

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Panclamox 40 / 500 / 1000 mg, maagsapresistente tablet / filmomhulde tablet / filmomhulde tablet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Panclamox bevat 3 verschillende werkzame bestanddelen.

Elk actief bestanddeel is beschikbaar als een aparte farmaceutische vorm:

Elke maagsapresistente tablet (gele, ovale omhulde tablet) bevat 40 mg pantoprazol (als pantoprazol natriumsesquihydraat).

Elke filmomhulde tablet (lichtgeel, ovaal) bevat 500 mg claritromycine.

Elke filmomhulde tablet (wit tot crèmekleurig, ovaal, biconvex) bevat 1000 mg amoxicilline (als amoxicilline trihydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Iedere maagsapresistente pantoprazol tablet bevat 2 microgram kleurstof Ponceau 4R aluminium karmijn (E 124).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Combinatieverpakking

Maagsapresistente tablet

Pantoprazol: Een gele, ovale omhulde tablet (11,7 x 6,0 mm).

Filmomhulde tablet

Claritromycine: lichtgele, ovale tablet (15,6 x 7,9 mm)

Filmomhulde tablet

Amoxicilline: witte tot cremekleurige, ovale biconvexe tablet met een breukstreep aan beide kanten (22,5 x 11 mm)

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Combinatietherapie voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* bij patiënten met peptische ulcera met het doel de kans op recidief van ulcus duodeni en ulcus ventriculi, veroorzaakt door dit micro-organisme, te verlagen.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Bij patiënten met maagzweren en zweren in de twaalfvingerige darm die *Helicobacter pylori*-positief zijn, dient eradicatie van de bacterie met een combinatietherapie bereikt te worden.

Dosering

De aanbevolen dosering is als volgt:

Tablet met werkzaam bestanddeel	Aantal tabletten	Dosisregime
40 mg pantoprazol	1	Tweemaal daags
500 mg claritromycine	1	Tweemaal daags
1000 mg amoxicilline	1	Tweemaal daags

Duur van de behandeling

De combinatietherapie wordt over het algemeen toegepast voor een periode van 7 dagen en kan worden verlengd tot maximaal 2 weken. Indien additionele behandeling met pantoprazol noodzakelijk is om genezing van de ulcera te verzekeren, zijn maagsapresistente tabletten met 40 mg pantoprazol daarvoor aangewezen.

Speciale populaties

Verminderde leverfunctie

Panclamox mag niet worden gebruikt bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis aangezien er momenteel geen gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en veiligheid van een combinatietherapie bij deze patiënten (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Verminderde nierfunctie

Panclamox mag niet worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie aangezien er momenteel geen gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en veiligheid van een combinatietherapie bij deze patiënten (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Panclamox bij kinderen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De tabletten dienen 's morgens 1 uur voor het ontbijt en 's avonds 1 uur voor de maaltijd met voldoende vloeistof (bijvoorbeeld een glas water) water te worden ingenomen zonder te kauwen.

4.3 Contra-indicaties

Panclamox is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor pantoprazol, gesubstitueerde benzimidazolen, amoxicilline, penicillines, cefalosporines, claritromycine, andere macrolide antibiotica of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Voorgeschiedenis van een ernstige onmiddellijke overgevoeligheidsreactie (bijv. anafylaxie) op een ander bètalactamantibioticum (bijv. een cefalosporine, een carbapenem of monobactam).

In geval van overgevoeligheid voor amoxicilline of penicillines dient Panclamox niet gebruikt te worden vanwege het risico op een anafylactische shock.

Panclomox bevat de protonpompremmer pantoprazol en mag daarom niet in combinatie met atazanavir gebruikt worden, aangezien er een interactie bestaat tussen protonpompremmers en atazanavir (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van Panclamox en ergot alkaloiden (bijv. ergotamine of dihydro-ergotamine is gecontra-indiceerd, aangezien dit kan leiden tot ergototoxiciteit (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van Panclamox en één van de volgende middelen is gecontra-indiceerd: astemizol, cisapride, domperidon, pimozide, terfenadine aangezien dit een verlenging van het QT-interval en hartritme stoornissen, waaronder ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren, en Torsades de Pointes, tot gevolg kan hebben (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van Panclamox met ticagrelor, ivabradine of renolazine is gecontra-indiceerd.

Panclamox dient niet te worden gegeven aan patiënten met elektrolytstoornis (hypokaliëmie of hypomagnesiëmie vanwege het risico op verlenging van het QT-interval, zie rubriek 4.4).

Panclamox mag niet worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van een verlengd QT-interval (congenitale of bewezen en verworven QT-verlenging) of ventriculaire aritmie, inclusief Torsades de Pointes (zie rubriek 4.4 en 4.5 claritromycine).

Panclamox mag niet tegelijk worden gebruikt met de HMG-CoA-reductaseremmers (statines), welke voornamelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (lovastatine of simvastatine), vanwege het verhoogde risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4 en 4.5 claritromycine).

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

Net als bij andere sterke CYP3A4 remmers dient Panclamox niet te worden gebruikt bij patiënten die ook colchicine gebruiken.

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

Patiënten met een verminderde nier- en leverfunctie

Panclamox mag niet worden gebruikt bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis of verminderde nierfunctie (creatinineklaring van minder dan 30 ml/min), aangezien er momenteel geen

gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en veiligheid van Panclamox als combinatietherapie bij deze patiënten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Panclamox dient niet te worden gebruikt voor behandeling van lichte gastro-intestinale klachten, zoals functionele dyspepsie.

Panclamox dient niet aan zwangere vrouwen voorgeschreven te worden zonder zorgvuldig de voordelen en de risico's tegen elkaar af te wegen, vooral gedurende het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Bij keuze voor het therapeutisch regime met Panclamox moet rekening gehouden worden met de tolerantie van de patiënt en de therapeutische richtlijnen.

Na 4-6 weken na het stoppen van de behandeling dient een succesvolle eradicatie van *Helicobacter pylori* bevestigd te worden.

Als eradicatie niet succesvol is, dient voor de start van een verdere behandelingscyclus een biopsie van de gastrische mucosa verkregen te worden om de resistentie status te bepalen.

Verder onderzoek dient overwogen te worden als de symptomen aanhouden ondanks een adequate behandeling.

Daarnaast moet men voor het gebruik van Panclamox over voldoende informatie beschikken met betrekking tot de lokale gevoeligheidsgegevens van *H. Pylori* voor de antibiotica in de combinatieverpakking. Bij aanwezigheid van resistentie tegen claritromycine en/of amoxicilline zijn andere combinaties aangewezen.

Voorts dient men rekening te houden met het ontstaan van resistente typen van *Helicobacter pylori* bij de behandeling van *Helicobacter pylori* -gerelateerde recidiverende ulcus duodeni. In dat geval kan het nodig zijn om een andere geschikte combinatietherapie te overwegen.

In aanwezigheid van elk alarmsymptoom (bijv. significant onbedoeld gewichtsverlies, herhaaldelijk braken, dysfagie, haematemesis, bloedarmoede of melaena) en wanneer een maagzweer wordt verdacht of aanwezig is, moet maligniteit worden uitgesloten, daar behandeling met pantoprazol de symptomen hiervan kan maskeren en de diagnose kan vertragen.

Panclamox dient niet te worden gebruikt bij patiënten met ernstige maag- of darmaandoeningen met braken en diarree, aangezien dit de absorptie kan verminderen en kan leiden tot een verminderde werkzaamheid.

De serumconcentraties van transaminasen (ASAT, ALAT), γ -GT, alkaline fosfatasen en bilirubine moeten nauwlettend gecontroleerd worden bij patiënten bij wie een verminderde leverfunctie vermoed wordt. Bij een stijging van de leverenzymen moet de behandeling gestaakt worden (zie ook rubriek 4.3).

Pseudomembraneuze colitis is gemeld bij bijna alle antibacteriële middelen, en kan in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Door *Clostridium difficile* veroorzaakte diarree (CDAD) is gemeld bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen en deze kan in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis (zie rubriek 4.8 amoxicilline en claritromycine). De behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale darmflora, die kan leiden tot overmatige groei van *C. difficile*. Bij alle patiënten die diarree melden na gebruik van antibiotica dient rekening gehouden te worden met CDAD. Een zorgvuldige anamnese is noodzakelijk, aangezien meer dan twee maanden na de toediening van antibacteriële middelen nog CDAD is gemeld. Daarom dient staken van de behandeling met Panclamox te worden overwogen, ongeacht de indicatie. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen moeten vermeden worden.

Langdurig gebruik van amoxicilline en claritromycine kan soms leiden tot een overgroei van niet-gevoelige bacteriën of schimmels. Patiënten dienen daarom nauwkeurig gecontroleerd te worden op superinfecties. Bij een superinfectie dient de behandeling met Panclamox gestaakt te worden en een passende behandeling te worden begonnen.

Pediatrische patiënten

Er is tot nu toe geen ervaring met behandeling bij kinderen.

Pantoprazol

Gelijktijdige toediening met atazanavir

Gelijktijdige toediening van atazanavir met protonpompinhibitoren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Als er wordt geoordeeld dat de combinatie van atazanavir met een protonpompinhibitor onvermijdbaar is, dan is een nauwe klinische opvolging (bijvoorbeeld viral load) aanbevolen in combinatie met een verhoging van de dosis atazanavir tot 400 mg met daarbij 100 mg ritonavir. Een dosis van 20 mg pantoprazol per dag mag niet overschreden worden. In dit geval wordt een behandeling met Panclamox niet aanbevolen.

Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën

Pantoprazol kan naar verwachting, zoals alle protonpompinhibitoren, de tellingen van bacteriën die normaal gesproken aanwezig zijn in het bovenste deel van het gastro-intestinale stelsel verhogen. Behandeling met pantoprazol 40 mg kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën (zoals *Salmonella*, *Campylobacter* en *C. difficile*).

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)

Protonpompremmers worden geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral in gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen en dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te overwegen de behandeling met Panclamox stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

Interferentie met laboratoriumtests

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen moet een behandeling met Panclamox ten minste 5 dagen vóór de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na

de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de protonpompremmer worden herhaald.

Invloed op vitamine B12 absorptie

Pantoprazol kan, zoals alle zuurremmende geneesmiddelen, de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Hiermee moet rekening gehouden worden in geval van een langdurige behandeling bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of met risicofactoren voor gereduceerde vitamine B12 absorptie, wanneer zich bijhorende klinische symptomen manifesteren.

Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie is gemeld bij patiënten die gedurende ten minste drie maanden, maar in de meeste gevallen langer dan 1 jaar, werden behandeld met een protonpompremmer zoals pantoprazol. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie kunnen optreden, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie, maar deze kunnen sluipend beginnen en daarom over het hoofd worden gezien. Bij de meeste getroffen patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na magnesiumsuppletie en stopzetting van de behandeling met de betreffende protonpompremmer. Voor patiënten die naar verwachting langdurig behandeld zullen worden of die protonpompremmers gebruiken samen met digoxine of geneesmiddelen die kunnen leiden tot hypomagnesiëmie (bv. diuretica) moet overwogen worden de magnesiumwaarden te meten, vóór start van de behandeling en op gezette tijden tijdens de behandeling.

Botfracturen

Protonpompremmers, vooral wanneer deze in hoge doseringen en gedurende een langere periode (> 1 jaar) gebruikt worden, kunnen het risico op een heup-, pols- en wervelfractuurlicht verhogen, voornamelijk bij ouderen of in aanwezigheid van andere erkende risicofactoren. Observatoire studies suggereren dat protonpompremmers het totale risico op fracturen met 10-40% kunnen verhogen. Sommige van deze verhogingen kunnen aan andere risicofactoren worden toegeschreven. Patiënten met risico op osteoporose moeten een behandeling volgens de huidige klinische behandelrichtlijnen krijgen en afdoende vitamine D en calcium innemen.

