

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clarithromycin Sandoz 125 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie

Clarithromycin Sandoz 250 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Na reconstitutie bevat 1 ml orale suspensie 25 mg claritromycine, 5 ml orale suspensie bevat 125 mg claritromycine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 5 ml gebruiksklare suspensie bevat 2,4 g sucrose.

Na reconstitutie bevat 1 ml orale suspensie 50 mg claritromycine, 5 ml orale suspensie bevat 250 mg claritromycine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 5 ml gebruiksklare suspensie bevat 2,4 g sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat voor orale suspensie.

Witte tot beige granules.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Clarithromycin Sandoz is geïndiceerd bij volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijdsgroep van 6 maanden tot 12 jaar voor de behandeling van de volgende acute en chronische infecties indien veroorzaakt door claritromycinegevoelige organismen.

- Infecties van de bovenste luchtwegen zoals tonsillitis/faryngitis als alternatief als bètalactamantibiotica niet geschikt zijn.
- Acute otitis media bij kinderen.
- Infecties van de onderste luchtwegen zoals community acquired pneumonie.
- Sinusitis en acute exacerbatie van chronische bronchitis bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar
- Lichte tot matig ernstige huid- en wekedeleninfecties.

In een geschikte combinatie met antimicrobiële behandelingsschema's en een geschikt ulcushelend geneesmiddel voor uitroeiing van *Helicobacter pylori* bij volwassen patiënten met een met *H. pylori* samenhangend ulcus. Zie rubriek 4.2.

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor een geschikt gebruik van antibacteriële middelen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering van Clarithromycin Sandoz hangt af van de klinische toestand van de patiënt en moet in elk geval door de arts worden bepaald.

##### Volwassenen en adolescenten:

Standaardisering: De gebruikelijke dosering is 250 mg tweemaal per dag.

Behandeling met hoge dosering (ernstige infecties): De gebruikelijke dosering mag bij ernstige infecties worden verhoogd tot 500 mg tweemaal per dag.

##### *Eliminatie van Helicobacter pylori bij volwassenen:*

Bij patiënten met gastroduodenale ulcera veroorzaakt door een *H. pylori*-infectie wordt claritromycine in het kader van een eerstelijnsstrategie gegeven in een dosering van 500 mg tweemaal per dag. Er moet rekening worden gehouden met de nationale richtlijneastemin voor uitroeiing van *Helicobacter pylori*.

##### *Dosering bij verminderde nierfunctie:*

De maximale aanbevolen doseringen moeten worden verlaagd in verhouding tot de nierinsufficiëntie.

Bij een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min moet de dosering worden gehalveerd tot 250 mg per dag of bij de zwaarste infecties tot 250 mg tweemaal per dag. De duur van de behandeling mag bij die patiënten niet langer zijn dan 14 dagen.

##### Kinderen in de leeftijdsgroep van 6 maanden tot 12 jaar:

De aanbevolen dosering is 7,5 mg/kg tweemaal per dag.

##### *Voor 125 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie:*

Gewicht	Leeftijd	Dosering
8 – 11 kg	1 – 2 jaar	2,5 ml tweemaal per dag
12 – 19 kg	2 – 4 jaar	5,0 ml tweemaal per dag
20 – 29 kg	4 – 8 jaar	7,5 ml tweemaal per dag
30 – 40 kg	8 – 12 jaar	10,0 ml tweemaal per dag

##### *Voor 250 mg/5 ml granulaat voor orale suspensie:*

Gewicht	Leeftijd	Dosering
12 – 19 kg	2 – 4 jaar	2,5 ml tweemaal per dag
20 – 29 kg	4 – 8 jaar	3,75 ml tweemaal per dag
30 – 40 kg	8 – 12 jaar	5 ml tweemaal per dag

Kinderen die minder dan 8 kg wegen, moeten worden behandeld volgens hun lichaamsgewicht.

Er werden klinische studies uitgevoerd met claritromycine pediatrie suspensie bij kinderen in de leeftijdsgroep van 6 maanden tot 12 jaar. Kinderen jonger dan 12 jaar moeten dus claritromycine pediatrie suspensie (granulaat voor orale suspensie) gebruiken.

Er is beperkte ervaring met de behandeling van kinderen jonger dan 6 maanden.

In de indicatie community acquired pneumonie is het effect bij kinderen jonger dan 3 jaar niet gedocumenteerd.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie, met creatinineklaring lager dan 30 ml/min, moet de dosering claritromycine worden gehalveerd, d.w.z. 7,5 mg/kg eenmaal per dag en mag de duur van de behandeling niet langer zijn dan 14 dagen.

*Duur van de behandeling:*

De duur van de behandeling met Clarithromycin Sandoz hangt af van de klinische toestand van de patiënt. De duur van de behandeling moet in elk geval door de arts worden bepaald.

- De gebruikelijke duur van de behandeling bij kinderen tot 12 jaar is 5 tot 10 dagen.
- De gebruikelijke duur van de behandeling bij volwassenen en adolescenten is 6 tot 14 dagen.
- De behandeling moet worden voortgezet tot minstens 2 dagen na het verdwijnen van de symptomen.
- Bij infecties met *Streptococcus pyogenes* (een bètahemolytische streptokok) moet de behandeling minstens 10 dagen duren.
- Een combinatietherapie bij de uitroeiing van *H. Pylori*-infectie, bijv. Claritromycine 500 mg tweemaal per dag in combinatie met amoxicilline 1.000 mg tweemaal per dag en omeprazol 20 mg tweemaal per dag moet gedurende 7 dagen worden voortgezet.

*Wijze van toediening:*

Voor toediening moeten de korrels worden gereconstitueerd met water, zie rubriek 6.6. Voor toediening na reconstitutie wordt een orale PE/PP-doseerspuit of een PP-maatlepel gebruikt.

Korrels van de orale suspensie kunnen een bittere nasmaak veroorzaken als ze in de mond blijven zitten. Dat kan worden vermeden door onmiddellijk na de inname van de suspensie iets te eten of te drinken.

Clarithromycine mag worden gegeven ongeacht de voedselinname. Voedsel heeft geen effect op de mate van biologische beschikbaarheid. Voedsel vertraagt alleen licht het begin van absorptie van claritromycine.

### **4.3 Contra-indicaties**

Clarithromycin Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere macrolide-antibiotica of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Concomiterende toediening van claritromycine en een van de volgende actieve geneesmiddelen is gecontra-indiceerd: astemizol, cisapride, domperidon, pimozide, terfenadine aangezien dat kan resulteren in een verlenging van het QT-interval en hartritmestoornissen waaronder ventrikeltachycardie, ventrikelfibrillatie en torsade de pointes (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige toediening met ticagrelor, ivabradine of ranolazine is gecontra-indiceerd.

Concomitante toediening van claritromycine en ergotalkaloïden (bijv. ergotamine of dihydroergotamine) is gecontra-indiceerd omdat dat kan resulteren in moederkoortoxiciteit (zie rubriek 4.5).

Clarithromycine mag niet worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van verlenging van het QT-interval (congenitale of gedocumenteerde verworven verlenging van het QT-interval) of ventriculaire hartritmestoornissen waaronder torsades de pointe (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Clarithromycine mag niet tegelijkertijd worden gebruikt met HMG-CoA-reductaseremmers (statines), die uitvoerig gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (lovastatine of simvastatine), wegens een verhoogd risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige toediening van claritromycine en lomitapide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Clarithromycin Sandoz mag niet worden toegediend aan patiënten met elektrolytstoornis (hypokaliëmie of hypomagnesiëmie vanwege het risico op verlenging van het QT-interval).

Claritromycine mag niet worden gebruikt bij patiënten die een ernstig leverfalen in combinatie met nierinsufficiëntie vertonen.

Net als andere krachtige CYP3A4-remmers, mag claritromycine niet worden gebruikt bij patiënten die colchicine innemen.

Gelijktijdige toediening van claritromycine en oraal midazolam is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

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

De arts mag claritromycine niet voorschrijven aan zwangere vrouwen zonder de voordelen zorgvuldig af te wegen tegen het risico, vooral tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Claritromycine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door de lever. Daarom is voorzichtigheid geboden als het antibioticum wordt toegediend aan patiënten met een verminderde leverfunctie. Voorzichtigheid is eveneens geboden als claritromycine wordt toegediend aan patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie.

