurologische en psychiatrische aandoeningen.

### Allergische reacties

Er zijn zeldzame meldingen van ernstige allergische reacties veroorzaakt door azitromycine (zelden dodelijk), waaronder angioneurotisch oedeem of anafylaxie, dermatologische reacties zoals acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulosis (AGEP), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en een reactie op het geneesmiddel met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom). Sommige van deze reacties hebben geresulteerd in terugkerende symptomen en vereisen een langere periode van observatie en behandeling. Als allergische reacties optreden, dient de toediening van azitromycine te worden gestopt en een geschikte behandeling worden gestart. De arts moet zich ervan bewust zijn dat de allergische symptomen na het einde van de symptomatische behandeling kunnen terugkeren.

### Ergot-alkaloïden en azitromycine

Er is gebleken dat gelijktijdige toediening van ergot-alkaloïden en macrolide-antibiotica de ontwikkeling van ergotisme versnelt. De interacties tussen ergot-alkaloïden en azitromycine zijn niet onderzocht. Aangezien ergotisme mogelijk is, mogen azitromycine en ergot-alkaloïdederivaten niet gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.5).

### Verlenging van het QT-interval

Verlenging van cardiale repolarisatie en QT-interval, met bijgaand risico van ontwikkeling van hartritmestoornissen en torsades de pointes, zijn gezien bij de behandeling met macroliden, waaronder azitromycine (zie rubriek 4.8). Het risico op QT-verlenging moet worden overwogen in de risicobatenanalyse voor azitromycine voor specifieke risicogroepen, aangezien dit kan leiden tot hartstilstand (in sommige gevallen met een fatale afloop).

De risicogroepen omvatten:

- Patiënten met aangeboren of aantoonbare verworven QT-verlenging
- Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met andere werkzame stoffen die het QT-interval verlengen, zoals antiaritmica uit klasse IA (kinidine en procainamide) en klasse III (dofetilide amiodaron en sotalol), cisapride en terfenadine (zie rubriek 4.5); antipsychotische stoffen zoals pimozide; antidepressiva zoals citalopram; fluoroquinolonen zoals moxifloxacin en levofloxacin.
- Patiënten met een verstoord elektrolytenevenwicht, met name in gevallen van hypokaliëmie en hypomagnesiëmie
- Patiënten met klinisch relevante bradycardie, hartritmestoornissen of ernstige hartinsufficiëntie
- Vrouwen en ouderen met aanhoudende pro-arritmische condities

Aangezien de gemiddelde  $C_{max}$  van azitromycine na een 500 mg IV-dosis die gedurende 1 uur wordt gegeven hoger is dan de gemiddelde  $C_{max}$  van azitromycine na de toediening van een orale dosis van 1500 mg, is het mogelijk dat QTc in hogere mate verlengd kan worden met IV azitromycine dichtbij een infusie van een uur van 500 mg.

### Myasthenia gravis

Verergering van de symptomen van myasthenia gravis en het opnieuw verschijnen van het myastheensyndroom zijn gemeld bij patiënten die azitromycine kregen (zie rubriek 4.8).

Azitromycine Eberth moet worden gereconstitueerd en verdund zoals voorgeschreven en moet gedurende ten minste 180 minuten worden toegediend als een intraveneuze infusie. Het mag niet

worden toegediend als een bolusinjectie of intramusculaire injectie.

Eén injectieflacon bevat 4,6 mmol (105,5 mg) natrium. Dit feit moet in aanmerking worden genomen bij patiënten met een gecontroleerd natrium (natriumarm/zoutarm) dieet.

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

##### Antacida/maagzuursecretieremmers

Minerale antacida mogen niet samen met Azitromycine Eberth worden toegediend, aangezien in één onderzoek piekserumconcentraties van azitromycine met maximaal 24% zijn verlaagd. Ze moeten daarom 2 tot 3 uur vóór of na de toediening van azitromycine worden ingenomen. De mate van absorptie (parameter: AUC) was echter niet verminderd.