Clarithromycine

Overgevoeligheid – anafylactische reactie

In geval van ernstige acute overgevoeligheidsreacties, zoals anafylaxie, ernstige cutane bijwerkingen (SCAR) (bijv. acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse en geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), moet de behandeling met claritromycine onmiddellijk worden gestaakt en moet met spoed een passende behandeling worden ingesteld.

Clarithromycine wordt hoofdzakelijk door de lever gemetaboliseerd. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van dit antibioticum bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Voorzichtigheid is ook geboden bij gebruik van claritromycine bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Leverfunctiestoornissen, waaronder verhoogde leverenzymen en hepatocellulaire en/of cholestatische hepatitis, met of zonder geelzucht, zijn gemeld bij gebruik van claritromycine. Deze leverfunctiestoornis kan ernstig zijn en is meestal omkeerbaar. Er zijn gevallen van fataal leverfalen gemeld (zie rubriek 4.8 claritromycine). Sommige patiënten kunnen eerder een leveraandoening

hebben gehad of andere hepatotoxische geneesmiddelen hebben gebruikt. Patiënten moet worden aangeraden met de behandeling te stoppen en hun arts te raadplegen als er tekenen en symptomen van een leverziekte ontstaan zoals anorexie, geelzucht, donkere urine, pruritus of een gevoelige buik.

Bij oudere patiënten dient de mogelijkheid van nierinsufficiëntie overwogen te worden. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Er dient aandacht besteed te worden aan patiënten die zijn behandeld met lincomycine of clindamycine omdat kruisovergevoelighedsreacties kunnen optreden en de kans op kruisresistentie aanwezig is.

Cardiovasculaire voorvallen

Bij behandeling met macroliden zoals claritromycine werden verlengde cardiale repolarisatie en verlengd QT-interval gezien, wat bijdraagt aan een risico op hartritmestoornissen en torsades de pointes (zie paragraaf 4.8). Omdat de volgende situaties zorgen voor een verhoogd risico op ventriculaire aritmie (inclusief torsades de pointes), dient claritromycine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij de volgende patiënten:

- Patiënten met een kransslagaderaandoening, ernstige cardiale insufficiëntie, geleidingsstoornissen of klinisch relevante bradycardie
- Patiënten met een verstoring van de elektrolyten. Claritromycine mag niet gegeven worden aan patiënten met hypokaliëmie (zie rubriek 4.3)
- Patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken die mogelijk het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5 claritromycine)
- Gelijktijdig gebruik van claritromycine met astemizol, cisapride, pimozide en terfenadine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
- Claritromycine mag niet worden gebruikt bij patiënten met congenitale of bewezen en verworven QT-verlenging of 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.

Post-marketing meldingen

Nadat het middel in de handel is gebracht is colchicinetoxiciteit gemeld na gelijktijdig gebruik van claritromycine en colchicine, vooral bij ouderen, en soms bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij enkele van deze patiënten is overlijden gemeld (zie rubriek 4.5). Gelijktijdige toediening van claritromycine en colchicine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden met betrekking tot de gelijktijdige toediening van claritromycine en triazolobenzodiazepinen zoals triazolam en intraveneuze of buccale (oromucosale) midazolam (zie rubriek 4.5 claritromycine).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van claritromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, vooral met aminoglycosiden. Tijdens en na de behandeling dient de vestibulaire en gehoorfunctie te worden gecontroleerd.

Claritromycine is een remmer van CYP3A4 en gelijktijdig gebruik met middelen die CYP3A4 induceren of die gemetaboliseerd worden door een grote hoeveelheid van dit enzym moet beperkt blijven tot situaties waar dit duidelijk geïndiceerd is (zie rubriek 4.5 claritromycine).

HMG-CoA-reductaseremmers (statines): Gelijktijdig gebruik van claritromycine met lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig voorschrijven van claritromycine met andere statines. Rhabdomyolyse is gemeld bij patiënten die claritromycine gelijktijdig met statines gebruikten. De patiënten dienen gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van myopathie. Wanneer gelijktijdig gebruik van claritromycine met statines niet kan worden vermeden, wordt het aanbevolen om de laagst geregistreerde dosis van de statine voor te schrijven. Het gebruik van een statine die niet afhankelijk is van het CYP3A-metabolisme (bv. fluvastatine) kan worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Orale hypoglykemische middelen/ insuline: Gelijktijdig gebruik van claritromycine en orale hypoglykemische middelen (zoals sulfonyleureumderivaten) en/of insuline kan leiden tot een aanzienlijke hypoglykemie. Aanbevolen wordt om de bloedglucosespiegel zorgvuldig te controleren (zie rubriek 4.5).

Orale anticoagulantia: Er is een risico op ernstige bloedingen en aanzienlijke verhogingen van de International Normalized Ratio (INR) en de protrombinetijd als claritromycine tegelijk met warfarine wordt toegediend (zie rubriek 4.5 claritromycine). Voorzichtigheid is geboden wanneer claritromycine gelijktijdig wordt toegediend met direct werkende orale anticoagulantia zoals dabigatran, rivaroxaban, apixaban en edoxaban, met name bij patiënten met een hoog risico op bloedingen (zie rubriek 4.5). De INR en de protrombinetijd dienen frequent te worden gecontroleerd zolang de patiënten tegelijk claritromycine en orale anticoagulantia krijgen.

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

Zoals bekend bij andere macroliden, kan claritromycine exacerbatie of verergering van de symptomen van myasthenia gravis veroorzaken en moet daarom met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.8 claritromycine).

Amoxicilline

Overgevoeligheidsreacties

Voor een behandeling met amoxicilline wordt gestart, moet zorgvuldig worden gevraagd naar vroegere overgevoeligheidsreacties op penicillines, cefalosporines of andere bètalactamantibiotica (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactoïde reacties en ernstige reacties van de huid) zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met penicilline. Overgevoeligheidsreacties kunnen zich ook ontwikkelen tot het Kounis-syndroom. Dit is een ernstige

allergische reactie die kan resulteren in een myocardinfarct (zie rubriek 4.8). Die reacties treden vaker op bij individuen met een voorgeschiedenis van penicillineovergevoeligheid en atopische individuen. Als er een allergische reactie optreedt, moet de behandeling met amoxicilline worden stopgezet en moet een geschikte alternatieve behandeling worden ingesteld.

Het geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom (drug-induced enterocolitis syndrome [DIES]) is voornamelijk gemeld bij kinderen die amoxicilline kregen (zie rubriek 4.8). DIES is een allergische reactie met als belangrijkste symptoom langdurig braken (1-4 uur na toediening van het geneesmiddel), in afwezigheid van allergische huid- of ademhalings symptomen. Verdere symptomen kunnen buikpijn, diarree, hypotensie of leukocytose met neutrofilie omvatten. Er zijn ernstige gevallen geweest, waaronder progressie tot shock.

Niet-gevoelige organismen

Amoxicilline is niet geschikt voor de behandeling van sommige infecties tenzij de pathogene kiem al gedocumenteerd is en gevoelig is of als het zeer waarschijnlijk is dat de pathoogeen in aanmerking komt voor een behandeling met amoxicilline (zie rubriek 5.1).

Convulsies

Convulsies kunnen optreden bij patiënten met een verminderde nierfunctie, patiënten die hoge doseringen krijgen of patiënten met predisponerende factoren (bv. voorgeschiedenis van epileptische aanvallen, behandelde epilepsie of meningeale aandoeningen) (zie rubriek 4.8).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie moet de dosis worden aangepast volgens de mate van nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2)

Huidreacties

Het optreden van een veralgemeend erytheem met pustulae en koorts bij het starten van de behandeling kan een symptoom zijn van een acute, veralgemeende exanthemateuze pustulose (AGEP, zie rubriek 4.8). In dat geval moet amoxicilline worden stopgezet en is latere toediening gecontra-indiceerd.

Amoxicilline moet worden vermeden bij vermoeden van mononucleosis infectiosa aangezien het optreden van een morbilliforme uitslag in verband werd gebracht met die ziekte na gebruik van amoxicilline.

Overgroei van niet-gevoelige kiemen

Langdurig gebruik kan soms resulteren in overgroei van niet-gevoelige kiemen.

Met antibiotica samenhangende colitis is gerapporteerd met bijna alle antibacteriële middelen. De ernst ervan kan gaan van licht tot levensbedreigend (zie rubriek 4.8). Daarom is het belangrijk die diagnose voor ogen te houden bij patiënten die diarree krijgen tijdens of na toediening van antibiotica. In geval van een met antibiotica samenhangende colitis moet amoxicilline onmiddellijk worden

stopgezet, moet een arts worden geraadpleegd en moet een geschikte behandeling worden gestart. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, zijn gecontra-indiceerd in die situatie.

Langere behandeling

Periodieke evaluatie van de orgaansysteemfuncties waaronder de nier-, de lever- en de hematopoëtische functie is raadzaam tijdens een langere behandeling. Verhoogde leverenzymen en veranderingen in het aantal bloedcellen werden gemeld (zie rubriek 4.8).

Anticoagulantia

Een verlengde protrombinetijd is zelden gerapporteerd bij patiënten die amoxicilline kregen. Er moet worden gezorgd voor een geschikte monitoring als tevens anticoagulantia worden voorgeschreven. Een aanpassing van de dosering van orale anticoagulantia kan noodzakelijk zijn om het gewenste niveau van antistolling te handhaven (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Kristalurie

Bij patiënten met een verminderde diurese werd zeer zelden kristalurie (waaronder acuut nierletsel) gezien, overwegend met parenterale behandeling. Tijdens toediening van hoge doses amoxicilline is het raadzaam voldoende vocht toe te dienen en te zorgen voor een goede diurese om de mogelijkheid van vorming van amoxicillinekristalurie te verkleinen. Bij patiënten met een blaaskatheter moet regelmatig worden gecontroleerd of de katheter nog doorgankelijk is (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Interferentie met diagnostische tests

Verhoogde amoxicillinespiegels in het serum en de urine zullen waarschijnlijk invloed uitoefenen op bepaalde laboratoriumtests. Door de hoge urinaire concentraties van amoxicilline geven chemische methoden vaak fout-positieve uitkomsten.

Bij het opsporen van glucose in urine tijdens behandeling met amoxicilline wordt aanbevolen enzymatische glucoseoxidasemethoden te gebruiken.

De aanwezigheid van amoxicilline kan de oestrioltestresultaten bij zwangere vrouwen verstoren.

Belangrijke informatie over hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat de kleurstof Ponceau 4R aluminium karmijn (E 124), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Dit middel bevat natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn farmacokinetische interactiestudies uitgevoerd bij mensen met gelijktijdige toediening van pantoprazol en claritromycine of amoxicilline. Er werden geen klinisch relevante interacties gevonden.

Voor de mogelijke interacties met andere middelen worden de drie componenten van Panclamox afzonderlijk beschreven.

Pantoprazol

Effect van pantoprazol op de absorptie van andere geneesmiddelen

Vanwege grondige en langdurige remming van de maagzuursecretie kan pantoprazol de absorptie verminderen van geneesmiddelen waarvan de biologische beschikbaarheid in belangrijke mate bepaald wordt door de gastrische pH, bv. sommige azole-antimycotica zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol en andere geneesmiddelen zoals erlotinib.

HIV-medicatie

Gelijktijdige toediening van pantoprazol wordt niet aanbevolen met hiv-proteaseremmers waarvan de absorptie afhankelijk is van de gastrische pH, zoals atazanavir, vanwege de significante vermindering van hun biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.4).

Als de combinatie van hiv-proteaseremmers met een protonpompremmer als onvermijdelijk wordt beschouwd, wordt nauwkeurige klinische controle aanbevolen. Een dosis pantoprazol van 20 mg per dag mag niet worden overschreden. De dosis van de hiv-proteaseremmers moet mogelijk worden aangepast.