Leverfunctiestoornissen, waaronder verhoogde leverenzymen, en hepatocellulaire en/of cholestatiche hepatitis, met of zonder geelzucht, zijn gemeld met claritromycine. Deze leverfunctiestoornis kan ernstig zijn en is meestal omkeerbaar. Er zijn gevallen van fataal leverfalen (zie rubriek 4.8) gerapporteerd. Sommige patiënten hadden mogelijk een vooraf bestaande leverziekte of namen mogelijk nog andere hepatotoxische geneesmiddelen in. Patiënten moeten de raad krijgen om de behandeling stop te zetten en contact op te nemen met hun arts als er tekenen en symptomen van leverlijden optreden zoals anorexie, geelzucht, donkere urine, jeuk of gevoelig abdomen.

Pseudomembraneuze colitis werd gerapporteerd met bijna alle antibacteriële middelen waaronder macroliden. De ernst ervan kan gaan van licht tot levensbedreigend. Met *Clostridium difficile* samenhangende diarree (CDAD) is gerapporteerd bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen waaronder claritromycine. De ernst ervan kan gaan van lichte diarree tot fatale colitis. Een behandeling met antibacteriële middelen kan de normale colonflora verstoren, wat kan leiden tot overgroei van *C. Difficile*. Er moet worden gedacht aan CDAD bij alle patiënten die diarree vertonen na gebruik van antibiotica. Een zorgvuldige medische anamnese is noodzakelijk omdat CDAD nog kan optreden meer dan twee maanden na de toediening van antibacteriële middelen. Daarom moet stopzetting van de behandeling met claritromycine worden overwogen ongeacht de indicatie. Er moet een microbiel onderzoek worden uitgevoerd en er moet een geschikte behandeling worden gestart. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, moeten worden vermeden.

Er zijn postmarketingrapporten van colchicinetoxiciteit bij concomitant gebruik van claritromycine en colchicine, vooral bij ouderen. Sommige daarvan hebben zich voorgedaan bij patiënten met nierinsufficiëntie. Sommige van die patiënten zijn overleden (zie rubriek 4.5). Concomiterende toediening van colchicine en claritromycine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden bij concomitante toediening van claritromycine en triazolobenzodiazepines zoals triazolam en intraveneuze of buccale (oromucosale) midazolam (zie

rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij concomitante toediening van claritromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, vooral aminoglycosiden. Tijdens en na de behandeling moeten de evenwichts- en de gehoorfunctie worden gevolgd.

#### Cardiovasculaire voorvallen

Verlengde hartrepolarisatie en verlengd QT-interval, wijzend op een risico op ontwikkeling van hartaritmie en torsade de pointes, werden waargenomen bij de behandeling met macroliden waaronder clarithromycine (zie rubriek 4.8). Aangezien de volgende situaties het risico op ventriculaire aritmieën (waaronder torsade de pointes) kunnen verhogen, is voorzichtigheid geboden als clarithromycine wordt gebruikt bij de volgende patiënten:

- Patiënten met coronair vaatlijden, ernstige hartinsufficiëntie, geleidingsstoornissen of klinisch relevante bradycardie.
- Patiënten met elektrolytstoornissen. Clarithromycine mag niet worden toegediend aan patiënten met hypokaliëmie (zie rubriek 4.3).
- Patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen innemen die de QT-tijd verlengen (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening van clarithromycine met astemizole, cisapride, pimozide en terfenadine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- Claritromycine mag niet worden gebruikt bij patiënten met een congenitale of gedocumenteerde verworven verlengde QT-tijd, of met een voorgeschiedenis van ventriculaire aritmie (zie rubriek 4.3).

Epidemiologische onderzoeken naar het risico op ongewenste cardiovasculaire uitkomsten met macroliden hebben variabele resultaten opgeleverd. Enkele observationele onderzoeken hebben een zeldzaam kortetermijnrisico op aritmie, myocardinfarct en cardiovasculaire sterfte in verband met macroliden waaronder claritromycine vastgesteld. Bij het voorschrijven van claritromycine moet rekening worden gehouden met deze bevindingen en moet dit worden afgezet tegen de voordelen van behandeling.

Pneumonie: gezien de toenemende resistentie van *Streptococcus pneumoniae* tegen macroliden is het belangrijk de gevoeligheid te testen bij het voorschrijven van claritromycine bij een community acquired pneumonie. Bij een in het ziekenhuis opgelopen pneumonie moet claritromycine worden gebruikt in combinatie met andere geschikte antibiotica.

Lichte tot matig ernstige huid- en wekedeleninfecties: deze infecties worden meestal veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes*, die beide resistent kunnen zijn tegen macroliden. Daarom is het belangrijk de gevoeligheid te testen. Als bètalactamantibiotica niet kunnen worden gebruikt (bijv. Allergie), kunnen andere antibiotica zoals clindamycine een eerste keuze zijn. Op dit ogenblik spelen macroliden alleen een rol bij sommige huid- en wekedeleninfecties zoals diegene die worden veroorzaakt door *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris en erysipelas en in situaties waarin geen behandeling met penicilline kan worden gebruikt.

In geval van ernstige, acute overgevoeligheidsreacties, zoals anafylaxie, ernstige cutane bijwerkingen (SCAR) (bijv. Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, en geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), moet de behandeling met claritromycine onmiddellijk worden stopgezet en moet er dringend een passende behandeling worden gestart.

Voorzichtigheid is geboden als claritromycine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die het cytochroom CYP3A4-enzym induceren (zie rubriek 4.5).

HMG-CoA-reductaseremmers (statines): concomiterend gebruik van claritromycine met lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden wanneer claritromycine met andere statines wordt voorgeschreven. Rhabdomyolyse werd gerapporteerd bij patiënten die claritromycine en statines innamen. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van myopathie. In situaties waarin concomiterend gebruik van claritromycine met statines niet kan worden vermeden, wordt aanbevolen om de laagst mogelijke goedgekeurde dosering van het statine voor te schrijven. Gebruik van een statine dat voor zijn metabolisme niet afhankelijk is van CYP3A (bv. fluvastatine) kan in overweging worden genomen (zie rubriek 4.5).

Orale hypoglykemische middelen/insulines: concomiterend gebruik van claritromycine en orale hypoglykemische middelen (zoals sulfonyleureumderivaten) en/of insuline kan een significante hypoglykemie veroorzaken. Nauwgezette monitoring van de bloedglucosespiegel wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Orale antistollingsmiddelen: er bestaat een risico op ernstige bloeding en op een significante stijging van de INR (International Normalized Ratio) en de protrombinetijd wanneer claritromycine gelijktijdig wordt toegediend met warfarine (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden wanneer claritromycine gelijktijdig wordt toegediend met directwerkende orale antistollingsmiddelen zoals dabigatran, rivaroxaban, apixaban en edoxaban, in het bijzonder bij patiënten met een hoog risico op bloedingen (zie rubriek 4.5). De INR en de protrombinetijden dienen vaak gecontroleerd te worden wanneer patiënten claritromycine en orale anticoagulantia gelijktijdig innemen.

Het gebruik van antimicrobiële middelen, zoals claritromycine, om een infectie met *H. Pylori* te behandelen kan leiden tot farmacoresistente organismen.

Langetermijngebruik kan, net als met andere antibiotica, resulteren in kolonisatie van een toenemend aantal niet-gevoelige bacteriën en fungi. Als er superinfecties optreden, moet een passende behandeling worden gestart.

Ook moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van kruisresistentie tussen claritromycine en andere macrolidegeneesmiddelen, en ook lincomycine en clindamycine.

Claritromycine remt het CYP3A4, en concomitant gebruik met andere geneesmiddelen die in grote mate door dat enzym worden gemetaboliseerd, moet worden beperkt tot situaties waarin het duidelijk geïndiceerd is (zie rubriek 4.5).

Exacerbatie of verergering van myasthenia gravis kan optreden.

Clarithromycin Sandoz bevat sucrose en natrium.

Dit geneesmiddel bevat 2,4 g sucrose per 5 ml gebruiksklare 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.

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

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

**Het gebruik van de volgende geneesmiddelen is strikt gecontra-indiceerd gezien de kans op ernstige medicamenteuze interacties:**

#### Astemizol, cisapride, domperidon, pimozide, en terfenadine

Er zijn verhoogde cisapridespiegels gerapporteerd bij patiënten die claritromycine en cisapride concomitant kregen. Dat kan resulteren in een verlenging van het QT-interval en hartritmestoornissen waaronder ventrikeltachycardie, ventrikelfibrillatie en “torsades de pointes”. Soortgelijke effecten werden waargenomen bij patiënten die claritromycine en pimozide concomitant innamen (zie rubriek 4.3).

Macroliden verstoren het metabolisme van terfenadine, wat resulteert in verhoogde spiegels van terfenadine die af en toe gepaard gingen met hartritmestoornissen zoals verlenging van het QT-interval, ventrikeltachycardie, ventrikelfibrillatie en torsades de pointes (zie rubriek 4.3). In één studie bij 14 gezonde vrijwilligers resulteerde de concomitante toediening van claritromycine en terfenadine in een verdubbeling tot verdrievoudiging van de serumspiegel van de zure metaboliet van terfenadine en een verlenging van het QT-interval, die niet leidde tot een klinisch aantoonbaar effect. Soortgelijke effecten werden waargenomen bij concomitante toediening van astemizol en andere macroliden.