Aangezien cimetidine de snelheid of mate van azitromycine-resorptie niet veranderde, kan het gelijktijdig met Azitromycine Eberth worden ingenomen.

##### Cetirizine

Bij gezonde vrijwilligers resulteerde de gelijktijdige toediening van azitromycine gedurende 5 dagen met 20 mg cetirizine in *steady-state* niet in farmacokinetische interacties of significante veranderingen in het QT-interval.

##### Ergotalkaloïden

Hoewel er tot nu toe geen overeenkomstige observaties zijn, kan de mogelijkheid van een vasoconstrictief effect en verminderde circulatie, met name in de vingers en tenen, niet worden uitgesloten tijdens de gelijktijdige toediening van Azitromycine Eberth en dihydro-ergotamine of niet-gehydrateerde ergotalkaloïden. Daarom dient als voorzorgsmaatregel gelijktijdige toediening worden vermeden (zie rubriek 4.4).

##### Antivirale middelen

De beschikbare gegevens over interacties met antivirale geneesmiddelen zijn niet voldoende om dosisaanpassingen aan te bevelen. De volgende stoffen zijn onderzocht:

##### Zidovudine

Enkelvoudige doses van 1.000 mg en meerdere doses van 1.200 mg of 600 mg azitromycine hadden weinig effect op de plasmafarmacokinetiek of de urinaire excretie van zidovudine of zijn glucuronidemetaboliet. Echter, de toediening van azitromycine verhoogde de concentraties gefosforyleerd zidovudine, de klinisch actieve metaboliet, in perifere mononucleaire bloedcellen. De klinische betekenis van deze bevinding is onduidelijk, maar het kan van belang zijn voor patiënten.

##### Didanosine

Gelijktijdige toediening van azitromycine van 1200 mg/dag met didanosine (400 mg/dag) bij zes HIV-positieve personen leek de *steady-state* farmacokinetiek van didanosine in vergelijking met placebo niet te beïnvloeden.

##### Rifabutine

Gelijktijdige toediening van azitromycine en rifabutine had geen effect op de gemiddelde serumconcentraties van beide geneesmiddelen. Neutropenie werd waargenomen bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met azitromycine en rifabutine (zie rubriek 4.8).

##### Digoxine en colchicine (P-glycoproteïnesubstraten)

Verhoogde plasmaspiegels van het P-glycoproteïnesubstraat zijn gemeld na de gelijktijdige toediening van macrolide-antibiotica, waaronder azitromycine, met substraten van P-glycoproteïne zoals digoxine en colchicine. Als azitromycine gelijktijdig met P-glycoproteïnesubstraten zoals digoxine en colchicine wordt toegediend, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van verhoogde

substraatgehalten. Klinische monitoring, mogelijk met monitoring van de serumwaarden, is vereist tijdens de behandeling met azitromycine en na het stopzetten van de behandeling.

Azitromycine heeft geen significante interactie met het hepatische cytochroom P450-systeem. Daarom worden farmacokinetische interacties zoals waargenomen met erytromycine en andere macroliden niet verwacht voor azitromycine. Hepatische cytochroom P450-inductie of inactivatie via het cytochroom-metabolietcomplex treedt niet op bij azitromycine. De volgende geneesmiddelen gemetaboliseerd via cytochroom P450 vertoonden geen significante interacties met azitromycine in klinische onderzoeken: Atorvastatine, carbamazepine, efavirenz, fluconazol, indinavir, methylprednisolon, midazolam, sildenafil, triazolam, trimethoprim/sulfamethoxazol.

Voorzichtigheid is echter geboden tijdens de gelijktijdige toediening van deze stoffen met azitromycine.