Coumarine anticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)

Hoewel er geen interacties zijn waargenomen in klinisch farmacokinetische studies bij gelijktijdige toediening van fenprocoumon of warfarine, is in een aantal geïsoleerde gevallen in de post-marketing periode een verandering in INR-waarde waargenomen tijdens gelijktijdige toediening. Monitoring van de protrombinetijd/INR wordt daarom aanbevolen bij patiënten die behandeld worden met coumarine anticoagulantia (bv. fenprocoumon of warfarine), na initiatie, beëindigen of gedurende onregelmatig gebruik van pantoprazol.

Andere interactiestudies

Pantoprazol wordt in hoge mate in de lever gemetaboliseerd via het cytochroom P450 enzymstelsel. De belangrijkste metabole route is demethylatie door CYP2C19 en andere metabole routes omvatten oxidatie door CYP3A4.

Interactiestudies met geneesmiddelen die via dezelfde routes worden gemetaboliseerd, zoals carbamazepine, diazepam, glibenclamide, nifedipine, en een oraal contraceptivum dat levonorgestrel en ethinylestradiol bevat, toonden geen klinisch significante interacties.

Resultaten van een reeks interactiestudies toonden aan dat pantoprazol geen effect heeft op het metabolisme van actieve stoffen gemetaboliseerd door CYP1A2 (zoals cafeïne, theofylline), CYP2C9 (zoals piroxicam, diclofenac, naproxen), CYP2D6 (zoals metoprolol), CYP2E1 (zoals ethanol) en niet interfereert met p-glycoproteïne-gerelateerde absorptie van digoxine.

Er waren ook geen interacties met gelijktijdig toegediende antacida.

Methotrexaat

Er werd gemeld dat het gelijktijdig gebruik van een hoge dosis methotrexaat (bijv. 300 mg) en protonpompremmers bij sommige patiënten het gehalte aan methotrexaat kan doen verhogen. Daarom moet mogelijk een tijdelijke stopzetting van pantoprazol overwogen worden wanneer een hoge dosis methotrexaat wordt gebruikt, bijvoorbeeld bij kanker en psoriasis.

Clarithromycine

Het gebruik van onderstaande geneesmiddelen is sterk gecontra-indiceerd vanwege de kans op ernstige geneesmiddelinteracties:

Astemizol, cisapride, domperidon, pimozide en terfenadine

Er zijn verhoogde cisapridespiegels gemeld bij patiënten die tegelijk claritromycine en cisapride kregen. Dit kan leiden tot verlenging van het QT-interval en cardiale aritmie, inclusief ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie en “torsades de pointes”. Gelijksortige effecten zijn waargenomen bij patiënten die tegelijk claritromycine en pimozide gebruikten (zie rubriek 4.3).

Macroliden blijken het metabolisme van terfenadine te veranderen, wat leidt tot verhoogde terfenadinespiegels, die soms in verband worden gebracht met cardiale aritmie, zoals verlenging van het QT-interval, ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrilleren en torsades de pointes (zie rubriek 4.3). In één onderzoek met 14 gezonde vrijwilligers leidde gelijktijdige toediening van claritromycine en terfenadine tot een twee- tot drievoudige toename van de serumspiegel van de zuurmetaboliet van terfenadine en tot een verlenging van het QT-interval die geen klinisch vast te stellen effect hadden. Gelijksortige effecten zijn waargenomen bij gelijktijdige toediening van astemizol en andere macroliden.

Ergotamine / dihydro-ergotamine

Meldingen nadat het middel in de handel is gebracht geven aan dat gelijktijdige toediening van claritromycine met ergotamine of dihydro-ergotamine gepaard gaat met acute ergototoxiciteit, die wordt gekenmerkt door vasospasme en ischemie van de ledematen en andere weefsels, inclusief het centrale zenuwstelsel. Gelijktijdige toediening van claritromycine en deze geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Orale midazolam

Wanneer midazolam gelijktijdig werd toegediend met claritromycine-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 Reductase remmers (statines)

Gelijktijdig gebruik van claritromycine met lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) omdat deze statines uitgebreid worden gemetaboliseerd door CYP3A4 en gelijktijdige behandeling met claritromycine de plasmaconcentratie van deze middelen verhoogt, waardoor het risico op myopathie toeneemt, waaronder rhabdomyolyse. Er zijn meldingen ontvangen van rhabdomyolyse bij patiënten die claritromycine gelijktijdig met deze statines gebruikten. Indien behandeling met claritromycine niet kan worden vermeden, moet de behandeling met lovastatine of simvastatine tijdens de behandeling worden gestaakt.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij het voorschrijven van claritromycine met statines. In situaties waarbij het gelijktijdig gebruik van claritromycine met statines niet kan worden vermeden, wordt aanbevolen om de laagst geregistreerde dosis van de statine voor te schrijven. Gebruik van een statine die niet afhankelijk is van het CYP3A metabolisme (bijvoorbeeld fluvastatine) kan worden overwogen. Patiënten moeten worden gecontroleerd 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).

Effect van andere geneesmiddelen op claritromycine

Middelen die CYP3A4 induceren (bv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, St. Janskruid) kunnen het metabolisme van claritromycine induceren. Dit kan leiden tot subtherapeutische claritromycinespiegels en daardoor een verminderde werkzaamheid. Als claritromycine duidelijk geïndiceerd is, kan het nodig zijn de dosis claritromycine te verhogen en de werkzaamheid en veiligheid van claritromycine nauwlettend in de gaten te houden. Bovendien kan controle van de plasmaspiegels van de CYP3A-inductor nodig zijn, omdat deze laatste verhoogd kunnen zijn vanwege de remming van CYP3A door claritromycine (zie ook de relevante productinformatie over de toegediende CYP3A4-inductor).

Gelijktijdige toediening van rifabutine en claritromycine leidde tot een verhoging van rifabutine serumspiegels en verlaging van claritromycine serumspiegels samen met een verhoogd risico van uveïtis.

Van onderstaande geneesmiddelen is bekend of wordt vermoed dat ze de concentraties van claritromycine in het bloed beïnvloeden; aanpassing van de dosering van claritromycine of overwegen van een alternatieve behandeling kan nodig zijn.

Efavirenz, nevirapine, rifampicine, rifabutin en rifapentine

Krachtige inductoren van het cytochroom-P450-metabolisme, zoals efavirenz, nevirapine, rifampicine, rifabutin en rifapentine, kunnen het metabolisme van claritromycine versnellen en daardoor de plasmaspiegels van claritromycine verlagen, terwijl die van 14-OH-claritromycine, een metaboliet die ook microbiologisch actief is, worden verhoogd. Aangezien de microbiologische activiteiten van claritromycine en 14-OH-claritromycine bij verschillende bacteriën verschillend zijn, kan het beoogde therapeutische effect verminderd zijn bij gelijktijdige toediening van claritromycine en enzyminductoren.

Etravirine

Blootstelling aan claritromycine werd door etravirine verlaagd, maar de concentraties van de actieve metaboliet, 14-OH-claritromycine, werd verhoogd. Omdat 14-OH-claritromycine een lagere activiteit heeft tegen *Mycobacterium avium* complex (MAC), kan de totale activiteit tegen dit pathogeen veranderd zijn; daarom moeten alternatieven voor claritromycine voor de behandeling van MAC worden overwogen.

Fluconazol

Gelijktijdige toediening van fluconazol 200 mg per dag en claritromycine 500 mg tweemaal daags aan 21 gezonde vrijwilliger leidde tot een verhoging van de gemiddelde minimale steady-state-concentratie van claritromycine (C_{min}) en de oppervlakte onder de curve (AUC) van resp. 33% en 18%. De steady-state-concentraties van de actieve metaboliet 14-OH-claritromycine werden niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening van fluconazol. Er is geen dosisaanpassing van claritromycine nodig.

Ritonavir

Een farmacokinetische studie heeft aangetoond dat Ritonavir (200 mg elke 8 uur) en claritromycine (500 mg elke 12 uur) resulteerde in een duidelijke inhibitie van het metabolisme van claritromycine.

De claritromycine C_{max} , C_{min} en AUC namen toe met resp. 31%, 182% en 77% bij gelijktijdige toediening met ritonavir. De vorming van de actieve 14-OH-hydroxymetabooliet werd bijna volledig geremd. Waarschijnlijk is bij patiënten met een normale nierfunctie geen algehele dosisverlaging vereist, vanwege de grote therapeutische breedte van claritromycine. Echter, bij patiënten met een nierfunctiestoornis dient een dosisverlaging overwogen te worden. Bij patiënten met een creatinineklaring van 30 tot 60 ml/min moet de claritromycinedosis met 50% worden verlaagd, en bij een creatinineklaring < 30 ml/min met 75%. Claritromycinedoseringen van meer dan 1 gram per dag mogen niet gelijktijdig met ritonavir worden toegediend.

Soortgelijke dosisverlagingen dienen overwogen te worden bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.3) als ritonavir wordt gebruikt als farmacokinetische versterker met andere HIV-proteaseremmers, inclusief atazanavir en saquinavir (zie rubriek hieronder, bidirectionele geneesmiddelinteracties).

Effect van claritromycine op andere geneesmiddelen

Op CYP3A gebaseerde interacties

Gelijktijdige toediening van claritromycine, waarvan bekend is dat het CYP3A remt, en een geneesmiddel dat voornamelijk door CYP3A wordt gemetaboliseerd, kan gepaard gaan met een verhoging van de concentraties van dat geneesmiddel, waardoor zowel de therapeutische effecten als de bijwerkingen van dat middel kunnen toenemen of worden verlengd.

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 hartritme stoornissen, waaronder ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie en torsades de pointes (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Het gebruik van claritromycine is ook gecontra-indiceerd samen met ergot-alkaloïden, orale midazolam, HMG CoA-reductaseremmers die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (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 (bijvoorbeeld carbamazepine) en/of het substraat uitgebreid door dit enzym wordt gemetaboliseerd.

Een dosisaanpassing kan overwogen worden, en waar mogelijk dienen de serumconcentraties van geneesmiddelen die voornamelijk via CYP3A worden gemetaboliseerd zorgvuldig te worden gecontroleerd bij patiënten die tegelijk claritromycine krijgen.

Geneesmiddelen of geneesmiddelenklassen waarvan bekend is of bestaat het vermoeden dat ze worden gemetaboliseerd door hetzelfde CYP3A-isoenzym (maar deze lijst is niet volledig): alprazolam, carbamazepine, cilostazol, ciclosporine, disopyramide, ibrutinib, methylprednisolon, midazolam (intraveneus), omeprazol, orale anticoagulantia (bijv. warfarine), atypische antipsychotica (bijv. quetiapine), kinidine, rifabutine, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam en vinblastine. Geneesmiddelen die door gelijksoortige mechanismen via andere iso-enzymen interactie vertonen binnen het cytochroom-P450-systeem zijn o.a. fenytoïne, theofylline en valproaat.

Anti-aritmica

Er zijn gevallen met torsades de pointes gemeld bij patiënten die claritromycine kregen tegelijk met kinidine of disopyramide. Als claritromycine tegelijk met deze middelen wordt toegediend moet een electrocardiogram worden uitgevoerd om de QT-verlenging te controleren. De plasmaspiegels van kinidine of disopyramide moeten zorgvuldig worden gecontroleerd tijdens de therapie met claritromycine.

Er zijn post-marketing meldingen van hypoglykemie bij gelijktijdig gebruik van claritromycine en disopyramide. Daarom dient de bloedsuikerspiegel te worden gecontroleerd tijdens gelijktijdig gebruik van claritromycine en disopyramide.

Orale antidiabetica/insuline

Bij bepaalde bloedglucoseverlagende middelen, zoals nateglinide en repaglinide, kan remming van het CYP3A enzym door claritromycine betrokken raken en hypoglykemie veroorzaken bij gelijktijdig gebruik. Een zorgvuldige controle van de glucose wordt aanbevolen.