#### Ergotamine/dihydro-ergotamine

Postmarketingrapporten wijzen erop dat gelijktijdige toediening van claritromycine met ergotamine of dihydro-ergotamine in verband werd gebracht met acute moederkoortoxiciteit gekenmerkt door vasospasme en ischemie van de extremiteiten en andere weefsels waaronder het centrale zenuwstelsel. Concomitante toediening van claritromycine en die geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### Orale midazolam

Wanneer midazolam gelijktijdig werd toegediend met clarithromycine-tabletten (tweemaal daags 500 mg), was de AUC van midazolam zevenvoudig verhoogd na orale toediening van midazolam. Gelijktijdige toediening van oraal midazolam en claritromycine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### HMG-CoA-reductaseremmers (statines)

Concomiterend gebruik van claritromycine met lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) omdat die statines sterk worden gemetaboliseerd door CYP3A4 en omdat een concomiterende behandeling met claritromycine hun plasmaconcentratie verhoogt, wat het risico op myopathie en rhabdomyolyse verhoogt. Er zijn gevallen van rhabdomyolyse gerapporteerd bij patiënten die claritromycine samen met die statines innamen. Als een behandeling met claritromycine niet kan worden vermeden, moet de behandeling met lovastatine of simvastatine worden opgeschort tijdens het verloop van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden wanneer claritromycine wordt voorgeschreven samen met statines. In situaties waarin concomiterend gebruik van claritromycine en statines onvermijdbaar is, wordt aanbevolen om de laagste goedgekeurde dosering van het statine voor te schrijven. Gebruik van een statine dat voor zijn metabolisme niet afhankelijk is van CYP3A (bv. fluvastatine) kan worden overwogen. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van myopathie.

Gelijktijdige toediening van claritromycine en lomitapide is gecontra-indiceerd vanwege de mogelijkheid van duidelijk verhoogde transaminasen (zie rubriek 4.3).

#### **Effecten van andere geneesmiddelen op claritromycine**

Geneesmiddelen die het CYP3A-enzym induceren (bv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, sint-janskruid), kunnen het metabolisme van claritromycine induceren. Dit kan resulteren in subtherapeutische niveaus van claritromycine en daarmee een verminderde werkzaamheid. Het kan bovendien noodzakelijk zijn de plasmaspiegel van de CYP3A-inductor te volgen, die verhoogd kan zijn door de remmende werking van claritromycine op CYP3A (zie ook de betreffende bijsluiters van de CYP3A4-inductor die wordt toegediend). Concomiterende toediening van rifabutine en claritromycine resulteerde in een stijging van de serumspiegel van rifabutine en een daling van de

serumspiegel van claritromycine, en verhoogde het risico op uveïtis.

Van de volgende werkzame stoffen is bekend of wordt vermoed dat ze een invloed hebben op de circulerende concentraties van claritromycine; het kan nodig zijn om een dosisaanpassing van claritromycine of een alternatieve behandeling te overwegen.

#### Efavirenz, nevirapine, rifampicine, rifabutine en rifapentine

Sterke inductoren van het metabole cytochroom P450-systeem zoals efavirenz, nevirapine, rifampicine, rifabutine en rifapentine kunnen het metabolisme van claritromycine versnellen en dus de plasmaconcentratie van claritromycine verlagen en die van 14-OH-claritromycine, een metaboliet die ook microbiologisch actief is, verhogen. Aangezien de microbiologische activiteiten van claritromycine en 14-OH-claritromycine verschillen voor verschillende bacteriën, zou het beoogde therapeutische effect kunnen verminderen tijdens concomitante toediening van claritromycine en enzyminductoren.

#### Etravirine

Etravirine verlaagde de blootstelling van claritromycine. De concentratie van de actieve metaboliet, 14-OH-claritromycine, steeg evenwel. Omdat 14-OH-claritromycine een verminderde activiteit heeft tegen Mycobacterium avium complex (MAC), kan de totale activiteit tegen dit pathogeen veranderen. Daarom moet men bij de behandeling van MAC alternatieven voor claritromycine overwegen.

#### Fluconazol

Concomitante toediening van fluconazol 200 mg per dag en claritromycine 500 mg tweemaal per dag aan 21 gezonde vrijwilligers leidde in evenwichtstoestand tot een stijging van de gemiddelde minimale concentratie van claritromycine ( $C_{min}$ ) en van de oppervlakte onder de curve (AUC) met respectievelijk 33% en 18%. De steady-stateconcentraties van de actieve metaboliet 14-OH-claritromycine veranderden niet significant bij concomitante toediening met fluconazol. De dosering van claritromycine hoeft niet te worden aangepast.

#### Ritonavir

Een farmacokinetische studie heeft aangetoond dat gelijktijdige toediening van 200 mg ritonavir elke acht uur en 500 mg claritromycine elke 12 uur resulteert in een uitgesproken inhibitie van het metabolisme van claritromycine. Bij gelijktijdige toediening van ritonavir steeg de  $C_{max}$  van claritromycine met 31%, de  $C_{min}$  steeg met 182% en de AUC steeg met 77%. Er werd een essentiële, volledige inhibitie van de vorming van de metaboliet 14-OH-claritromycine waargenomen. Vanwege de grote therapeutische breedte van claritromycine, zou een dosisaanpassing niet nodig moeten zijn bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet echter worden overwogen om de dosering als volgt aan te passen: bij patiënten met een  $CL_{CR}$  30 tot 60 ml/min. moet de dosis van claritromycine met 50% worden verlaagd. Bij patiënten met een  $CL_{CR} < 30$  ml/min. moet de dosis van claritromycine met 75% worden verlaagd. Doses van claritromycine hoger dan 1 g/dag mogen niet samen met ritonavir worden toegediend.

Een soortgelijke aanpassing van de dosering moet worden overwogen bij patiënten met een verminderde nierfunctie als ritonavir wordt gebruikt als farmacokinetische versterker met andere hiv-proteaseremmers waaronder atazanavir en saquinavir (zie verder rubriek Bidirectionele medicamenteuze interacties).

### **Effect van claritromycine op andere geneesmiddelen**

#### Op CYP3A gebaseerde interacties

Gelijktijdige toediening van claritromycine, dat CYP3A remt, en een geneesmiddel dat vooral door CYP3A wordt gemetaboliseerd, kan de concentraties van dat geneesmiddel verhogen, wat zowel de therapeutische effecten als de bijwerkingen van het concomitante geneesmiddel kan verhogen of verlengen.



Het gebruik van claritromycine is gecontra-indiceerd bij patiënten die de CYP3A-substraten astemizol, cisapride, domperidon, pimozide en terfenadine krijgen vanwege het risico op QT-verlenging en hartritmestoornissen, waaronder ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie en torsades de pointes (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Het gebruik van claritromycine is ook gecontra-indiceerd bij ergotalkaloïden, orale midazolam, HMG CoA-reductaseremmers die voornamelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bijv. lovastatine en simvastatine), colchicine, ticagrelor, ivabradine en ranolazine (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden als claritromycine gelijktijdig wordt toegediend met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP3A-enzymsubstraten zijn, vooral als het CYP3A-substraat een smalle veiligheidsmarge heeft (bijv. carbamazepine) en/of het substraat extensief wordt gemetaboliseerd door dit enzym. Dosisaanpassingen kunnen worden overwogen, en indien mogelijk moeten serumconcentraties van geneesmiddelen die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd, nauwlettend worden gecontroleerd bij patiënten die gelijktijdig claritromycine krijgen. Geneesmiddelen of geneesmiddelenklassen waarvan bekend is of vermoed wordt dat ze worden gemetaboliseerd door hetzelfde CYP3A-iso-enzym omvatten (maar deze lijst is niet volledig) alprazolam, carbamazepine, cilostazol, ciclosporine, disopyramide, ibrutinib, methylprednisolon, midazolam (intraveneus), omeprazol, orale anticoagulantia (bijv. warfarine, rivaroxaban, apixaban), atypische antipsychotica (bijv. quetiapine), kinidine, rifabutine, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam en vinblastine. Geneesmiddelen die via soortgelijke mechanismen interacties vertonen via andere iso-enzymen van het cytochroom P450-systeem zijn fenytoïne, theofylline en valproaat.