#### Atorvastatine

Gelijktijdige toediening van atorvastatine (10 mg/dag) en azitromycine (500 mg/dag) veranderde de plasmaconcentraties van atorvastatine niet (op basis van een HMG-CoA-reductaseremmingstest). Er zijn echter gevallen van rhabdomyolyse gerapporteerd na markt lancering bij patiënten die azitromycine kregen in combinatie met statines.

#### Theofylline

Noch de farmacokinetiek, noch de klinische onderzoeken met azitromycine vertoonden enig bewijs van interacties met theofylline. Echter, aangezien interacties tussen theofylline en sommige macroliden zijn beschreven, dienen patiënten echter ook te worden gecontroleerd op typische tekenen van verhoogde theofylline-spiegels tijdens de gelijktijdige toediening van azitromycine en theofylline-derivaten.

#### Anticoagulantia

In een farmacokinetisch interactiestudie veranderde azitromycine het anticoagulerende effect van een enkelvoudige dosis van 15 mg warfarine toegediend aan gezonde vrijwilligers niet. Er zijn echter meldingen van gepotentieerde antistolling na gelijktijdige toediening van azitromycine en cumarine-type orale anticoagulantia. Hoewel er geen oorzakelijk verband is vastgesteld, dient aandacht te worden besteed aan de frequentie van controles van de protrombinetijd.

#### Ciclosporine

In een farmacokinetische studie met gezonde vrijwilligers die gedurende 3 dagen dagelijks een orale dosis van 500 mg azitromycine kregen, gevolgd door een enkele orale dosis van 10 mg/kg ciclosporine, bleken de resulterende ciclosporine  $C_{max}$  en  $AUC_{0-5}$  significant verhoogd te zijn. Voorzichtigheid is daarom geboden voordat deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend. Als gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen noodzakelijk is, dienen de ciclosporinespiegels te worden gemonitord en indien nodig worden aangepast.

#### Terfenadine

Farmacokinetische studies hebben geen enkel bewijs gevonden voor een interactie tussen azitromycine en terfenadine. Er zijn zeldzame gevallen gemeld waarbij de mogelijkheid van een dergelijke interactie niet volledig kon worden uitgesloten, hoewel er geen specifiek bewijs van een dergelijke interactie is gevonden. Voorzichtigheid is geboden tijdens de gelijktijdige toediening van azitromycine en terfenadine.

#### Andere antibiotica

De mogelijkheid van parallelle resistentie tussen azitromycine en macrolide-antibiotica (bijvoorbeeld erytromycine) en lincomycine en clindamycine moet worden overwogen. Daarom is de gelijktijdige toediening van verschillende preparaten in deze stofgroep niet aan te raden.

#### Stoffen die het QT-interval verlengen

Azitromycine mag niet samen worden toegediend met andere actieve stoffen die het QT-interval

verlengen (zie rubriek 4.4).

#### Nelfinavir

Gelijktijdige toediening van azitromycine (1200 mg) en nelfinavir in *steady-state* (750 mg driemaal daags) resulteerde in verhoogde azitromycineconcentraties. Er zijn geen klinisch significante bijwerkingen waargenomen en er is geen dosisaanpassing vereist.

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

### **Vruchtbaarheid**

In vruchtbaarheidsstudies met ratten werden verminderde zwangerschapspercentages waargenomen na toediening van azitromycine. De relevantie van deze bevinding voor de mens is onbekend.

### **Zwangerschap**

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 aan azitromycine blootgestelde zwangerschappen) duiden niet op een malformatieve of feto/neonatale toxiciteit van azitromycine. Waarschijnlijk zijn de meeste van deze gegevens verkregen na oraal gebruik. Daarom is het niet zeker hoe representatief deze gegevens zijn voor intraveneus gebruik. Bij reproductietoxiciteitsstudies bij dieren bleek azitromycine de foetus te bereiken via de placenta, maar er werden geen teratogene effecten waargenomen (zie rubriek 5.3). Aangezien een definitieve evaluatie van de veiligheid van deze behandeling momenteel niet mogelijk is, mag Azitromycine Eberth alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dit absoluut geïndiceerd is.