Omeprazol

Claritromycine (500 mg elke 8 uur) werd in combinatie met omeprazol (40 mg per dag) aan gezonde volwassen vrijwilligers toegediend. De steady-state plasmaconcentraties van omeprazol namen toe (C_{max}, AUC₀₋₂₄ en t_{1/2} namen toe met resp. 30%, 89% en 34%) bij gelijktijdige toediening van claritromycine. De gemiddelde 24-uurs gastrische pH-waarde was 5,2 als alleen omeprazol werd toegediend, en 5,7 als omeprazol tegelijk met claritromycine werd toegediend.

Sildenafil, tadalafil en vardenafil

Elk van deze fosfodiësteraseremmers wordt, ten minste gedeeltelijk, gemetaboliseerd door CYP3A, en CYP3A kan worden geremd door gelijktijdig toegediend claritromycine. Gelijktijdige toediening van claritromycine met sildenafil, tadalafil of vardenafil leidt waarschijnlijk tot een verhoogde blootstelling aan de fosfodiësteraseremmer. Overwogen moet worden de dosering van sildenafil, tadalafil en vardenafil te verlagen als deze middelen tegelijk met claritromycine worden toegediend.

Theofylline, carbamazepine

De uitkomsten van klinisch onderzoek geven aan dat er een bescheiden, maar significante ($p \leq 0,05$) toename optrad van de theofylline- of carbamazepinespiegels in het bloed als deze middelen tegelijk met claritromycine werden toegediend. Mogelijk moet een dosisverlaging worden overwogen.

Orale anticoagulantia (bijv. warfarine, rivaroxaban, apixaban, acenocoumarol)

In uitzonderlijke gevallen kan bij patiënten die combinatietherapie krijgen van claritromycine en orale anticoagulantia een verhoging optreden van de farmacologische effecten en zelfs toxische effecten van deze geneesmiddelen.

Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's)

De DOAC's dabigatran en edoxaban zijn substraten voor de efflux van transporteiwit P-gp. Rivaroxaban en apixaban worden gemetaboliseerd via CYP3A4 en zijn tevens substraten voor P-gp. Voorzichtigheid moet worden geboden wanneer claritromycine gelijktijdig wordt toegediend met deze middelen, met name bij patiënten met een hoog risico op bloedingen (zie rubriek 4.4).

Er dient zorgvuldig toezicht te worden gehouden op 'international normalized ratio' (INR) of protrombinetijden als patiënten gelijktijdig claritromycine en orale anticoagulantia krijgen.

Tolterodine

De belangrijkste metabolische route van tolterodine is via de 2D6-isovorm van cytochroom-P450 (CYP2D6). In een klein gedeelte van de bevolking dat geen CYP2D6-activiteit vertoont verloopt de metabolische route via CYP3A. In dit gedeelte van de bevolking leidt remming van CYP3A tot significant hogere serumconcentraties van tolterodine. Een dosisverlaging van tolterodine kan nodig zijn bij aanwezigheid van CYP3A-remmers, zoals claritromycine in de bevolkingsgroep die CYP2D6 moeilijk metaboliseert.

Triazolobenzodiazepines (bijvoorbeeld alprazolam, midazolam, triazolam)

Als midazolam tegelijk met claritromycine tabletten (500 mg tweemaal daags) werd toegediend, was de AUC van midazolam met een factor 2,7 toegenomen na intraveneuze toediening van midazolam, en met een factor 7 na orale toediening. Gelijktijdige toediening van oraal midazolam en claritromycine dient vermeden te worden. Als intraveneus midazolam tegelijk met claritromycine wordt toegediend moet de patiënt zorgvuldig gecontroleerd worden om dosisaanpassing mogelijk te maken. De afgifte van de werkzame stof midazolam via de oromucosale route, die de pre-systemische eliminatie van de werkzame stof zou kunnen omzeilen, zal waarschijnlijk resulteren in een vergelijkbare interactie als die wordt waargenomen na intraveneuze toediening in plaats van orale toediening.

Dezelfde voorzorgsmaatregelen gelden ook voor andere benzodiazepines die via CYP3A worden gemetaboliseerd, inclusief triazolam en alprazolam. Voor benzodiazepines die niet via CYP3A worden gemetaboliseerd (temazepam, nitrazepam, lorazepam) is een klinisch relevante interactie met claritromycine onwaarschijnlijk.

Er zijn post-marketing meldingen geweest van geneesmiddelinteracties en effecten op het centrale zenuwstelsel (bijv. slaperigheid en verwardheid) bij gelijktijdig gebruik van claritromycine en triazolam. Het wordt aanbevolen om patiënten regelmatig te controleren op toename van farmacologische effecten op het centrale zenuwstelsel.

Er zijn geen humane *in vivo* gegevens beschikbaar die een interactie beschrijven tussen claritromycine en de volgende geneesmiddelen: aprepitant, eletriptan, halofantrine en ziprasidon. Echter, omdat *in vitro* gegevens erop wijzen dat deze geneesmiddelen CYP3A-substraten zijn, moet voorzichtigheid betracht worden bij het gelijktijdig toedienen met claritromycine.

Er zijn spontane en gepubliceerde meldingen van geneesmiddelinteracties van CYP3A-remmers, waaronder claritromycine, met ciclosporine, tacrolimus, methylprednisolon, vinblastine en cilostazol.

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.

Andere geneesmiddelinteracties

Aminoglycosiden

Voorzichtigheid is geboden met betrekking tot gelijktijdige toediening van claritromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, vooral met aminoglycosiden (zie rubriek 4.4).

Colchicine

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

Digoxine

Van digoxine wordt gedacht dat het een substraat is van de effluxtransporter, P-glycoproteïne (Pgp). Van claritromycine is bekend dat het Pgp remt. Wanneer claritromycine en digoxine gelijktijdig worden toegediend, kan de remming van Pgp door claritromycine leiden tot een verhoogde blootstelling aan digoxine. Nadat het middel in de handel is gebracht zijn verhoogde digoxinespiegels in het serum gemeld bij patiënten die tegelijk claritromycine en digoxine kregen. Sommige patiënten vertoonden klinische symptomen die overeenkwamen met een digoxinetoxiciteit, inclusief mogelijk fatale aritmieën. De digoxineconcentraties in het serum dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd zolang de patiënten tegelijk digoxine en claritromycine krijgen.

Zidovudine

Gelijktijdige orale toediening van claritromycinetabletten en zidovudine aan met HIV geïnfecteerde volwassen patiënten kan leiden tot verlaagde steady-state zidovudinespiegels. Omdat claritromycine lijkt te interfereren met de absorptie van gelijktijdig toegediend oraal zidovudine, kan deze interactie grotendeels voorkomen worden door de doseringen van claritromycine en zidovudine te spreiden, zodat de middelen met een tussenpoos van 4 uur kunnen worden toegediend. Deze interactie lijkt niet op te treden bij pediatrie patiënten met HIV die de claritromycinesuspensie gebruiken met zidovudine of dideoxyinosine. Deze interactie treedt waarschijnlijk niet op als claritromycine via een intraveneuze infusie wordt toegediend.

Fenytoïne en valproaat

Er zijn spontane of gepubliceerde meldingen gedaan van interacties van CYP3A-remmers, inclusief claritromycine, met geneesmiddelen waarvan wordt aangenomen dat ze niet door CYP3A worden gemetaboliseerd (bv. fenytoïne en valproaat). Aanbevolen wordt om van deze geneesmiddelen de serumspiegels te bepalen als ze tegelijk met claritromycine worden toegediend. Er zijn verhoogde serumspiegels gemeld.

Bidirectionele geneesmiddelinteracties

Atazanavir

Zowel claritromycine als atazanavir zijn substraten en remmers van CYP3A, en er zijn aanwijzingen voor een bidirectionele geneesmiddelinteractie. Gelijktijdige toediening van claritromycine (500 mg tweemaal daags) met atazanavir (400 mg eenmaal daags) leidde tot een tweevoudige toename van de blootstelling aan claritromycine, en een afname met 70% van de blootstelling aan 14-OH-claritromycine, waarbij de AUC van atazanavir met 28% toenam. Vanwege het brede therapeutische venster van claritromycine is geen dosisverlaging nodig bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30 tot 60 ml/min) moet de dosis claritromycine met 50% worden verlaagd. Bij patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min moet de dosis claritromycine met 75% worden verlaagd met gebruik van de correcte claritromycineformulering. Doseringen van claritromycine die hoger zijn dan 1000 mg per dag mogen niet gelijktijdig met proteaseremmers worden toegediend.

Calciumantagonisten

Voorzichtigheid is geboden met betrekking tot de gelijktijdige toediening van claritromycine en calciumantagonisten die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (bijv. verapamil, amlodipine, diltiazem) vanwege het risico van hypotensie. De plasmaconcentraties van claritromycine en calciumantagonisten kan toenemen door de interactie. Hypotensie, bradyaritmieën en lactaatacidose zijn waargenomen bij patiënten die gelijktijdig claritromycine en verapamil gebruiken.

Itraconazol

Zowel claritromycine als itraconazol zijn substraten en remmers van CYP3A, wat leidt tot een bidirectionele geneesmiddelinteractie. Claritromycine kan de plasmaspiegels van itraconazol verhogen, en itraconazol kan de plasmaspiegels van claritromycine verhogen. Patiënten die tegelijk itraconazol en claritromycine gebruiken dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden op tekenen of symptomen van een toegenomen of verlengd farmacologisch effect.

Saquinavir

Zowel claritromycine als saquinavir zijn substraten en remmers van CYP3A, en er zijn aanwijzingen voor een bidirectionele geneesmiddelinteractie. Gelijktijdige toediening van claritromycine (500 mg tweemaal daags) en saquinavir (zachte gelatinecapsules, 1200 mg driemaal daags) aan 12 gezonde vrijwilligers leidde tot steady-state AUC- en C_{max}-waarden van saquinavir die resp. 177% en 187% hoger waren dan bij alleen saquinavir. De AUC- en C_{max}-waarden van claritromycine waren ongeveer 40% hoger dan bij alleen claritromycine. Er is geen dosisaanpassing nodig als de twee geneesmiddelen gedurende een beperkte tijd tegelijk worden toegediend met de onderzochte doseringen/formuleringen. Waarnemingen uit onderzoek naar de geneesmiddelinteractie met de zachte gelatinecapsuleformulering zijn mogelijk niet representatief voor de effecten die bij de harde gelatinecapsules van saquinavir werden waargenomen. Waarnemingen uit onderzoek naar de geneesmiddelinteractie met alleen saquinavir zijn mogelijk niet representatief voor de effecten die bij de combinatie saquinavir en ritonavir werden waargenomen. Als saquinavir tegelijk met ritonavir wordt toegediend moet rekening worden gehouden met de mogelijke effecten van ritonavir op claritromycine (zie hierboven, "Effecten van andere geneesmiddelen 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.

Amoxicilline

Probenecide

Gelijktijdig gebruik van probenecide wordt niet aanbevolen. Probenecide verlaagt de afscheiding van amoxicilline uit de niertubuli. Gelijktijdig gebruik van probenecide kan resulteren in verhoogde en langdurige bloedspiegels van amoxicilline.

Allopurinol

Gelijktijdige toediening van allopurinol tijdens behandeling met amoxicilline kan de waarschijnlijkheid van allergische huidreacties verhogen.

Tetracyclines

Tetracyclines en andere bacteriostatische antibiotica kunnen interfereren met de bactericide effecten van amoxicilline.