#### Corticosteroïden

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van claritromycine met systemische en geïnhaleerde corticosteroïden die primair gemetaboliseerd worden door CYP3A vanwege de mogelijkheid van verhoogde systemische blootstelling aan corticosteroïden. Indien gelijktijdig gebruik voorkomt, dienen patiënten nauwlettend gecontroleerd te worden op ongewenste effecten van systemische corticosteroïden.

#### Antiaritmica

In de postmarketingfase zijn meldingen geweest van torsades de pointes bij gelijktijdig gebruik van claritromycine en kinidine of disopyramide. Elektrocardiogrammen moeten gecontroleerd worden op verlenging van de QT-tijd tijdens gelijktijdig gebruik van claritromycine met deze geneesmiddelen. De serumspiegels van kinidine en disopyramide moeten worden gevolgd tijdens een behandeling met claritromycine.

In de postmarketingfase zijn meldingen geweest van hypoglykemie bij gelijktijdige toediening van claritromycine en disopyramide. De bloedglucosespiegels moeten dan ook worden gevolgd bij gelijktijdige toediening van claritromycine en disopyramide.

#### Ciclosporine, tacrolimus en sirolimus

Concomitant gebruik van oraal claritromycine en ciclosporine of tacrolimus resulteerde in een meer dan verdubbeling van de  $C_{\min}$ -spiegels van zowel ciclosporine als tacrolimus. Soortgelijke effecten zijn ook te verwachten met sirolimus. Bij het starten van een behandeling met claritromycine bij patiënten die al een van die immunosuppressiva krijgen, moeten de plasmaconcentraties van ciclosporine, tacrolimus of sirolimus nauwlettend worden gevolgd en moet hun dosering worden verlaagd indien nodig. Als claritromycine bij die patiënten wordt stopgezet, is opnieuw een nauwgezette monitoring van de plasmaconcentraties van ciclosporine, tacrolimus of sirolimus noodzakelijk om de dosering aan te passen.

#### Orale anticoagulantia (zoals warfarine, rivaroxaban, apixaban)

Gebruik van claritromycine bij patiënten die warfarine krijgen, kan resulteren in een potentiëring van de effecten van warfarine. De protrombinetijd moet bij die patiënten vaak worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4 en 4.8).

### Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's)

De DOAC's dabigatran en edoxaban zijn substraten voor de effluxtransporter P-gp. Rivaroxaban en apixaban worden gemetaboliseerd via CYP3A4 en zijn ook substraten voor P-gp. Voorzichtigheid is geboden wanneer claritromycine gelijktijdig wordt toegediend met deze middelen, in het bijzonder bij patiënten met een hoog risico op bloedingen (zie rubriek 4.4).

### Orale hypoglykemische middelen/insulines

Met bepaalde hypoglykemische geneesmiddelen zoals nateglinide en repaglinide, kan gelijktijdig gebruik met claritromycine hypoglykemie veroorzaken, doordat claritromycine het CYP3A zou kunnen remmen. Nauwgezette monitoring van de bloedglucose wordt aanbevolen.

### Omeprazol

Claritromycine (500 mg om de 8 uur) werd toegediend in combinatie met omeprazol (40 mg per dag) aan gezonde volwassenen. De plasmaconcentraties van omeprazol in evenwichtstoestand stegen (stijging van  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$ , en  $t_{1/2}$  met respectievelijk 30%, 89%, en 34%) bij concomitante toediening van claritromycine. De gemiddelde 24 uurs-pH in de maag was 5,2 bij toediening van omeprazol alleen en 5,7 bij gelijktijdige toediening van omeprazol met claritromycine.

### Sildenafil, tadalafil en vardenafil

Deze fosfodiësteraseremmers worden alle drie minstens gedeeltelijk gemetaboliseerd door CYP3A, en CYP3A kan worden geremd door concomitant toegediend claritromycine. Gelijktijdige toediening van claritromycine met sildenafil, tadalafil of vardenafil zou waarschijnlijk resulteren in een verhoogde blootstelling aan fosfodiësteraseremmer. Een verlaging van de dosering van sildenafil, tadalafil en vardenafil moet worden overwogen als die geneesmiddelen tegelijk met claritromycine worden toegediend.

### Theofylline, carbamazepine

Resultaten van klinische studies wezen op een lichte, maar statistisch significante stijging ( $p < 0,05$ ) van de circulerende spiegels van theofylline of carbamazepine als die geneesmiddelen concomitant met claritromycine werden toegediend. Mogelijk moet worden overwogen om de dosering te verlagen.

### Tolterodine

Tolterodine wordt vooral gemetaboliseerd via de 2D6-isovorm van cytochroom P450 (CYP2D6). Bij een subgroep van de populatie die geen CYP2D6 heeft, gebeurt het metabolisme echter via CYP3A. Bij die subgroep resulteert remming van CYP3A in significant hogere serumconcentraties van tolterodine. Een verlaging van de dosering van tolterodine kan noodzakelijk zijn in aanwezigheid van CYP3A-remmers zoals claritromycine bij mensen met een zwak CYP2D6-metabolisme.

### Triazolobenzodiazepines (bijv. alprazolam, midazolam, triazolam)

Bij gelijktijdige toediening van midazolam met claritromycine tabletten (500 mg tweemaal per dag) steeg de AUC van midazolam met factor 2,7 na intraveneuze toediening van midazolam en met factor 7 na orale toediening. Concomitante perorale toediening van midazolam en claritromycine moet worden vermeden. Bij intraveneuze toediening van midazolam tegelijk met claritromycine moet de patiënt van dichtbij worden gevolgd om de dosering te kunnen aanpassen. De afgifte van midazolam door de werkzame stof via de oromucosale weg, die de pre-systemische eliminatie van de werkzame stof zou kunnen omzeilen, zal waarschijnlijk resulteren in een vergelijkbare interactie als die waargenomen na intraveneuze midazolam in plaats van orale toediening. Diezelfde voorzorgsmaatregelen zijn ook van toepassing bij andere benzodiazepines die door CYP3A gemetaboliseerd worden, met inbegrip van triazolam en alprazolam. Met benzodiazepines die voor hun eliminatie niet afhankelijk zijn van CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), is een klinisch belangrijke interactie met claritromycine onwaarschijnlijk.

Er zijn postmarketingrapporten van medicamenteuze interacties en effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) (bijv. slaperigheid en verwardheid) bij concomitant gebruik van claritromycine en triazolam. Het is raadzaam de patiënt te volgen op verhoogde farmacologische effecten op het CZS.

### **Andere medicamenteuze interacties**

#### Aminoglycosiden

Voorzichtigheid is geboden bij concomiterende toediening van claritromycine en andere ototoxische geneesmiddelen, vooral aminoglycosiden (zie rubriek 4.4).

#### Colchicine

Colchicine is een substraat voor CYP3A en de effluxtransporter P-glycoproteïne (Pgp). Claritromycine en andere macroliden remmen CYP3A en Pgp. Als claritromycine en colchicine tegelijk worden toegediend, kan remming van Pgp en/of CYP3A door claritromycine leiden tot een verhoogde blootstelling aan colchicine (zie rubriek 4.3 en 4.4).

#### Digoxine

Digoxine wordt beschouwd als een substraat voor de effluxtransporter P-glycoproteïne (Pgp). Claritromycine is een remmer van Pgp. Als claritromycine en digoxine samen worden toegediend, kan de door claritromycine veroorzaakte remming van Pgp leiden tot een hogere blootstelling aan digoxine. In de postmarketingbewaking werden ook verhoogde serumconcentraties van digoxine gerapporteerd bij patiënten die concomitant claritromycine en digoxine kregen. Sommige patiënten hebben klinische tekenen vertoond die consistent waren met digoxinetoxiciteit, waaronder mogelijk fatale ritmestoornissen. De serumdigoxineconcentraties moeten zorgvuldig worden gevolgd als patiënten tegelijkertijd digoxine en claritromycine krijgen.

#### Zidovudine

Gelijktijdige, orale toediening van claritromycine tabletten en zidovudine bij volwassen patiënten met een hiv-infectie kan resulteren in een lagere concentratie in evenwichtstoestand van zidovudine. Omdat claritromycine blijkt te interfereren met de absorptie van tegelijk per os toegediend zidovudine, kan die interactie grotendeels worden vermeden door de inname van claritromycine en zidovudine te spreiden en een interval van 4 uur te laten tussen elke medicatie. Die interactie blijkt niet op te treden bij hiv-geïnfecteerde kinderen die claritromycine suspensie innemen met zidovudine of dideoxyinosine. Die interactie is onwaarschijnlijk als claritromycine via een intraveneus infuus wordt toegediend.