### **Borstvoeding**

Azitromycine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Aangezien er geen onderzoeken zijn waarin is onderzocht of azitromycine schadelijke effecten heeft op zuigelingen die borstvoeding krijgen, mag Azitromycine Eberth niet worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding. Mogelijke effecten bij de zuigeling tijdens borstvoeding zijn sensibilisatie, irritatie van de darmflora en kolonisatie van schimmels. Het wordt aanbevolen om tijdens de behandeling en tot 2 dagen na het staken van de behandeling de melk af te kolven en weg te gooien. Het geven van borstvoeding kan daarna worden hervat.

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

Tot dusver verkregen bewijs suggereert dat azitromycine in het algemeen niet het concentratievermogen of reactievermogen beïnvloedt. Echter, het optreden van bijwerkingen (zie rubriek 4.8) kan het reactievermogen en de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verminderen.

## **4.8 Bijwerkingen**

De evaluatie van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties:

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 ( $<1/10.000$ )

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

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens intraveneuze toediening en daaropvolgende orale toediening van azitromycine voor de behandeling van buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie



waren diarree/dunne ontlasting, misselijkheid, buikpijn en braken. Lokale inflammatie en pijn op de infusieplaats werden gemeld tijdens de intraveneuze toediening van azitromycine.

De meest gemelde bijwerkingen tijdens intraveneuze toediening en daaropvolgende orale toediening van azitromycine voor de behandeling van ontsteking in het kleine bekken bij vrouwen waren diarree, misselijkheid, buikpijn, verlies van eetlust, huiduitslag, pruritus en vaginale infecties.

In onderzoeken met de gelijktijdige toediening van azitromycine en metronidazol werden bijwerkingen zoals misselijkheid, buikpijn, braken, reacties op de infusieplaats, stomatitis, duizeligheid en dyspneu gemeld met een relatief hogere frequentie.

**Tabel 1:** Bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk verband houden met azitromycine op basis van ervaringen met klinische studies en postmarketingsurveillance.

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1,000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10,000 tot < 1/1,000)	Zeer zelden (< 1/10,000)	Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Candidiase, vaginale infectie, pneumonie, schimmel- infectie, bacteriële infectie, faryngitis, gastro-enteritis, ademhalings- stoornis, rinitis, orale candidiase			Pseudomem- braneuze colitis (zie rubriek 4.4)
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Leukopenie, neutropenie, eosinofilie			Trombocyto- penie, hemolytische anemie
Immuunsy- steemaandoe- ningen			Angio-oedeem, overgevoelig- heidsreactie			Ernstige (in sommige gevallen levensbedrei- gende) anafylactische reacties (bijvoorbeeld anafylactische shock) (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselings- stoornissen			Anorexie			

Psychische stoornissen			Zenuwachtigheid, slapeloosheid	Agitatie		Agressie, angst, delirium, hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	Duizeligheid, slaperigheid, dysgeusie, paresthesie			Syncope, convulsie, hypo-esthesie, psychomotorische hyperactiviteit, anosmie / ageusie, parosmie, myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen			Visuele beperking			
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Ooraandoeningen, vertigo			Slechthorendheid, inclusief doofheid en/of tinnitus
Hartaandoeningen			Palpitaties			Torsades de pointes (zie rubriek 4.4), aritmie (zie rubriek 4.4) inclusief ventriculaire tachycardie, verlengd QT-interval op het elektrocardiogram (zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen			Opvliegers			Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspneu, epistaxis			

Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree	Braken, buikpijn, misselijkheid	Constipatie, flatulentie, dyspepsie, gastritis, dysfagie, opgezette buik, droge mond, oprisping, mondzweren, toegenomen speekselproductie, dunne ontlasting			Pancreatitis, tongverkleuring
Lever- en galaandoeningen				Abnormale leverfunctie, geelzucht, cholestase		Leverfalen (dit heeft zelden tot de dood geleid), hepatitis, levernecrose
Huid- en onderhuidaandoeningen			Huiduitslag, pruritus, urticaria, dermatitis, droge huid, hyperhidrose	Lichtgevoeligheid, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)	Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) §	Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Artrose, myalgie, rugpijn, nekpijn			Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen			Dysurie, nierpijn			Interstitiële nefritis, acuut nierfalen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Metrorragie, testisstoornis			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Oedeem, asthenie, malaise, vermoeidheid, oedeem in het gezicht, pijn op de borst, pyrexie, pijn, perifeer oedeem			

Onderzoeken		Verlaagd aantal lymfocyten, verhoogd aantal eosinofielen, verlaagd bicarbonaat in bloed, verhoogd aantal basofielen, monocyt en neutrofielen	Verhoogde bloedspiegels van aspartaataminotransferase, alanine-aminotransferase, bilirubine, ureum en creatinine, abnormaal bloedkalium, verhoogde bloedspiegels van alkalische fosfatase, chloride, glucose, verhoogd aantal bloedplaatjes, verminderde hematocriet, verhoogd bicarbonaat; abnormaal natrium			
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Complicaties na de ingreep			

§ bijwerking-frequentie geschat met behulp van de "Regel van 3"

**Tabel 2:** Bijwerkingen die mogelijk of zeer waarschijnlijk verband houden met de profylaxe of behandeling van een *Mycobacterium avium*-infectie op basis van ervaring met klinische studies en postmarketingsurveillance.

Deze bijwerkingen verschillen, hetzij qua type of frequentie, van die gerapporteerd met formuleringen met onmiddellijke afgifte of met verlengde afgifte.

Stelsel/ orgaanklasse	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )	Zelden ( $\geq 1/10,000$ tot $< 1/1,000$ )
--------------------------	---------------------------	------------------------------------	--

Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, dysgeusie	Hypo-esthesie
Oogaandoeningen		Verstoord gezichtsvermogen	
Evenwichtsorganen ooraandoeningen		Doofheid	Slechthorendheid, tinnitus
Hartaandoeningen			Palpitaties
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree, buikpijn, misselijkheid, flatulentie, buikklachten, dunne ontlasting		
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, pruritus	Stevens-Johnson syndroom, fotosensibiliteitsreactie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Bijwerkingen die zich voordeden in doseringen hoger dan de aanbevolen doseringen waren vergelijkbaar met die waargenomen bij normale doses.

#### Symptomen

De typische symptomen van een overdosis met macrolide-antibiotica zijn onder meer omkeerbaar gehoorverlies, ernstige misselijkheid, braken en diarree.

## Behandeling

In het geval van overdosering zijn een algemene symptomatische behandeling en ondersteunende maatregelen te worden ingesteld zoals vereist.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, macroliden.

ATC-code: J01FA10

#### Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van azitromycine is gebaseerd op de onderdrukking van de eiwitsynthese door middel van binding aan de bacteriële ribosomale 50S-subeenheid, meestal resulterend in een bacteriostatisch effect.

#### Relatie tussen farmacokinetische en farmacodynamische effecten

De werkzaamheid hangt in wezen af van de verhouding van de AUC (*Area Under the Curve*) tot de minimale remmende concentratie (MRC) van de pathoogeen.

#### Resistentie-mechanismen

Resistentie tegen azitromycine kan gebaseerd zijn op de volgende mechanismen:

- Efflux: Weerstand kan worden geïnduceerd door een toename van het aantal effluxpompen in het cytoplasmatische membraan, hoewel dit alleen van toepassing is op de 14- en 15-ledige macroliden (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 streptograminen (SB) (MLSB-fenotype).
- Enzymatische inactivatie van macroliden is slechts van secundair klinisch belang.