Orale anticoagulantia

Orale anticoagulantia en penicillineantibiotica worden in de praktijk veel gebruikt zonder meldingen van interactie. In de literatuur zijn echter gevallen van een verhoogde international normalised ratio beschreven bij patiënten die acenocoumarol of warfarine kregen en bij wie een amoxicillinekuur werd voorgeschreven. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, moet de protrombinetijd of de international normalised ratio zorgvuldig worden gevolgd bij toevoeging of stopzetting van amoxicilline. Bovendien kan het nodig zijn om de dosering van orale anticoagulantia aan te passen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Methotrexaat

Penicillines kunnen de excretie van methotrexaat verlagen, waardoor de toxiciteit ervan zou kunnen toenemen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Panclamox bij zwangere vrouwen.

Pantoprazol

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van pantoprazol bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Clarithromycine

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.

Amoxicilline

Zwangerschap

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Beperkte gegevens over het gebruik van amoxicilline tijdens de zwangerschap

bij de mens wijzen niet op een hoger risico op aangeboren misvormingen. Amoxicilline mag tijdens de zwangerschap worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's van de behandeling.

Borstvoeding

Dierstudies hebben excretie van pantoprazol in moedermelk aangetoond. Excretie van pantoprazol in humane moedermelk is gerapporteerd.

Clarithromycine 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. Het kan derhalve voorkomen dat de zuigeling zodanig last krijgt van diarree en schimmelinfectie van de muceuze membranen dat de borstvoeding dient te worden gestaakt. De mogelijkheid van sensibilisatie dient te worden overwogen. De veiligheid van het gebruik van claritromycine tijdens het geven van borstvoeding is niet vastgesteld.

Amoxicilline wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk met een mogelijk risico op sensibilisering. Vandaar dat diarree en fungusinfectie van de slijmvliezen kunnen optreden bij een met moedermelk gevoede zuigeling zodat de borstvoeding misschien moet worden stopgezet. Amoxicilline mag tijdens de periode van borstvoeding alleen worden gebruikt na evaluatie van de risico-batenverhouding door de behandelende arts.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van Panclamox op de vruchtbaarheid bij de mens. Er is geen bewijs voor verminderde vruchtbaarheid na toediening van pantoprazol in dierstudies (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens over een effect op de vruchtbaarheid bij mensen van behandeling met claritromycine. Vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten hebben geen aanwijzingen voor schadelijke effecten opgeleverd. Reproductiestudies met amoxicilline bij dieren hebben geen effecten op de vruchtbaarheid getoond.

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van Panclamox op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Er kunnen echter bijwerkingen optreden (bijv. allergische reacties, duizeligheid, convulsies, stoornissen van het gezichtsvermogen, draaierigheid, verwardheid en desoriëntatie) die invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

Visusstoornissen en wazig zicht kunnen een effect hebben op de rijvaardigheid van een patiënt en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Panclamox is een combinatiepreparaat met drie werkzame bestanddelen (pantoprazol, claritromycine en amoxicilline) en daarom kunnen de bijwerkingen worden veroorzaakt door elk van de werkzame bestanddelen.

In deze rubriek zijn de bijwerkingen als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak $\geq 1/10$

Vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$

Soms $\geq 1/1.000$, $< 1/100$
Zelden $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$
Zeer zelden $< 1/10.000$
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Pantoprazol

Er kan verwacht worden dat ongeveer 5% van de patiënten bijwerkingen ervaart. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn diarree en hoofdpijn, beide optredend bij ongeveer 1% van de patiënten.

Voor alle bijwerkingen die gerapporteerd zijn tijdens post-marketing ervaring is het niet mogelijk om één van de bijwerkingenfrequenties toe te kennen en daarom worden zij benoemd met een “niet bekend” frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel met samenvatting van de bijwerkingen van pantoprazol in klinische studies en post-marketing ervaring

Bloed en lymfestelselaandoeningen	
Zelden	Agranulocytose
Zeer zelden	Thrombocytopenie, leukopenie, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Overgevoeligheid (inclusief anafylactische reacties en anafylactische shock)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zelden	Hyperlipidemie en toename van lipiden (triglyceriden, cholesterol); gewichtsveranderingen
Niet bekend	Hyponatriëmie, hypomagnesiëmie, hypocalcemie ¹ , hypokaliëmie
Psychische stoornissen	
Soms	Slaapstoornissen
Zelden	Depressie (en alle verergeringen)
Zeer zelden	Desoriëntatie (en alle verergeringen)
Niet bekend	Hallucinaties, verwarring (vooral bij vatbare patiënten, evenals de verergering van deze symptomen indien ze al aanwezig waren)
Zenuwstelselaandoeningen	
Soms	Hoofdpijn, duizeligheid
Zelden	Smaakverstoringen
Niet bekend	Paresthesie
Oogaandoeningen	
Zelden	Stoornissen van het gezichtsvermogen/ wazig zien

Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	Fundic gland poliepen (benigne)
Soms	Diarree; misselijkheid/braken; opgezette buik en opgeblazen gevoel; obstipatie; droge mond; abdominale pijn en ongemak
Niet bekend	Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen	
Soms	Verhoogde leverenzymen (transaminasen, γ -GT)
Zelden	Verhoogd bilirubine
Niet bekend	Hepatocellulaire schade, geelzucht, leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Uitslag/exantheem/erupties; pruritus
Zelden	Urticaria; Angioedema
Niet bekend	Stevens-Johnson syndroom; Lyell syndroom; Erythema multiforme; fotosensitiviteit; Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel en bindweefselaandoeningen	
Soms	Fractuur van de heup, pols of wervelkolom (zie rubriek 4.4.)
Zelden	Artralgie, myalgie
Niet bekend	Spierspasmen door een verstoorde elektrolytenbalans
Nier- en urinewegaandoeningen	
Niet bekend	Interstitiële nefritis (mogelijk leidend tot nierfalen)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zelden	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms	Asthenie, vermoeidheid en gevoel van onwel zijn
Zelden	Verhoogde lichaamstemperatuur; perifeer oedeem

¹ Hypocalciëmie in combinatie met hypomagnesiëmie

Clarithromycine

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequente en meest voorkomende bijwerkingen van de behandeling met claritromycine bij zowel volwassenen als kinderen zijn buikpijn, diarree, misselijkheid, braken en veranderde smaak. Deze bijwerkingen zijn meestal licht van aard, en consistent met het bekende veiligheidsprofiel van macrolide antibiotica (zie rubriek b van rubriek 4.8).

Er was geen significant verschil in incidentie van deze gastro-intestinale bijwerkingen tijdens de klinische onderzoeken tussen patiënten met of zonder reeds bestaande mycobacteriële infecties.

b. Tabel met de samenvatting van de bijwerkingen van claritromycine

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	Cellulitis ¹ , candidiasis, gastroenteritis ² , infectie ³ , vaginale infectie
Niet bekend*	Erysipelas, pseudomembraneuze colitis
Bloed- en lymfestelaandoeningen	
Soms	Leukopenie, neutropenie ⁴ , trombocytemie ³ , eosinofilie ⁴
Niet bekend	Agranulocytose, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen*	
Soms	Anafylactische reactie ¹ , overgevoeligheid
Niet bekend	Anafylactische reactie, angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Soms	Anorexie, verminderde eetlust
Psychische stoornissen	
Vaak	Slapeloosheid
Soms	Angst, zenuwachtigheid ³
Niet bekend*	Hallucinatie, psychose, desorientatie, depersonalisatie, abnormale dromen, verwardheid ⁵ , depressie, manie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Hoofdpijn, dysgeusie, smaakverandering
Soms	Verlies van bewustzijn ¹ , dyskinesie ¹ , duizeligheid, slaperigheid ⁵ , tremor
Niet bekend*	Convulsies, ageusie, parosmie, anosmie, paresthesie
Oogaandoeningen	
Niet bekend	Visusstoornissen, wazig zien
Oor- en evenwichtsorgaanaandoeningen	
Soms	Vertigo, verminderd gehoor, tinnitus
Niet bekend*	Doofheid
Hartaandoeningen	
Soms	Hartstilstand ¹ , atriumfibrillatie ¹ , palpitaties, QT- verlenging op het elektrocardiogram, extrasystolen ¹
Niet bekend*	ventriculaire tachycardie, Torsades de Pointes, ventriculaire fibrillatie
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Vasodilatatie ¹
Niet bekend*	Hemorragie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Astma ¹ , epistaxis ² , longembolie ¹
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	Misselijkheid, diarree, braken, abdominale pijn, dyspepsie
Soms	Oesofagitis ¹ , gastro-oesofageale reflux ziekte ² , gastritis, proctalgie ² , stomatitis, glossitis, opgezette buik, constipatie, droge mond, eructatie, flatulentie
Niet bekend*	Acute pancreatitis, tongverkleuring, tandverkleuring
Lever- en galaandoeningen	
Soms	Abnormale lever functietesten,
Soms	Cholestase ⁴ , hepatitis ⁴ , verhoogd alanine- aminotransferase, verhoogd aspartaat-aminotransferase, verhoogd gamma-glutamyltransferase ⁴
Niet bekend*	Leverfalen, hepatocellulaire geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Uitslag, hyperhidrose
Soms	Bulleuze dermatitis ¹ , pruritus, urticaria, maculopapulaire uitslag ³
Niet bekend*	Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelenuitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acne, ernstige huidbijwerkingen (SCAR) (bijv. acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP))
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Soms	Spierspasmen ³ , musculoskeletale stijfheid ¹ , spierpijn ²
Niet bekend*	Rabdomyolyse ^{2,6} , myopathie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Verhoogd creatinine in het bloed ¹ , verhoogd ureum in het bloed ¹
Niet bekend*	Interstitiële nefritis, nierfalen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Flebitis op de injectieplaats ¹
Vaak	Pijn op de injectieplaats ¹ , ontsteking op de injectieplaats ¹
Soms	Malaise ⁴ , pyrexie ³ , asthenie, pijn op de borst ⁴ , rillingen ⁴ , vermoeidheid ⁴
Onderzoeken	
Soms	Abnormale albumine-globulineverhouding ¹ , verhoogd bloed alkalinefosfatase ⁴ , verhoogd bloed lactaatdehydrogenase ⁴
Niet bekend*	Verlengde prothrombinetijd, verhoogde INR, abnormale kleur van de urine

1 Bijwerkingen zijn alleen gemeld voor het poeder voor oplossing voor injectie

2 Bijwerkingen zijn alleen gemeld voor de tabletten met verlengde afgifte

3 Bijwerkingen zijn alleen gemeld voor het granulaat voor orale suspensie
4 Bijwerkingen zijn alleen gemeld voor de tabletten met directe afgifte
5,6 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 dan 1 miljard behandelingsdagen voor claritromycine.

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In zeer zeldzame gevallen is fataal leverfalen gemeld, dat gewoonlijk in verband werd gebracht met ernstige onderliggende ziekten en/of gelijktijdige medicatie (zie rubriek 4.4).

Er dient speciale aandacht te worden besteed aan diarree, aangezien door *Clostridium difficile* veroorzaakte diarree (CDAD) is gemeld bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief claritromycine, en deze kan in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis (zie rubriek 4.4).

Bij bijna alle antibacteriële middelen, inclusief claritromycine, is pseudomembraneuze colitis gemeld, en deze kan in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Daarom is het belangrijk deze diagnose in overweging te nemen bij patiënten die zich presenteren met diarree na toediening van antibacteriële middelen (zie rubriek 4.4).

Bij ernstige acute overgevoeligheidsreacties zoals anafylaxie, Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse, dient de behandeling met claritromycine onmiddellijk te worden gestaakt en moet meteen met een adequate behandeling worden begonnen (zie rubriek 4.4).

Net als bij andere macroliden zijn bij gebruik van claritromycine in zeldzame gevallen een verlenging van het QT-interval gemeld, evenals ventriculaire tachycardie en torsades de pointes (zie rubriek 4.4 en 4.5).

In sommige meldingen van rhabdomyolyse werd claritromycine tegelijk toegediend met statines, fibraten, colchicine of allopurinol (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.5).