#### Fenytoïne en valproaat

Er zijn spontane of gepubliceerde rapporten van interacties met CYP3A-remmers waaronder claritromycine met geneesmiddelen waarvan we denken dat ze niet door CYP3A worden gemetaboliseerd (bijv. fenytoïne en valproaat). Het wordt aanbevolen de serumspiegel te bepalen als die geneesmiddelen concomitant met claritromycine worden toegediend. Verhoogde serumspiegels werden gerapporteerd.

### **Bidirectionele medicamenteuze interacties**

#### Atazanavir

Zowel claritromycine als atazanavir is substraat voor en remmer van CYP3A en er zijn aanwijzingen van een bidirectionele medicamenteuze interactie. Gelijktijdige toediening van claritromycine (500 mg tweemaal per dag) met atazanavir (400 mg eenmaal per dag) resulteerde in een verdubbeling van de blootstelling aan claritromycine en een daling van de blootstelling aan 14-OH-claritromycine met 70% en een stijging van de AUC van atazanavir met 28%. Gezien de brede therapeutische index van claritromycine hoeft de dosering niet te worden verlaagd bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een matige nierfunctie (creatinineklaring 30 tot 60 ml/min) moet de dosering van claritromycine met 50% worden verlaagd. Bij patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min moet

de dosering van claritromycine met 75% worden verlaagd en moet een geschikte galenische vorm van claritromycine worden gebruikt. Doseringen van claritromycine hoger dan 1.000 mg per dag mogen niet tegelijk met proteaseremmers worden toegediend.

#### Calciumantagonisten

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van claritromycine en calciumantagonisten die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (bv. verapamil, amlodipine, diltiazem), gezien het risico op hypotensie. De plasmaconcentratie van zowel claritromycine als van de calciumantagonisten kan stijgen ten gevolge van de interactie. Hypotensie, bradyaritmieën en lactoacidose werden waargenomen bij patiënten die gelijktijdig claritromycine en verapamil innamen.

#### Itraconazol

Zowel claritromycine als itraconazol is substraat voor en remmer van CYP3A, wat leidt tot een bidirectionele medicamenteuze interactie. Claritromycine kan de plasmaconcentraties van itraconazol verhogen, terwijl itraconazol de plasmaconcentraties van claritromycine kan verhogen. Patiënten die itraconazol en claritromycine concomitant innemen, moeten van dichtbij worden gevolgd op tekenen of symptomen van een verhoogd of verlengd farmacologisch effect.

#### Saquinavir

Zowel claritromycine als saquinavir is substraat voor en remmer van CYP3A en er zijn aanwijzingen van een bidirectionele medicamenteuze interactie. Concomitante toediening van claritromycine (500 mg tweemaal per dag) en saquinavir (capsules van zachte gelatine, 1.200 mg driemaal per dag) aan 12 gezonde vrijwilligers resulteerde in AUC- en  $C_{max}$ -waarden van saquinavir in evenwichtstoestand die 177% en 187% hoger waren dan die die worden gezien met saquinavir alleen. De AUC en de  $C_{max}$  van claritromycine waren ongeveer 40% hoger dan bij toediening van claritromycine alleen. De dosering hoeft niet te worden aangepast als de twee geneesmiddelen gedurende een beperkte tijd worden toegediend in de onderzochte doseringen/galenische vormen. Observaties van medicamenteuze-interactiestudies met de capsule van zachte gelatine zijn mogelijk niet representatief voor de effecten die worden gezien bij gebruik van saquinavir capsules van harde gelatine. Observaties van medicamenteuze-interactiestudies die werden uitgevoerd met saquinavir alleen, zijn mogelijk niet representatief voor de effecten die worden gezien bij behandeling met saquinavir/ritonavir. Als saquinavir tegelijk met ritonavir wordt toegediend, moet rekening worden gehouden met de potentiële effecten van ritonavir op claritromycine.

#### Hydroxychloroquine en chloroquine

Claritromycine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die deze geneesmiddelen ontvangen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, vanwege de mogelijkheid op hartaritmieën en ernstige cardiovasculaire bijwerkingen.

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

#### Zwangerschap

De veiligheid van het gebruik van claritromycine tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Afgaande op variabele resultaten verkregen via onderzoeken met dieren, en ervaring met mensen kan de mogelijkheid van negatieve effecten op de embryofetale ontwikkeling niet worden uitgesloten. Sommige observationele onderzoeken die de blootstelling aan claritromycine tijdens het eerste en tweede trimester evalueren, hebben een verhoogd risico op een miskraam gerapporteerd in vergelijking met geen antibioticagebruik of ander antibioticagebruik tijdens dezelfde periode. De beschikbare epidemiologische onderzoeken over het risico op grote aangeboren afwijkingen bij gebruik van macroliden, waaronder claritromycine, tijdens de zwangerschap leveren tegenstrijdige resultaten op. Daarom wordt het gebruik tijdens een zwangerschap niet geadviseerd zonder de voordelen zorgvuldig af te wegen tegen de risico's.

### Borstvoeding

Claritromycine wordt uitgescheiden in de moedermelk in kleine hoeveelheden. Er wordt geschat dat een zuigeling die uitsluitend borstvoeding krijgt ongeveer 1,7% van de dosis claritromycine binnen zou krijgen, aangepast aan het gewicht van de moeder. Daarom kunnen diarree en fungusinfectie van de slijmvliezen optreden bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, zodat de borstvoeding misschien moet worden stopgezet. De mogelijkheid van sensibilisering moet voor ogen worden gehouden. Het gunstige effect van de behandeling voor de moeder moet worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor de zuigeling.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van claritromycine op de vruchtbaarheid bij mensen. Vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten hebben geen aanwijzingen voor schadelijke effecten opgeleverd.

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

Er zijn geen gegevens over het effect van claritromycine op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Voordat patiënten gaan rijden of machines bedienen, moeten ze rekening houden met de kans op duizeligheid, vertigo, verwardheid en desoriëntatie, die kunnen optreden met het geneesmiddel.

Een verminderd gezichtsvermogen en een wazig zicht kan invloed hebben op de rijvaardigheid van de patiënt en het vermogen om machines te bedienen (rubriek 4.8).

## **4.8 Bijwerkingen**

### ***a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel***

De frequentste en vaak optredende bijwerkingen bij behandeling met claritromycine bij volwassenen en kinderen zijn buikpijn, diarree, nausea, braken en smaakstoornissen. Die bijwerkingen zijn gewoonlijk licht en zijn consistent met het bekende veiligheidsprofiel van macrolideantibiotica (zie rubriek b van rubriek 4.8).

Er was geen significant verschil in de incidentie van die gastro-intestinale bijwerkingen in klinische studies tussen de patiëntenpopulatie met en die zonder vooraf bestaande mycobacteriële infecties.

### ***b. Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm***

De volgende tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen die gemeld werden in klinische studies en in de postmarketingervaring met alle claritromycine formulaties (granulaat voor orale suspensie, filmomhulde tabletten en tabletten met verlengde afgifte) .

De bijwerkingen die op zijn minst vermoedelijk verband houden met claritromycine, worden getoond volgens de system/orgaanklasse en de frequentie. Daarbij wordt gebruikgemaakt van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ) en niet bekend (bijwerkingen uit de postmarketingervaring; kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

### Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: cellulitis<sup>1</sup>, candidiase, gastroenteritis<sup>2</sup>, infectie<sup>3</sup>, vaginale infectie

Niet bekend\*: pseudomembraneuze colitis, erysipelas

### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: leukopenie, neutropenie<sup>4</sup>, trombocytemie<sup>3</sup>, eosinofilie<sup>4</sup>

Niet bekend\*: agranulocytose, trombocytopenie

### Immuunsysteemaandoeningen\*

Soms: anafylactische reactie<sup>1</sup>, overgevoeligheid

Niet bekend\*: anafylactische reacties, angio-oedeem

### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: anorexie, verminderde eetlust

### Psychische stoornissen

Vaak: insomnie

Soms: angst, zenuwachtigheid<sup>3</sup>

Niet bekend: psychotische stoornis, verwarde toestand<sup>5</sup>, depersonalisatie, depressie, desoriëntatie, hallucinatie, abnormale dromen, manie

### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: dysgeusie, hoofdpijn

Soms: verlies van bewustzijn<sup>1</sup>, dyskinesie<sup>1</sup>, duizeligheid, somnolentie<sup>5</sup>, tremor

Niet bekend\*: convulsie, ageusie, parosmie, anosmie, paresthesie

### Oogaandoeningen

Niet bekend: verminderd gezichtsvermogen, wazig zien

### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: vertigo, gehoördaling, tinnitus

Niet bekend\*: doofheid

### Hartaandoeningen

Soms: hartstilstand<sup>1</sup>, atriale fibrillatie<sup>1</sup>, verlengde QT-tijd op het electrocardiogram\*, extrasystolen<sup>1</sup>, palpitaties