Met het M-fenotype bestaat er volledige kruisresistentie tussen azitromycine en claritromycine, erytromycine of roxitromycine. Met het MLSB-fenotype bestaat er ook kruisresistentie tussen azitromycine en clindamycine of streptogramine B. Gedeeltelijke kruisresistentie bestaat met het 16-ledige macrolidespiramycine.

#### Breekpunten:

Azitromycine wordt getest met behulp van de gebruikelijke verdunningsreeksen. De volgende minimale remmende concentraties zijn vastgesteld voor gevoelige en resistente kiemen:

**Tabel 3:** Breekpunten EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Pathoogeen	Gevoelig	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (groepen A, B, C, G) <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 0,12 mg/l	> 4 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>2</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

<sup>1</sup>) Erytromycine kan als een teststof worden gebruikt om de gevoeligheid voor azitromycine te bepalen.

<sup>2</sup>) Breekpunten zijn gebaseerd op een eenmalige dosis van 2 gram in monotherapie.

### Prevalentie van verworven resistentie in Duitsland

De prevalentie van verworven resistentie van individuele soorten kan geografisch en in de loop van de tijd variëren. Daarom is - met name voor de adequate behandeling van ernstige infecties - lokale informatie nodig over de weerstandssituatie. Als de werkzaamheid van azitromycine door de lokale resistentiesituatie ter discussie wordt gesteld, moet behandelingsadvies worden ingewonnen bij deskundigen. In het bijzonder voor ernstige infecties of in het geval van therapeutisch falen, is een microbiologische diagnose met detectie van het pathogeen en de gevoeligheid ervan voor azitromycine wenselijk.

**Tabel 4:** Prevalentie van verworven resistentie in Duitsland op basis van gegevens van de afgelopen 5 jaar van nationale projecten en studies voor resistentiebewaking (vanaf: januari 2017).

<p><b><u>Normaal gesproken gevoelige soorten</u></b></p> <p><b><i>Aerobe gram-positieve micro-organismen</i></b></p> <p><i>Mycobacterium avium</i><sup>1</sup></p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i></p> <p><b><i>Aerobe gram-negatieve micro-organismen</i></b></p> <p><i>Haemophilus influenza</i><sup>2</sup></p> <p><i>Legionella pneumophila</i><sup>1</sup></p> <p><i>Moraxella catarrhalis</i></p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i></p> <p><b><i>Overige micro-organismen</i></b></p> <p><i>Chlamydia trachomatis</i><sup>1</sup></p> <p><i>Chlamydophila pneumoniae</i><sup>1</sup></p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae</i><sup>1</sup></p>
<p><b><u>Soorten waarvoor de verworven resistentie problematisch kan zijn tijdens gebruik</u></b></p> <p><b><i>Aerobe gram-positieve micro-organismen</i></b></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (meticilline-gevoelig)</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (meticilline-resistent)<sup>3</sup></p> <p><i>Staphylococcus epidermidis</i></p> <p><i>Staphylococcus haemolyticus</i></p> <p><i>Staphylococcus hominis</i></p> <p><i>Streptococcus agalactiae</i></p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i><sup>4</sup></p>
<p><b><u>Van nature resistente soorten</u></b></p> <p><b><i>Aerobe gram-negatieve micro-organismen</i></b></p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Klebsiella</i> spp.</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>

<sup>1</sup> Geen actuele gegevens beschikbaar op het moment van publicatie van de tabellen. Gevoeligheid wordt verondersteld in de primaire literatuur, standaardwerken en aanbevelingen voor behandeling.

<sup>2</sup> De natuurlijke gevoeligheid van de meeste isolaten ligt in het tussenliggende bereik.

<sup>3</sup> De mate van resistentie is in ten minste één regio meer dan 50%.

<sup>4</sup> De resistentie voor isolaten van invasieve ziekten is minder dan 10%.