Nadat het middel in de handel is gebracht is colchicinetoxiciteit gemeld na gelijktijdig gebruik van claritromycine en colchicine, vooral bij ouderen en/of bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3), soms met fatale afloop (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Er zijn zeldzame gevallen van hypoglykemie beschreven, waarvan sommige bij patiënten die tegelijk orale hypoglykemische middelen of insuline kregen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Nadat het middel in de handel is gebracht zijn geneesmiddelinteracties gemeld, evenals effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) (bv. slaperigheid en verwardheid) tijdens gelijktijdig gebruik van claritromycine en triazolam. Aanbevolen wordt om de patiënt te controleren op toegenomen farmacologische effecten op het CZS (zie rubriek 4.5).

Er bestaat een risico van ernstige bloedingen en significante verhogingen van de INR en de protrombinetijd als claritromycine tegelijk met warfarine wordt toegediend. De INR en de

protrombinetijd dienen frequent gecontroleerd te worden zolang de patiënten tegelijk claritromycine en orale anticoagulantia krijgen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Bijzondere patiëntengroepen: Bijwerkingen bij immunogecompromitteerde patiënten (zie rubriek e).

d. Pediatriche patiënten

Panclamox wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar.

e. Andere speciale patiëntengroepen

Immunogecompromitteerde patiënten

Bij patiënten met AIDS en andere immunogecompromitteerde patiënten die gedurende een lange tijd werden behandeld met de hogere doseringen van claritromycine voor mycobacteriële infecties was het vaak moeilijk een onderscheid te maken tussen bijwerkingen die mogelijk verband hielden met de toediening van claritromycine enerzijds en onderliggende tekenen van HIV of bijkomende ziekte anderzijds.

Bij volwassen patiënten waren de meest gemelde bijwerkingen van claritromycine met een totale dosering van 1000 mg en 2000 mg: misselijkheid, braken, smaakverandering, buikpijn, diarree, uitslag, flatulentie, hoofdpijn, obstipatie, gehoorstoornis, verhoging van serum-glutamaat-oxaalacetaat-transaminase (SGOT) en serum-glutamaat-pyruvaat-transaminase (SGPT). Dyspneu, slapeloosheid en droge mond kwamen ook voor, in een lage frequentie. De incidenties waren vergelijkbaar voor patiënten die 1000 mg en 2000 mg kregen, maar kwamen doorgaans ongeveer 3 tot 4 maal vaker voor bij patiënten die een totale dosering van 4000 mg claritromycine kregen.

Bij deze immunogecompromitteerde patiënten werden de laboratoriumwaarden geëvalueerd door analyse van deze waarden buiten het ernstig afwijkende niveau (d.w.z. de extreem hoge of lage grens) voor de specifieke test. Op basis van deze criteria had ongeveer 2% tot 3% van de patiënten die 1000 mg of 2000 mg claritromycine kregen last van ernstig abnormale verhoogde spiegels van SGOT en SGPT, en abnormaal lage hoeveelheden witte bloedcellen en bloedplaatjes. Een lager percentage patiënten in deze twee doseringsgroepen had ook een verhoogde bloeddureumstikstofspiegel. Een iets hogere incidentie van abnormale waarden werd aangetroffen bij patiënten die 4000 mg per dag kregen; dit gold voor alle parameters behalve het aantal witte bloedcellen.

Amoxicilline

De frequentste bijwerkingen zijn diarree, misselijkheid en huiduitslag.

De bijwerkingen afgeleid van klinische studies en postmarketing bewaking met amoxicilline gerangschikt volgens de MedDRA-systeem-/orgaanklasse worden hieronder opgesomd.

Tabel met de samenvatting van de bijwerkingen van amoxicilline

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer zelden	Mucocutane candidiase
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer zelden	Reversibele leukopenie (waaronder ernstige neutropenie of agranulocytose), reversibele trombocytopenie en hemolytische

	anemie. Verlenging van de bloedingstijd en de protrombinetijd (zie rubriek 4.4).
Hartaandoeningen	
Niet bekend	Kounis-syndroom
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden	Ernstige allergische reacties zoals angio-oedeem, anafylaxie, serumziekte en overgevoeligheidsvasculitis (zie rubriek 4.4).
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer zelden	Hyperkinesie, duizeligheid en convulsies (zie rubriek 4.4).
Niet bekend	Aseptische meningitis
Maagdarmstelselaandoeningen	
<i>Gegevens van klinische studies</i>	
*Vaak	Diarree en nausea
*Soms	Braken
<i>Postmarketinggegevens</i>	
Zeer zelden	Met antibiotica samenhangende colitis (waaronder pseudomembraneuze colitis en hemorragische colitis, zie rubriek 4.4). Zwarte, harige tong
Niet bekend	Geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom
Lever- en galaandoeningen	
Zeer zelden	Hepatitis en cholestatische icterus. Een matige stijging van ASAT en/of ALAT.
Huid- en onderhuidaandoeningen	
<i>Gegevens van klinische studies</i>	
*Vaak	Huiduitslag
*Soms	Urticaria en pruritus
<i>Postmarketinggegevens</i>	
Zeer zelden	Huidreacties zoals erythema multiforme, stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, bulleuze en exfoliatieve dermatitis en acute, veralgemeende exanthemateuze pustulose (AGEP) (zie rubriek 4.4) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS).
Niet bekend	Lineaire IgA ziekte
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zeer zelden	Interstitiële nefritis
Niet bekend	Kristalurie (waaronder acuut nierletsel) (zie rubrieken 4.4 en 4.9 Overdosering)
* De incidentie van die bijwerkingen werd afgeleid van klinische studies met in het totaal ongeveer 6.000 volwassen en pediatrie patiënten die amoxicilline innamen.	

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.

4.9 Overdosering

Pantoprazol

Er zijn geen symptomen van overdosering bij de mens bekend. Systemische blootstelling tot 240 mg intraveneus toegediend in 2 minuten, werd goed verdragen. Omdat pantoprazol zeer sterk eiwitgebonden is, is het niet gemakkelijk dialyseerbaar.

In geval van overdosering met klinische symptomen van intoxicatie, gelden de gebruikelijke regels van intoxicatie therapie.

Clarithromycine

Rapporten hebben aangetoond dat de inname van grote hoeveelheden claritromycine gastro-intestinale klachten tot gevolg hebben. Eén patiënt, met een bipolaire stoornis, vertoonde een veranderde mentale status, paranoïde gedrag, hypokaliëmie en hypoxemie na inname van 8 g claritromycine.

De ongewenste effecten bij overdosering dienen met onmiddellijke verwijdering van niet-geabsorbeerd geneesmiddel en ondersteunende maatregelen behandeld te worden. Net zoals met andere macroliden, kan de hoeveelheid claritromycine in het serum niet verminderd worden door hemo- of peritoneaaldialyse.

Amoxicilline

Symptomen en tekenen van overdosering:

Er kunnen gastro-intestinale symptomen (zoals nausea, braken en diarree) en stoornissen van de vocht- en elektrolytenbalans optreden. Amoxicilline-kristalurie, in sommige gevallen leidend tot nierfalen, is waargenomen (zie rubriek 4.4). Er kunnen convulsies optreden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij patiënten die hoge doses krijgen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Behandeling van intoxicatie

Gastro-intestinale symptomen kunnen symptomatisch worden behandeld met aandacht voor de water- en elektrolytenhuishouding.

Amoxicilline kan door hemodialyse uit de bloedbaan worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: combinatie voor eradicatie van *Helicobacter pylori*, ATC code: A02BD04

De meeste beschikbare klinische gegevens uit gecontroleerde gerandomiseerde klinische studies demonstreren dat met claritromycine 40 mg tweemaal daags in combinatie met een ander antibioticum zoals amoxicilline en claritromycine of metronidazol en amoxicilline of claritromycine en metronidazol (gegeven als standaard dosering) gedurende 1 week, meer dan 80% eradicatie van *Helicobacter pylori* bereikt wordt bij patiënten met gastro-duodenale zweren. Zoals verwacht werd een significant lagere eradicatie gezien in patiënten met baseline metronidazol-resistente *Helicobacter pylori* isolaten. Vandaar dat met lokale informatie over de prevalentie van resistentie en lokale therapeutische richtlijnen rekening dient te worden gehouden bij de keus voor een geschikte combinatie als *Helicobacter pylori* eradicatie therapie. Verder dient bij patiënten met persisterende infectie met de mogelijkheid van secundaire resistentie (bij patiënten met primair gevoelige stammen) voor een antibioticum rekening te worden gehouden indien opnieuw behandeld wordt.

Pantoprazol

Farmacotherapeutische categorie: protonpompremmers,
ATC-code: A02BC02

Werkingsmechanisme

Pantoprazol is een gesubstitueerd benzimidazol dat de secretie van maagzuur remt door specifieke blokkering van de protonpompen van de pariëtale cellen.

Pantoprazol wordt omgezet in zijn actieve vorm in het zure milieu van de pariëtale cellen, waar het vervolgens het H⁺/K⁺-ATP-ase-enzym inhibeert, d.w.z. in het laatste stadium van de zuurproductie in de maag. De inhibitie is dosisafhankelijk en beïnvloedt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie. De meeste patiënten zijn binnen 2 weken vrij van symptomen. Zoals bij andere protonpomp-inhibitoren en H₂-receptorantagonisten, veroorzaakt de behandeling met pantoprazol een verlaagde zuurgraad in de maag en daardoor een verhoogde gastrinespiegel evenredig met de verlaagde zuurgraad. De verhoging van de gastrinespiegel is reversibel. Aangezien pantoprazol distaal van het celreceptor niveau bindt, kan het de maagzuursecretie remmen onafhankelijk van de soort stimulus door andere stoffen (acetylcholine, histamine, gastrine). Pantoprazol heeft na orale en intraveneuze toediening een gelijk effect.

Pantoprazol doet de gastrinewaarden bij patiënten in nuchtere toestand toenemen. Tijdens kortdurend gebruik zullen de waarden in de meeste gevallen niet boven de normale bovengrens uitkomen. Wanneer er langdurige behandeling plaatsvindt, verdubbelen de gastrinewaarden in de meeste gevallen. Een excessieve toename treedt echter alleen op in zeer zeldzame gevallen. Als gevolg daarvan wordt in een klein aantal gevallen, tijdens een langdurige behandeling, een geringe tot matige stijging van het aantal specifieke endocriene (ECL) cellen in de maag gezien (ongecompliceerde tot adenomatoïde hyperplasie). In tegenstelling tot dierexperimentele bevindingen (zie rubriek 5.3), werd echter, op basis van de huidige studies, het ontstaan van carcinoïde precursoren (atypische hyperplasie) of maagcarcinomen bij de mens niet vastgesteld.

Tijdens behandeling met antisecretoire geneesmiddelen stijgt het serumgastrine in reactie op de verminderde zuursecretie. Ook CgA neemt toe als gevolg van de lagere zuurgraad in de maag. De verhoogde CgA-spiegel kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren.

Beschikbare aanwijzingen in de literatuur raden aan dat het gebruik van protonpompremmers 5 dagen tot 2 weken vóór CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen de CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden.

Invloed van een langdurige behandeling met pantoprazol, die langer dan één jaar duurt, op de endocriene parameters van de schildklier kan niet volledig worden uitgesloten gezien de resultaten uit dierexperimenten.

Clarithromycine

Farmacotherapeutische groep: Macroliden, ATC code: J01FA09.

Werkingsmechanisme

Clarithromycine, een semi-synthetisch derivaat van erythromycine oefent zijn antibacteriële werking uit door te binden aan de 50s ribosomale sub-unit van gevoelige bacteriën en door onderdrukking van de eiwitsynthese. Het is zeer potent tegen een grote variatie van aërobe en anaërobe grampositieve en gramnegatieve organismen. De minimale remmende concentraties (MIC's) van claritromycine liggen in het algemeen twee maal lager dan de MIC's voor erythromycine.