Niet bekend\*: torsades de pointes\*, ventrikeltachycardie\*, ventrikelfibrilleren

### Bloedvataandoeningen

Vaak: vasodilatatie<sup>1</sup>

Niet bekend\*: bloeding<sup>#</sup>

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: astma<sup>1</sup>, epistaxis<sup>2</sup>, longembolie<sup>1</sup>

### Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: diarree\*, braken, dyspepsie, nausea, buikpijn

Soms: oesofagitis<sup>1</sup>, gastro-oesofageale refluxziekte<sup>2</sup>, gastritis, stomatitis, glossitis, opgezette buik<sup>4</sup>, constipatie, droge mond, eructatie, flatulentie

Niet bekend\*: acute pancreatitis, verkleuring van de tong, verkleuring van de tanden

### Lever- en galaandoeningen

Vaak: afwijkende leverfunctietest

Soms: cholestasis<sup>4</sup>, hepatitis<sup>4</sup>, verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase, gammaglutamyltransferase verhoogd<sup>4</sup>

Niet bekend\*: leverfalen\*, hepatocellulaire geelzucht

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: rash, hyperhidrose

Soms: bulleuze dermatitis<sup>1</sup>, jeuk, urticaria, maculopapuleuze uitslag<sup>3</sup>

Niet bekend\*: ernstige huidbijwerkingen (SCAR) (bijv. acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP)), stevens-johnsonsyndroom\* en toxische epidermale necrolyse\*, medicamenteuze uitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acne

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: spierspasmen<sup>3</sup>, musculoskeletale stijfheid<sup>1</sup>, spierpijn<sup>2</sup>

Niet bekend\*: rhabdomyolyse<sup>2,6</sup> myopathie

#### Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: verhoogd creatinine in het bloed<sup>1</sup>, verhoogd ureum in het bloed<sup>1</sup>

Niet bekend\*: nierfalen, interstitiële nefritis.

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: flebitis op de injectieplaats<sup>1</sup>

Vaak: pijn op de injectieplaats<sup>1</sup>, ontsteking op de injectieplaats<sup>1</sup>

Soms: malaise<sup>4</sup>, pyrexie<sup>3</sup>, asthenie, pijn op de borst<sup>4</sup>, koude rillingen<sup>4</sup>, vermoeidheid<sup>4</sup>

#### Onderzoeken

Soms: abnormale albumine-globulineverhouding<sup>1</sup>, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed<sup>4</sup>, verhoogde lactaatdehydrogenase in het bloed<sup>4</sup>

Niet bekend\*: stijging van de INR (International normalised ratio)<sup>#</sup>, verlengde protrombinetijd<sup>#</sup>, abnormale kleur van de urine

<sup>1</sup> Bijwerkingen zijn alleen gemeld voor het poeder voor oplossing voor injectie

<sup>2</sup> Bijwerkingen zijn alleen gemeld voor de tabletten met verlengde afgifte

<sup>3</sup> Bijwerkingen zijn alleen gemeld voor het granulaat voor orale suspensie

<sup>4</sup> Bijwerkingen zijn alleen gemeld voor de tabletten met directe afgifte

<sup>5,6</sup> zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

\* Omdat deze reacties vrijwillig worden gemeld door een populatie met een onzekere omvang, is het niet altijd mogelijk om hun frequentie betrouwbaar in te schatten of een oorzakelijk verband te leggen met het aantal dosissen van het geneesmiddel. De blootstelling van patiënten wordt geschat op meer dan 1 miljard behandelingsdagen voor claritromycine.

#### ***c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen***

In sommige van de rapporten van rhabdomyolyse werd claritromycine samen toegediend met statines, fibraten, colchicine of allopurinol (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er zijn postmarketingrapporten van medicamenteuze interacties en effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) (bijv. slaperigheid en verwardheid) bij concomitant gebruik van claritromycine en triazolam. Monitoring van de patiënt op sterkere farmacologische effecten op het CZS wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Speciale populatie: bijwerkingen bij immunogecompromitteerde patiënten (zie rubriek e)

#### ***d. Pediatriche populaties***

Er werden klinische studies uitgevoerd met claritromycine pediatriche suspensie bij kinderen in de leeftijdsgroep van 6 maanden tot 12 jaar. Daarom moeten kinderen jonger dan 12 jaar claritromycine pediatriche suspensie gebruiken.

De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen zullen allicht dezelfde zijn als bij volwassenen.

## *e. Andere speciale populaties*

### *Immunogecompromitteerde patiënten*

Bij aidspatiënten en andere immunogecompromitteerde patiënten die gedurende langere tijd met de hogere doseringen van claritromycine worden behandeld voor mycobacteriële infecties, was het vaak moeilijk om de mogelijke bijwerkingen van toediening van claritromycine te onderscheiden van de onderliggende tekenen van hiv-ziekte (humanaan immunodeficiëntievirus) of een intercurrerende ziekte.

Bij volwassenen waren de frequentste bijwerkingen die werden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met een totale dagdosering van 1.000 mg en 2.000 mg claritromycine: nausea, braken, smaakperversie, buikpijn, diarree, uitslag, flatulentie, hoofdpijn, verstopping, gehoordaling, stijging van de serumspiegels van glutamaat-oxaalacetaattransaminase (SGOT) en glutamaat-pyruvaattransaminase (SGPT). Andere, weinig frequente bijwerkingen waren dyspneu, insomnie en droge mond. De incidenties waren vergelijkbaar bij patiënten die werden behandeld met 1.000 mg en 2.000 mg, maar waren doorgaans 3- tot 4-maal frequenter bij patiënten die een totale dagdosering van 4.000 mg claritromycine kregen.

Bij die immunogecompromitteerde patiënten werden de laboratoriumwaarden geëvalueerd door analyse van de waarden die sterk abnormaal waren (d.w.z. buiten de extreem hoge of extreem lage limiet) voor de gespecificeerde test. Op grond van die criteria had ongeveer 2% tot 3% van de patiënten die 1.000 of 2.000 mg claritromycine per dag kregen, zeer abnormaal verhoogde spiegels van SGOT en SGPT en een abnormaal laag aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes. Een lager percentage van de patiënten in die twee doseringsgroepen had ook verhoogde bloedureumspiegels. Licht verhoogde incidenties van abnormale waarden van alle parameters behalve het aantal witte bloedcellen werden genoteerd bij patiënten die 4.000 mg per dag kregen.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be), Afdeling Vigilantie: Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Overdosering**

### *Symptomen van intoxicatie:*

Uit meldingen blijkt dat inname van grote hoeveelheden claritromycine gastro-intestinale symptomen kan veroorzaken. Eén patiënt met een voorgeschiedenis van bipolair stoornis nam acht gram claritromycine in en vertoonde een veranderde geestegesteldheid, paranoïde gedrag, hypokaliëmie en hypoxemie.

### *Behandeling voor intoxicatie:*

Er is geen specifiek antidotum voor overdosering. Net als bij andere macroliden, wordt niet verwacht dat de serumspiegels van claritromycine merkbaar worden beïnvloed door hemodialyse of peritoneale dialyse.

Bijwerkingen bij een overdosering moeten worden behandeld met onmiddellijke verwijdering van niet-geabsorbeerd geneesmiddel en ondersteunende maatregelen. Ernstige acute allergische reacties worden zeer zelden gezien, bijv. anafylactische shock. Bij de eerste tekenen van overgevoeligheidsreacties moet de behandeling met claritromycine worden stopgezet en moeten onmiddellijk de vereiste maatregelen worden genomen.



## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, Macroliden.  
ATC-code: J01FA09.

#### Werkingsmechanisme:

Clarithromycine, een semisyntetisch derivaat van erytromycine, oefent zijn antibacteriële werking uit door binding aan de 50s ribosomale subeenheid van gevoelige bacteriën en onderdrukt de eiwitsynthese. Het is zeer actief tegen allerlei aerobe en anaerobe grampositieve en gramnegatieve organismen. De minimale remmende concentraties (MIC's) van clarithromycine zijn doorgaans tweemaal lager dan de MIC's van erytromycine.

De 14-hydroxymetaboliet van clarithromycine heeft ook antimicrobiële activiteit. De MIC's van die metaboliet zijn gelijk aan of tweemaal hoger dan de MIC's van de moederverbinding behalve ten opzichte van *Haemophilus influenzae*: tegen die kiem is de 14-hydroxymetaboliet tweemaal actiever dan de moederverbinding.