### Pediatrische patiënten

Na de beoordeling van onderzoeken uitgevoerd bij kinderen, wordt het gebruik van azitromycine 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

Na orale toediening worden piekplasmaconcentraties bereikt na 2 tot 3 uur en de terminale halfwaardetijd geeft de eliminatiehalfwaardetijd van weefsels van 2 tot 4 dagen nauwkeurig weer. Bij oudere patiënten (> 65 jaar) werden na een 5-daagse behandeling iets hogere AUC-waarden waargenomen vergeleken met die jonger dan 40 jaar. Aangezien het verschil niet als klinisch relevant wordt beschouwd, is een dosisaanpassing niet vereist.

Bij dierproeven werden hoge concentraties azitromycine gevonden in fagocyten, terwijl experimenteel onderzoek heeft aangetoond dat hogere concentraties vrijkomen tijdens actieve fagocytose dan van niet-gestimuleerde fagocyten. In diermodellen resulteerde dit in hoge concentraties azitromycine die op de plaats van infectie werden afgeleverd.

### Lineariteit/non-lineariteit

Onderzoeksgegevens suggereren dat de farmacokinetiek van azitromycine niet lineair is in het therapeutisch bereik.

### Distributie

De concentratie van azitromycine in de weefsels kan tot 50 keer hoger zijn dan in plasma, een duidelijke indicatie van een hoge weefselaffiniteit. Concentraties in doelwitweefsels zoals longen, amandelen en prostaat overschrijden het MIC<sub>90</sub>-niveau voor verwachte pathogenen na een enkele dosis van 500 mg.

De binding van azitromycine aan serumeiwitten hangt af van de concentratie, met waarden van 12% bij 0,5 mcg/ml en 52% bij 0,05 mcg azitromycine/ml serum. Het gemiddelde distributievolume bij *steady state* (V<sub>ss</sub>) werd berekend op 31,1 l/kg.

### Eliminatie

In een onderzoek met meerdere doses met 12 vrijwilligers met een intraveneus toedieningsschema van 500 mg (concentratie: 1 mg / ml) voor één uur gedurende vijf dagen, was de hoeveelheid toegediende azitromycine-dosis die gedurende 24 uur in de urine werd uitgescheiden ongeveer 11% na de 1e dosis en 14% na de vijfde dosis. Deze waarden zijn hoger dan de respectievelijke waarden die zijn gemeld na orale toediening van azitromycine (6% onveranderd in de urine uitgescheiden). Ongeveer 12% van een intraveneus toegediende dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden gedurende een periode van 3 dagen, de meerderheid wordt gedurende de eerste 24 uur uitgescheiden. Na orale toediening wordt azitromycine voornamelijk via de galwegen in onveranderde vorm uitgescheiden.

Na orale toediening wordt het voornamelijk uitgescheiden in de gal en zijn er zeer hoge concentraties onveranderde azitromycine gevonden in de gal. Ook zijn 10 metabolieten als gevolg van N- en O-demethylatie, hydroxylatie van desosamine en aglycon-ringen en de splitsing van het cladinose-conjugaat gedetecteerd. Overeenkomstige onderzoeken suggereren dat de metabolieten niet relevant zijn voor de antimicrobiële activiteit van azitromycine.

### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Bij patiënten met buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie die een dagelijkse 1 uur durende intraveneuze infusie van 500 mg azitromycine kregen met een concentratie van 2 mg/ml gedurende 2 tot 5 dagen, was de gemiddelde C<sub>max</sub> 3,63 ± 1,60 mcg / ml, terwijl de AUC<sub>24</sub> 9,60 ± 4,80 mcg x h/ml was.



Bij vrijwilligers die een intraveneus infuus van 3 uur kregen met 500 mg azitromycine in een concentratie van 1 mg/ml, waren de gemiddelde  $C_{max}$ - en  $AUC_{24}$ -waarden respectievelijk  $1,14 \pm 0,14$  mcg/ml en  $8,03 \pm 0,86$  mcg x h/ml.

#### Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie met een glomerulaire filtratiesnelheid van 10 tot 80 ml/min was de farmacokinetiek onveranderd na een eenmalige orale dosis van 1 gram azitromycine. Bij een glomerulaire filtratiesnelheid van <10 ml/min werden statistisch significante verschillen waargenomen vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie bij  $AUC_{0-120}$  (8,8 mcg x h/ml versus 11,7 mcg x h/ml),  $C_{max}$  (1,0 mcg/ml versus 1,6 mcg/ml) en  $CLr$  (2,3 ml/min/kg versus 0,2 ml/min/kg).

#### Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met lichte (Child-Pugh klasse A) tot matige (Child-Pugh klasse B) leverinsufficiëntie, is er geen bewijs van een opmerkelijke verandering in de farmacokinetiek van het serum in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. Bij deze patiënten lijkt het teruggevonden azitromycine in de urine te stijgen, mogelijk ter compensatie van de verlaagde hepatische klaring.

#### Biobeschikbaarheid

Na orale toediening is azitromycine ruim door het lichaam verdeeld en de gemiddelde biologische beschikbaarheid is ongeveer 37%.

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

Fosfolipidose (accumulatie van intracellulaire fosfolipiden) is waargenomen in verschillende weefsels (bijvoorbeeld oog, dorsale wortelganglia, lever, galblaas, nier, milt en/of pancreas) van muizen, ratten en honden die hoge 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 significantie van deze bevindingen voor de klinische situatie is niet bekend.

Elektrofysiologische onderzoeken hebben aangetoond dat azitromycine het QT-interval verlengt.

*In vivo* en *in vitro* onderzoeken hebben geen bewijs van een potentieel voor genetische en chromosomale mutaties aangetoond.

Er zijn geen carcinogeniteitsstudies met azitromycine uitgevoerd omdat het geneesmiddel alleen voor gebruik op korte termijn is geïndiceerd en er geen aanwijzingen zijn voor mutagene of carcinogene eigenschappen.

In dierstudies naar embryotoxische effecten van de stof werden geen teratogene effecten waargenomen bij muizen en ratten. Bij ratten leidden doses van 100 en 200 mg/kg lichaamsgewicht/dag tot milde vertraging van maternale gewichtstoename en foetale ossificatie. In peri- en postnatale studies bij ratten werd milde retardatie waargenomen na behandeling met 50 mg/kg/dag en hoger (vertragingen in fysieke ontwikkeling en reflexgedrag) .

In neonatale onderzoeken vertoonden ratten en honden geen verhoogde gevoeligheid voor azitromycine in vergelijking met volwassen dieren van de betreffende soort.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Citroenzuur, natriumhydroxide en stikstof

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Hoewel er geen specifieke incompatibiliteiten bekend zijn, moeten naast de compatibele infusie-oplossingen zoals beschreven in rubriek 4.2, geen andere intraveneus toegediende substanties, additieven of medicijnen worden toegevoegd aan Azitromycine Eberth of gelijktijdig worden geïnfundeed via dezelfde infuuslang.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

De geconcentreerde azitromycine-oplossing na reconstitutie volgens de instructies is chemisch en fysisch stabiel gedurende 24 uur wanneer bewaard beneden 30 ° C en gedurende 7 dagen indien bewaard in de koelkast (2 ° C - 8 ° C).

Vanuit microbiologisch standpunt moet het geneesmiddel echter onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartermijn en voorwaarden vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal gesproken niet meer mogen bedragen dan 24 uur bij 2 ° C tot 8 ° C, tenzij de reconstitutie/verdunding heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

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

Witachtig poeder in een glazen injectieflacon met rubberen stop en aluminium dop.

Azitromycine Eberth is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 of 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH  
Am Bahnhof 2  
92289 Ursensollen  
Duitsland

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

RVG 121238

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 oktober 2018

Datum van verlenging van de vergunning: 7 september 2023

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 29 januari 2023.