De 14-hydroxy metaboliet van claritromycine heeft eveneens antimicrobiële activiteit. De MIC's van deze metaboliet zijn gelijk aan of twee maal hoger dan de MIC's van de moedercomponent, behalve voor *H. influenzae*, waarvoor de 14-hydroxy metaboliet twee maal zo actief is als de moedercomponent.

PK/PD relatie

Clarithromycine wordt in lichaamswefsel en in lichaamsvocht uitgebreid gedistribueerd. Vanwege de hoge mate van weefselpenetratie zijn de intracellulaire concentraties hoger dan de concentraties in serum.

De belangrijkste farmacodynamische parameters voor het voorspellen van de macrolide activiteit zijn niet afdoende vastgesteld. De tijd boven de MIC ($T > MIC$) kan het best correleren met de werkzaamheid van claritromycine, maar omdat de claritromycineconcentratie die in het weefsel van de luchtwegen en in het vocht op de epitheellaag wordt bereikt groter is dan de concentratie in plasma, is het mogelijk dat het gebruik van parameters op basis van de plasmaconcentraties de respons voor luchtweginfecties niet goed voorspellen.

Resistentiemechanisme

De resistentiemechanismen tegen macrolide antibiotica omvatten o.a. een verandering van de doelplaats van het antibioticum, of zijn gebaseerd op een wijziging en/of een actieve efflux van het antibioticum. De resistentie kan worden teweeggebracht door chromosomen of plasmiden, en kan opgewekt worden of reeds bestaan. Macrolide-resistente bacteriën produceren enzymen die leiden tot methylering van restanten adenine op het ribosomale RNA en vervolgens tot remming van de binding van het antibioticum aan het ribosoom.

Macrolide-resistente organismen zijn meestal kruisresistent tegen lincosamides en streptogramine B vanwege methylering van de ribosomale bindingsplaats. Claritromycine behoort ook tot de middelen die dit enzym sterk induceren. Bovendien hebben macroliden een bacteriostatische werking doordat ze de peptidyltransferase van ribosomen remmen.

Een volledige kruisresistentie bestaat tussen claritromycine, erythromycine en azitromycine. Methicilline resistente stafylococci (MRSA) en penicilline resistente *Streptococcus pneumoniae* zijn resistent tegen alle huidig beschikbare bèta-lactam antibiotica en macroliden zoals claritromycine.

Breekpunten

Voor claritromycine zijn de volgende breekpunten vastgesteld, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen vatbare organismen en resistente organismen door de European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2011-01-05 (v 1.3):

Pathogenen	Stamgerelateerde breekpunten voor claritromycine ^B	
	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>	0,25	0,5
Andere streptococci	IE	IE
<i>Haemophilus influenzae</i> ^C	1	32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-
Gram-positieve anaëroben (behalve <i>Clostridium difficile</i>)	-	-
Gram-negatieve anaëroben	-	-
Niet stamgerelateerde breekpunten ^A	IE	IE

A. Niet-stamgerelateerde breekpunten zijn hoofdzakelijk bepaald op basis van farmacologische/farmacodynamische gegevens en zijn onafhankelijk van MIC-distributies van specifieke stammen. Ze zijn uitsluitend bedoeld voor gebruik bij stammen die niet in de tabel of in voetnoten worden genoemd. Echter, farmacodynamische gegevens voor de berekening van niet-stamgerelateerde breekpunten voor macroliden, lincosaminen en streptograminen zijn niet robuust, vandaar IE.

B. Erytromycine kan worden gebruikt voor het bepalen van de vatbaarheid van de vermelde bacteriën voor de andere macroliden azitromycine, claritromycine en roxitromycine.

C. De correlatie tussen de *H. influenzae* macrolide MIC's en de klinische uitkomst is zwak. Daarom werden voor het categoriseren van wildtype *H. influenzae* als tussenstadium breekpunten voor macroliden en gerelateerde antibiotica vastgesteld.

“IE” indiceert dat er onvoldoende bewijs is dat de stam in kwestie een goed doelwit is voor behandeling met het geneesmiddel

Claritromycine wordt gebruikt voor de eradictie van *Helicobacter pylori* (MIC ≤ 0,25 mg/l voor wild-type-isolaten).

Claritromycine wordt gebruikt voor de eradictie van *Helicobacter pylori*: MIC (minimum inhibitory concentration) ≤ 0.25 µg/ml wat door de Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) is vastgesteld als het gevoeligheidsbreekpunt.

Amoxicilline

Farmacotherapeutische categorie: penicillines met een breed spectrum, ATC-code: J01CA04.

Werkingsmechanisme

Amoxicilline is een semisynthetische penicilline (bètalactamantibioticum) die één of meer enzymen (vaak penicillinebindende proteïnen, PBP's, genoemd) remt die een rol spelen bij de biosynthese van bacteriële peptidoglycanen. Peptidoglycanen zijn een structurele component van de bacteriële celwand. Remming van de peptidoglycaansynthese leidt tot een verzwakking van de celwand, wat gewoonlijk wordt gevolgd door cellyse en -dood.

Amoxicilline kan worden afgebroken door bètalactamasen, die worden geproduceerd door resistente bacteriën. Het werkingsspectrum van amoxicilline alleen omvat dan ook niet de organismen die die enzymen produceren.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De tijd boven de minimale remmende concentratie ($t > MIC$) wordt beschouwd als de belangrijkste determinant van werkzaamheid van amoxicilline.

Mechanismen van resistentie

De belangrijkste mechanismen van resistentie tegen amoxicilline zijn:

- inactivering door bacteriële bètalactamasen.
- afwijking van PBP's, waardoor de affiniteit van het antibacteriële agens voor het doelwit vermindert.

Ondoorlaatbaarheid van bacteriën of effluxpompmechanismen kunnen bacteriële resistentie veroorzaken of ertoe bijdragen, vooral bij gramnegatieve bacteriën.

Breekpunten

MIC-breekpunten voor amoxicilline zijn die van het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) versie 5.0.

Organisme	MIC-breekpunt (mg/l)	
	Gevoelig \leq	Resistent $>$
Enterobacteriaceae	8 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Nota ²	Nota ²
<i>Enterococcus</i> spp. ³	4	8
Streptokokken groep A, B, C en G	Nota ⁴	Nota ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Nota ⁵	Nota ⁵
<i>Streptococcus Viridans</i> groep	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 ⁶	2 ⁶
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Nota ⁷	Nota ⁷

<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Grampositieve anaeroben met uitzondering van <i>Clostridium difficile</i> ⁸	4	8
Gramnegatieve anaeroben ⁸	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 ⁹	0,125 ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Niet aan species gerelateerde breekpunten ¹⁰	2	8

¹ Wild type Enterobacteriaceae worden gecategoriseerd als gevoelig voor aminopenicillines. Sommige landen verkiezen wild type stammen van *E. coli* en *P. mirabilis* te categoriseren als intermediair gevoelig. Gebruik in voorkomend geval het MIC-breekpunt $S \leq 0,5$ mg/l.

² De meeste stafylokokken produceren penicillinase en zijn resistent tegen amoxicilline. Meticillineresistente resistente stammen zijn op enkele uitzonderingen na resistent tegen alle bètalactamantibiotica.

³ Gevoeligheid voor amoxicilline kan worden afgeleid van ampicilline.

⁴ De gevoeligheid van streptokokken groep A, B, C en G voor penicillines wordt afgeleid van de gevoeligheid voor benzylpenicilline.

⁵ Breekpunten gelden alleen voor stammen die geen meningitis veroorzaken. Bij stammen die gecategoriseerd zijn als intermediair gevoelig voor ampicilline dient orale behandeling met amoxicilline te worden vermeden. Gevoeligheid wordt afgeleid van de MIC van ampicilline.

⁶ Breekpunten zijn gebaseerd op intraveneuze toediening. Bètalactamasepositieve stammen moeten worden gerapporteerd als resistent.

⁷ Bètalactamaseproducerende kiemen moeten worden gerapporteerd als resistent.

⁸ De gevoeligheid voor amoxicilline kan worden afgeleid van benzylpenicilline.

⁹ De breekpunten zijn gebaseerd op epidemiologische afbreekwaarden (ECOFFs), die wild type stammen onderscheiden van stammen met een verminderde gevoeligheid.

¹⁰ De niet aan species gerelateerde breekpunten zijn gebaseerd op doseringen van minstens 3 of 4 doses per dag x 0,5 g (1,5 tot 2 g/dag).

Gevoeligheid Amoxicilline-Claritromycine

De prevalentie van resistentie kan geografisch en in de tijd verschillen voor geselecteerde species. Informatie over lokale resistentie is dan ook wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig dient advies van een expert te worden ingeroepen als de lokale resistentieprevalentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel in ten minste enkele typen infectie twijfelachtig is.

Amoxicilline

Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn

Gramnegatieve aëroben
Helicobacter pylori

Claritromycine

Organismen waarbij de verworven resistentie een probleem kan zijn
--

<u>Gramnegatieve aëroben</u>

<i>Helicobacter pylori</i>

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Pantoprazol

Absorptie

Pantoprazol wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt reeds bereikt na een enkele orale dosis van 20 mg. Gemiddeld wordt de maximale serumconcentratie van ongeveer 1-1,5 µg/ml gemiddeld 2,0-2,5 uur na toediening bereikt, en deze waarden blijven constant na meervoudige toediening.

Er is geen verschil in farmacokinetische eigenschappen na enkelvoudige of herhaalde toediening. In het doseringsinterval van 10 tot 80 mg bleek de plasma kinetiek van pantoprazol lineair na zowel orale als intraveneuze toediening.

De absolute biologische beschikbaarheid van de tablet bedraagt ongeveer 77%. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de AUC en de maximale serumconcentratie en dus ook niet op de biologische beschikbaarheid.

Slechts de variabiliteit van de lag-tijd neemt toe bij gelijktijdige inname van voedsel.

Distributie

De eiwitbinding van pantoprazol bedraagt ongeveer 98%. Het distributievolume bedraagt ± 0,15 l/kg.

Eliminatie

De stof wordt vrijwel uitsluitend gemetaboliseerd in de lever. De belangrijkste metabole route is demethylatie door CYP2C19 gevolgd door sulfaatconjugatie. Andere metabole routes omvatten oxidatie door CYP3A4. De terminale halfwaardetijd is ongeveer 1 uur. De klaring bedraagt ± 0,1 l/uur/kg. Bij enkele personen werd een vertraagde eliminatie vastgesteld. Vanwege de specifieke binding van pantoprazol aan de protonpomp in de pariëtale cel, correleert de eliminatiehalfwaardetijd niet met het veel langer durende effect (remming van de zuursecretie).

Renale eliminatie vertegenwoordigt de belangrijkste excretieweg (ongeveer 80%) van de metabolieten van pantoprazol; het overige deel wordt uitgescheiden met de feces. De voornaamste metaboliet in zowel serum als urine is desmethylpantoprazol, geconjugeerd met sulfaat. De halfwaardetijd van de belangrijkste metaboliet (ongeveer 1,5 uur) is niet veel langer dan die van pantoprazol.

Eigenschappen bij patiënten/speciale groepen

Ongeveer 3% van de Europese bevolking heeft geen functioneel CYP2C19-enzym en wordt trage metaboliseerders genoemd. Waarschijnlijk wordt bij deze personen het metabolisme van pantoprazol hoofdzakelijk door CYP3A4 gekatalyseerd. Na toediening van een enkelvoudige dosis van 40 mg pantoprazol was de gemiddelde oppervlakte onder de plasmaconcentratietijdcurve ongeveer 6 maal hoger in trage metaboliseerders dan bij personen met een functioneel CYP2C19-enzym (extensieve metaboliseerders). De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren verhoogd met ongeveer 60%. Deze bevindingen hebben geen implicaties op de dosering van pantoprazol.