#### FK/FD relatie

Clarithromycine wordt sterk verspreid over de lichaamsweefsels en -vloten. Gezien de hoge weefselpenetratie zijn de intracellulaire concentraties hoger dan de serumconcentraties. De farmacodynamische parameters die het belangrijkst zijn bij het voorspellen van de activiteit van macroliden, zijn niet afdoende vastgesteld. De tijd boven de MIC (t/MIC) correleert misschien het best met de efficiëntie van clarithromycine; maar aangezien de clarithromycineconcentraties die in respiratoire weefsels en het vocht op het epitheel worden bereikt, hoger zijn dan in het plasma, zou het kunnen dat de respons bij luchtweginfecties niet goed kan worden voorspeld uitgaande van parameters die gebaseerd zijn op plasmaconcentraties.

#### Mechanisme van resistentie:

Resistentiemechanismen tegen macrolideantibiotica zijn een wijziging van de plaats waarop het antibioticum inwerkt, of wijziging en/of actieve efflux van het antibioticum.

De ontwikkeling van resistentie kan worden gemedieerd door chromosomen of plasmiden en kan worden geïnduceerd tot constitutieve expressie. Macrolideresistente bacteriën vormen enzymen die leiden tot methylering van een residueel adenine op ribosomaal RNA en zodoende tot remming van de binding van het antibioticum aan het ribosoom.

Macrolideresistente organismen zijn doorgaans ook resistent tegen lincosamiden en streptogramine B als gevolg van methylering van de ribosomale bindingsplaats. Clarithromycine is ook een sterke inductor van dat enzym. Voorts hebben macroliden een bacteriostatische werking door remming van het peptidyltransferase van ribosomen.

Er bestaat volledige kruisresistentie tussen clarithromycine, erytromycine en azitromycine.

Meticillineresistente en oxacillineresistente stafylokokken (MRSA) en penicillineresistente *Streptococcus pneumoniae* zijn resistent tegen alle thans beschikbare bètalactamantibiotica en macroliden zoals clarithromycine.

#### **Breekpunten**

De volgende breekpunten van clarithromycine, die gevoelige organismen scheiden van resistente, werden vastgesteld door het European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2010-12-20 (v 1.2):

Pathogenen	Aan species gerelateerde breekpunten voor claritromycine <sup>B,C</sup>	
	Gevoelig ≤ (mg/l)	Resistent > (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	-
<i>Pseudomonas</i> spp.	-	-
<i>Acinetobacter</i> spp.	-	-
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	2
<i>Enterococcus</i> spp.	-	-
<i>Streptococcus</i> groepen A, B, C, G	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>D</sup>	0,25	0,5
Andere streptokokken	OA	OA
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-
Grampositieve anaeroben (met uitzondering van <i>Clostridium difficile</i> )	-	-
Gramnegatieve anaeroben	-	-
Niet aan species gerelateerde breekpunten <sup>A</sup>	OA	OA

A. Niet aan species gerelateerde breekpunten werden hoofdzakelijk bepaald op grond van de FK/FD gegevens en hangen niet af van de MIC-distributie ten opzichte van specifieke species. Ze mogen alleen worden gebruikt voor species die niet worden vermeld in de tabel of de voetnoten. De farmacodynamische gegevens voor berekening van niet aan species gerelateerde breekpunten voor macroliden, lincosamines en streptogramines zijn echter niet robuust, vandaar OA.

B. Erytromycine kan worden gebruikt om de gevoeligheid van de opgesomde bacteriën voor de andere macroliden (azitromycine, claritromycine en roxitromycine) te bepalen.

C. Claritromycine wordt gebruikt voor uitroeiing van *H. pylori* (MIC ≤ 0,25 mg/l voor isolaten van het wilde type).

D. De correlatie tussen de MIC's van macroliden ten opzichte van *H. influenzae* en de klinische uitkomst is zwak. De breekpunten voor macroliden en verwante antibiotica worden dan ook zo vastgesteld dat wild type *H. influenzae* als intermediair gevoelig wordt geklasseerd.

“OA” betekent dat er onvoldoende aanwijzingen zijn dat de species in kwestie een goede target is voor behandeling met het geneesmiddel.

Claritromycine wordt gebruikt voor uitroeiing van *H. pylori*; minimale remmende concentratie (MIC) ≤ 0,25 µg/ml, die door het Clinical en Laboratory Standards Institute (CLSI) werd vastgesteld als het gevoelige breekpunt.

### Gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor geselecteerde species en lokale informatie over de resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig moet het advies van een expert worden gevraagd als de lokale prevalentie van resistentie zo hoog is dat het nut van het agens bij minstens sommige types van infecties in twijfel kan worden getrokken.

Pathogenen waarbij resistentie een probleem zou kunnen zijn: de prevalentie van resistentie is gelijk aan of hoger dan 10% in minstens één land van de Europese Unie.

Vaak gevoelige species
Aerobe grampositieve micro-organismen
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus</i> Group F

<p>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</p> <p><i>Bordetella pertussis</i></p> <p><i>Legionella</i> spp.</p> <p><i>Moraxella catarrhalis</i></p> <p><i>Pasteurella multocida</i></p> <p>Anaeroben</p> <p><i>Clostridium</i> spp. andere dan <i>C. difficile</i></p> <p>Andere micro-organismen</p> <p><i>Chlamydia trachomatis</i></p> <p><i>Chlamydia pneumoniae</i></p> <p><i>Chlamydophila psittaci</i></p> <p><i>Mycobacterium</i> spp.</p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<b>Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn</b>
<p>Aerobe grampositieve micro-organismen</p> <p><i>Enterococcus</i> spp. +</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinegevoelige en meticillineresistente+)</p> <p><i>Staphylococcus epidermidis</i>+</p> <p><i>Streptococcus</i> groep A*, B, C, G</p> <p><i>Streptococcus viridans</i></p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i>*+</p> <p>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</p> <p><i>Haemophilus influenzae</i>§</p> <p><i>Helicobacter pylori</i></p> <p>Anaeroben</p> <p><i>Bacteroides</i> spp.</p> <p><i>Peptococcus</i> / <i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>
<b>Inherent resistente organismen</b>
<p>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</p> <p><i>Acinetobacter</i></p> <p><i>Enterobacteriaceae</i></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>Anaeroben</p> <p><i>Fusobacterium</i> spp.</p> <p>Andere micro-organismen</p> <p><i>Mycobacterium tuberculosis</i></p>

# ≥ 10% resistentie in minstens één land van de Europese Unie

\* Species waartegen werkzaamheid is aangetoond in klinische onderzoeken (indien gevoelig)

+ Wijst op species waarbij een hoge mate van resistentie (meer dan 50%) werd waargenomen in één of meer zones/landen/regio's van de EU

§ Breekpunten voor macroliden en verwante antibiotica zijn zo vastgelegd dat ze wild type *H. influenzae* als intermediair gevoelig klasseren.

### Andere informatie

De gevoeligheid van *Streptococcus pneumoniae* en *Streptococcus* spp. voor claritromycine en de resistentie van *Streptococcus pneumoniae* en *Streptococcus* spp. tegen claritromycine kunnen worden voorspeld door erytromycine te testen.

De meeste beschikbare klinische ervaring van gecontroleerde, gerandomiseerde klinische studies wijst erop dat claritromycine 500 mg tweemaal per dag in combinatie met een ander antibioticum, bijv. amoxicilline of metronidazol en bijv. omeprazol (gegeven in goedgekeurde dosering) gedurende 7 dagen *H. pylori* in > 80% van de gevallen uitroeit bij patiënten met een gastroduodenaal ulcus. Zoals verwacht, werd een significant lager eradicatorpercentage waargenomen bij patiënten met

*H. pylori* stammen die bij de start van de behandeling resistent waren tegen metronidazol. Daarom moet rekening worden gehouden met lokale informatie over de prevalentie van resistentie en lokale therapeutische richtlijnen bij de keuze van een geschikt combinatieschema voor een eradicatietherapie voor *H. pylori*. Bij patiënten met een persisterende infectie moet bij het overwegen van een ander behandelingsschema voor een nieuwe kuur rekening worden gehouden met de mogelijke ontwikkeling van secundaire resistentie (bij patiënten met aanvankelijk gevoelige stammen).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie:*

Claritromycine wordt snel en goed geabsorbeerd in het maag-darmkanaal, vooral in het jejunum, maar ondergaat een uitgebreid eerstestapagemetabolisme na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van een tablet claritromycine van 250 mg is ongeveer 50%. De biologische beschikbaarheid van de suspensie is gelijk aan of licht hoger dan die van de tabletten. Het farmacokinetische profiel van de suspensie bij kinderen stemt overeen met het farmacokinetische profiel van de suspensie bij volwassenen. Voedsel vertraagt de absorptie licht, maar heeft geen invloed op de mate van biologische beschikbaarheid. Daarom mag claritromycine worden gegeven zonder rekening te houden met voedsel. Gezien zijn chemische structuur (6-O-methylerytromycine) is claritromycine vrij resistent tegen afbraak door maagzuur. Na orale toediening van 250 mg tweemaal per dag worden bij volwassenen piekplasmaspiegels van 1-2 µg/ml claritromycine waargenomen. Na toediening van 500 mg claritromycine tweemaal per dag was de piekplasmaconcentratie 2,8 µg/ml. Bij kinderen werden de volgende steady-stateparameters waargenomen na de negende dosis van een behandelingsschema van 7,5 mg/kg tweemaal per dag: gemiddelde waarden voor claritromycine:  $C_{\max}$  4,60 µg/ml, AUC 15,7 µg.uur/ml en  $T_{\max}$  2,8 uur. De overeenstemmende gemiddelde waarden voor de 14-OH-metabooliet waren respectievelijk: 1,64 µg/ml, 6,69 µg.uur/ml en 2,7 uur.

Na toediening van 250 mg claritromycine tweemaal per dag bereikt de microbiologisch actieve 14-hydroxymetabooliet piekplasmaconcentraties van 0,6 µg/ml. De evenwichtstoestand wordt binnen 2 dagen bereikt.

### *Distributie:*

Claritromycine dringt goed in verschillende compartimenten. Het distributievolume wordt geraamd op 200-400 l. Claritromycine geeft in sommige weefsels concentraties die meerdere malen hoger zijn dan de circulerende spiegel van de werkzame stof. Verhoogde spiegels werden teruggevonden in de amandelen en het longweefsel. Claritromycine dringt ook in het maagslijm.

In therapeutische spiegels bindt claritromycine zich voor ongeveer 70% aan plasmaproteïnen.

### *Biotransformatie en eliminatie:*

Claritromycine wordt snel en sterk in de lever gemetaboliseerd. Het metabolisme gebeurt in de lever via het cytochroom P450-systeem. Er worden drie metaboolieten beschreven: N-demethylclaritromycine, decladinosylclaritromycine en 14-hydroxyclearitromycine.

De farmacokinetiek van claritromycine is niet-lineair door verzadiging van het levermetabolisme bij hoge doseringen. De eliminatiehalfwaardetijd steeg van 2-4 uur na toediening van 250 mg claritromycine tweemaal per dag tot 5 uur na toediening van 500 mg claritromycine tweemaal per dag. Bij toediening van 250 mg om de 12 uur (tweemaal per dag) bedraagt de halfwaardetijd van de actieve 14-OH-metabooliet 5 tot 6 uur.

Claritromycine wordt voor ongeveer 20-40% in de urine uitgescheiden als onveranderde werkzame stof. Dat percentage stijgt als de dosering wordt verhoogd. 10% tot 15% wordt in de urine uitgescheiden als 14-hydroxymetabooliet. De rest wordt in de feces uitgescheiden. Nierinsufficiëntie verhoogt de claritromycinespiegels in het plasma als de dosering niet wordt verlaagd. De totale

plasmaklaring werd geraamd op ongeveer 700 ml/min (11,7 ml/s) met een renale klaring van ongeveer 170 ml/min (2,8 ml/s).

#### *Speciale populaties*

Nierinsufficiëntie: een verminderde nierfunctie/nierinsufficiëntie resulteert in verhoogde plasmaconcentraties van claritromycine en de actieve metaboliet.

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

In studies van 4 weken bij dieren was de toxiciteit van claritromycine gerelateerd aan de dosering en de duur van de behandeling. In alle species werden de eerste tekenen van toxiciteit waargenomen in de lever. Bij honden en apen werden leverletsels waargenomen binnen 14 dagen. De systemische mate van blootstelling die gerelateerd is aan die toxiciteit, is niet in detail bekend, maar toxische doseringen (300 mg/kg/dag) waren duidelijk hoger dan de therapeutische doseringen die bij de mens worden aanbevolen. Andere aangetaste weefsels zijn de maag, de thymus en andere lymfoïde weefsels en de nieren. Bij bijna therapeutische doseringen zijn injectie van het oogbindvlies en traansecretie alleen opgetreden bij honden. Bij toediening van een massale dosis van 400 mg/kg/dag ontwikkelden sommige honden en apen corneaopaciteiten en/of -oedeem.

In *in-vitro*- en *in-vivo* studies werd aangetoond dat claritromycine geen genotoxisch potentieel had. Studies naar reproductietoxiciteit toonden aan dat toediening van claritromycine in een dosering van 2x de klinische dosering bij konijnen (i.v.) en 10x de klinische dosering bij apen (p.o.) resulteerde in een verhoogde incidentie van spontane miskramen. Die doses gingen samen met toxiciteit voor de moederdieren. In studies bij ratten werd over het algemeen geen embryotoxiciteit of teratogeniciteit waargenomen. Cardiovasculaire misvormingen werden evenwel waargenomen in twee studies bij ratten die werden behandeld met doseringen van 150 mg/kg/dag. Bij muizen werd bij toediening van doseringen gelijk aan 70x de klinische dosering een gespleten verhemelte gezien met een wisselende incidentie (3-30%).

Claritromycine werd teruggevonden in de melk van zogende dieren.

Bij muizen en ratten van 3 dagen oud waren de LD<sub>50</sub>-waarden ongeveer de helft van die bij volwassen dieren. Het toxiciteitsprofiel bij jonge dieren was vergelijkbaar met dat bij volgroeide dieren, maar in sommige studies werd een hogere nefrotoxiciteit gerapporteerd bij pasgeboren ratten. Bij jonge dieren werd ook een lichte daling van het aantal erythrocyten, plaatjes en leukocyten gevonden.

Het carcinogene potentieel van claritromycine werd niet onderzocht.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Poloxamer 188  
Povidon K 30 (E1201)  
Hypromellose (E464)  
Macrogol 6000  
Titaandioxide (E171)  
Metacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer (1:1)  
Triëthylcitraat (E1505)  
Glycerolmonostearaat  
Polysorbaat 80 (E433)  
Sucrose  
Maltodextrine  
Kaliumsorbaat (E202)

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)  
Xanthaangom (E415)  
Fruitydranksmak (natuurlijke en kunstmatige smaakstoffen waaronder maltodextrine, gewijzigd zetmeel, natrium en maltol).

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Na reconstitutie: 14 dagen.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

Na reconstitutie: bewaren beneden 25 °C.

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

HDPE-flessen van 60 ml, 120 ml en 240 ml met een kindveilige PP-schroefdop en een orale PE/PP-doseerspuit (5 ml) met vulmerktekens op 2,5 ml, 3,75 ml en 5,0 ml en/of een PE/PP-maatlepel met vulmerktekens op 1,25 ml, 2,5 ml en 5,0 ml.

125 mg/5 ml:

Verpakkingsgrootten:

1 fles bevat 34,1 g granulaat voor orale suspensie voor 50 ml gebruiksklare suspensie (vereiste hoeveelheid water: 29,5 ml) of

41,0 g granulaat voor orale suspensie voor 60 ml gebruiksklare suspensie (vereiste hoeveelheid water: 35,4 ml) of

54,6 g granulaat voor orale suspensie voor 80 ml gebruiksklare suspensie (vereiste hoeveelheid water: 47,2 ml) of

68,3 g granulaat voor orale suspensie voor 100 ml gebruiksklare suspensie (vereiste hoeveelheid water: 59,0 ml) of

81,9 g granulaat voor orale suspensie voor 120 ml gebruiksklare suspensie (vereiste hoeveelheid water: 70,8 ml).

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

250 mg/5 ml:

Verpakkingsgrootten:

1 fles bevat 34,1 g granulaat voor orale suspensie voor 50 ml gebruiksklare suspensie (vereiste hoeveelheid water: 28,5 ml) of

41,0 g granulaat voor orale suspensie voor 60 ml gebruiksklare suspensie (vereiste hoeveelheid water: 34,2 ml) of

54,6 g granulaat voor orale suspensie voor 80 ml gebruiksklare suspensie (vereiste hoeveelheid water: 45,6 ml) of

68,3 g granulaat voor orale suspensie voor 100 ml gebruiksklare suspensie (vereiste hoeveelheid water: 57,0 ml).

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

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

De fles moet worden gevuld met twee derde van de totale vereiste hoeveelheid water, moet daarna goed worden geschud en moet vervolgens verder met water worden gevuld tot het merkteken en moet dan opnieuw worden geschud. De fles goed schudden voor elke toepassing.

Na reconstitutie met water resulteert het geneesmiddel in een witte tot beige suspensie.

Als de dosis wordt gegeven met de orale doseerspuit, moet de adaptor voor de spuit in de flessenhals worden gestoken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **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**

125 mg/5 ml: BE408825  
250 mg/5 ml: BE408834

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 januari 2012  
Datum van laatste verlenging: 10 maart 2018

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

05/2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2024