Dosisreductie wordt niet aangeraden als pantoprazol wordt toegediend aan patiënten met een beperkte nierfunctie (inclusief dialysepatiënten). Zoals bij gezonde vrijwilligers is de halfwaardetijd van pantoprazol kort. Slechts kleine hoeveelheden pantoprazol worden gedialyseerd. Hoewel de belangrijkste metaboliet een matig verlengde halfwaardetijd heeft (2-3 uur), blijft de uitscheiding snel en treedt accumulatie daarom niet op.

Hoewel bij patiënten met levercirrose (klasse A en B volgens Child) de halfwaardetijden tot 3-6 uur toenamen en de AUC-waarden met een factor 3-5 stegen, nam de maximale serumconcentratie slechts licht toe met een factor 1,3 ten opzichte van gezonde individuen.

Ook de lichte stijging van de AUC en C_{max} bij oudere vrijwilligers ten opzichte van jongere vrijwilligers is klinisch niet relevant.

Kinderen

Bij enkelvoudige orale toediening van dosissen van 20 mg of 40 mg pantoprazol aan kinderen in de leeftijd van 5 – 16 jaar, waren de AUC en C_{max} van dezelfde grootte orde als de corresponderende waarden bij volwassenen.

Bij enkelvoudige i.v. toediening van 0,8 of 1,6 mg/kg pantoprazol bij kinderen in de leeftijd van 2-16 jaar was er geen significante associatie tussen de pantoprazolklaring en leeftijd of gewicht. AUC en het verdelingsvolume waren overeenkomstig de data bij volwassenen.

Clarithromycine

Absorptie

Clarithromycine wordt snel en goed uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd – vooral uit het jejunum – maar het middel ondergaat een uitgebreid first-pass metabolisme na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van een claritromycinetablet van 250 mg is ongeveer 50%. Voedsel vertraagt de absorptie enigszins, maar heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid. Daarom kan claritromycine onafhankelijk van de maaltijd worden gegeven. Door de chemische structuur (6-O-methyleritromycine) wordt claritromycine nauwelijks afgebroken door maagzuur. Bij volwassenen werd een maximale plasmaconcentratie van 1 – 2 µg/ml claritromycine waargenomen na orale toediening van tweemaal daags 250 mg. Na toediening van tweemaal daags 500 mg was de maximale plasmaconcentratie 2,8 µg/ml.

Na toediening van 250 mg claritromycine tweemaal daags bereikt de microbiologisch actieve 14-hydroxymetaboliet een maximale plasmaconcentratie van 0,6 µg/ml. De steady-state wordt binnen 2 dagen na toediening bereikt.

Distributie

Clarithromycine dringt goed in de diverse compartimenten door, met een schijnbaar distributievolume van 200-400 l. In sommige weefsels bereikt claritromycine een concentratie die enkele malen hoger ligt dan die van het circulerende geneesmiddel. Zowel in de tonsillen als in longweefsel zijn verhoogde concentraties waargenomen. Claritromycine dringt ook door in het maagslijm.

Bij therapeutische concentraties is claritromycine voor ongeveer 70% gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie en eliminatie

Claritromycine wordt snel en uitgebreid in de lever gemetaboliseerd. Bij het metabolisme in de lever is het P450-cytochroomstelsel betrokken. Er worden drie metaboliëten beschreven: N-demethyl-claritromycine, decladinosyl-claritromycine en 14-hydroxy-clarithromycine.

De farmacokinetiek van claritromycine is niet lineair vanwege verzadiging van het hepatische metabolisme bij hoge doseringen. De eliminatiehalfwaardetijd nam na toediening van tweemaal daags 250 mg claritromycine toe van 2-4 uur tot 5 uur na tweemaal daags 500 mg. De halfwaardetijd van de actieve 14-hydroxymetaboliët ligt tussen de 5 en 6 uur na toediening van tweemaal daags 250 mg claritromycine.

Ongeveer 20-40% van de claritromycine komt als onveranderde actieve stof in de urine terecht. Dit percentage is hoger bij een hogere dosis. Nog eens 10-15% wordt in de urine uitgescheiden als 14-hydroxy metaboliët. De rest wordt uitgescheiden in de feces.

Bij een verminderde nierfunctie zijn de claritromycineconcentraties in het plasma hoger, als de dosis niet wordt verlaagd. De totale plasmaklaring wordt geschat op ongeveer 700 ml/min (11,7 ml/s) bij een renale klaring van ongeveer 170 ml/min (2,8 ml/s).

Speciale patiëntengroepen

Verminderde nierfunctie: een verminderde nierfunctie veroorzaakt verhoogde plasmaconcentraties van claritromycine en de actieve metaboliëten.

Amoxicilline

Absorptie

Amoxicilline dissocieert volledig in een waterige oplossing bij een fysiologische pH. Amoxicilline wordt snel en goed geabsorbeerd na orale toediening. Na orale toediening bedraagt de biologische beschikbaarheid van amoxicilline ongeveer 70%. De tijd nodig om de piekplasmaconcentratie (T_{max}) te bereiken is ongeveer één uur.

De farmacokinetische resultaten van een studie waarin amoxicilline in een dosering van 250 mg driemaal per dag in nuchtere toestand werd toegediend aan groepen gezonde vrijwilligers, worden hieronder weergegeven:

C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max}^* (uur)	AUC (0-24uur) ($\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$)	$T_{1/2}$ (uur)
$3,3 \pm 1,12$	1,5 (1,0-2,0)	$26,7 \pm 4,56$	$1,36 \pm 0,56$
*Mediane waarde (spreiding)			

Met doseringen van 250 tot 3.000 mg is de biologische beschikbaarheid lineair in verhouding tot de dosering (gemeten aan de C_{max} en de AUC). De absorptie wordt niet beïnvloed door voedselinname. Hemodialyse kan worden gebruikt om amoxicilline te elimineren.

Distributie

Ongeveer 18% van de totale hoeveelheid amoxicilline in het plasma is gebonden aan eiwitten en het ogenschijnlijke distributievolume is ongeveer 0,3 tot 0,4 l/kg.

Na intraveneuze toediening werd amoxicilline teruggevonden in de galblaas, abdominaal weefsel, huid, vet, spierweefsel, gewrichts- en peritoneaal vocht, gal en etter. Amoxicilline verspreidt zich onvoldoende in het cerebrospinale vocht.

In dierstudies waren er geen aanwijzingen van significante weefselretentie van van het geneesmiddel afgeleid materiaal. Zoals de meeste penicillines kan amoxicilline in moedermelk worden teruggevonden (zie rubriek 4.6).

Amoxicilline gaat door de placentabarière (zie rubriek 4.6).

Biotransformatie

Amoxicilline wordt gedeeltelijk in de urine geëxcreteerd als inactief penicilloïnezuur in hoeveelheden gaande tot 10-25% van de initiële dosis.

Eliminatie

Amoxicilline wordt vooral via de nieren geëlimineerd.

Amoxicilline heeft een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer één uur en een gemiddelde totale klaring van ongeveer 25 l/uur bij gezonde proefpersonen. Amoxicilline wordt voor ongeveer 60-70% in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden tijdens de eerste 6 uur na toediening van één enkele dosis van 250 mg of 500 mg. In meerdere studies bedroeg de urinaire excretie van amoxicilline 50-85% in 24 uur.

Concomiterend gebruik van probenecide vertraagt de excretie van amoxicilline (zie rubriek 4.5).

Leeftijd

De eliminatiehalfwaardetijd van amoxicilline bij kinderen van ongeveer 3 maanden tot 2 jaar is vergelijkbaar met die bij oudere kinderen en volwassenen. Bij zeer jonge kinderen (met inbegrip van te vroeg geboren pasgeborenen) mag amoxicilline tijdens de eerste week van het leven niet vaker dan tweemaal per dag worden toegediend gezien de immaturiteit van de renale eliminatieweg. Aangezien oudere patiënten vaker een verminderde nierfunctie hebben, moet de dosering zorgvuldig worden geselecteerd en kan het nuttig zijn om de nierfunctie te volgen.

Geslacht

Na orale toediening van amoxicilline aan gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen had het geslacht geen significante impact op de farmacokinetiek van amoxicilline.

Nierinsufficiëntie

De totale serumklaring van amoxicilline vermindert naarmate de nierfunctie daalt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie en de leverfunctie moet dan regelmatig worden gecontroleerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute en chronische toxiciteit

Uit acute en chronische toxiciteitsstudies met de drie individuele actieve stoffen van Panclomox kwamen geen nieuwe bevindingen die het optreden van een eerder onbekend ongewenst effect in de mens suggereren.

Een 4-weekse studie met de combinatie van pantoprazol, amoxicilline en claritromycine is uitgevoerd in honden. De resultaten van deze studie laten zien dat het toxicologische profiel van de individuele actieve stoffen niet veranderd door hun gelijktijdige toediening gedurende 4 weken.

Carcinogeniteit

In een twee jaar durende carcinogeniteitsstudie met pantoprazol bij ratten, werden neuroendocriene neoplasmata gevonden. Daarnaast werden schubvormige celpapillomen gevonden in de voormaag van ratten. Het mechanisme dat leidt tot vorming van maagcarcinoïden door gesubstitueerde benzimidazolen is zorgvuldig onderzocht en leidt tot de conclusie dat het een secundaire reactie is op de fors verhoogde serum gastrinewaarden die in de rat optreden tijdens chronische behandeling met een hoge dosering.

In de twee jaar durende studie bij knaagdieren werd een verhoogd aantal levertumoren gevonden bij ratten en bij vrouwelijke muizen, dat werd geïnterpreteerd als resultaat van de hoge metabolisatiesnelheid van pantoprazol in de lever.

Een lichte toename van de neoplasmatische veranderingen in de schildklier werd waargenomen in de groep ratten die werden behandeld met de hoogste dosering (200 mg/kg). Het optreden van deze neoplasmata is geassocieerd met de door pantoprazol geïnduceerde veranderingen in de afbraak van thyroxine in de lever van de rat. Daar de therapeutische dosering bij de mens laag is, worden er geen bijwerkingen op de schildklier verwacht.

Langdurige onderzoeken met betrekking tot de carcinogeniteit van amoxicilline en claritromycine zijn niet beschikbaar.

Mutageniciteit

Mutageniteitsstudies (*in-vitro* en *in-vivo*) met de drie individuele actieve stoffen gaven geen bewijs van mutagene effecten die relevant waren voor therapeutisch gebruik.

Reproductie toxicologie

Claritromycine liet ongewenste effecten zien met betrekking tot het verloop van de zwangerschap en/of de embryonale ontwikkeling in ratten, muizen en konijnen. Deze traden op bij doseringen met 2 tot 17 maal hogere plasmaconcentraties dan de concentratie in humaan plasma, bereikt bij de maximale aanbevolen dosering.

In reproductiestudies met pantoprazol bij dieren werden tekenen van lichte foetotoxiciteit waargenomen bij dosissen boven 5 mg/kg. Onderzoek leverde geen bewijs voor een verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten.

Het passeren van de placenta is onderzocht in ratten en bleek toe te nemen naarmate de dracht vorderde. Als gevolg hiervan neemt de concentratie van pantoprazol in de foetus kort voor de geboorte toe.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Pantoprazol maagsapresistente tabletten

Tabletkern:

Watervrij natriumcarbonaat
Microkristallijne cellulose
Crospovidon (type A)
Hydroxypropylcellulose
Watervrij colloïdaal silicium
Calciumstearaat

Omhuiling:

Hypromellose
Titaniumdioxide (E 171)
Macrogol 400
Chinoline geel aluminium karmijn (E 104)
IJzeroxide geel (E 172)
Ponceau 4R aluminium karmijn
Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1)
Polysorbaat 80
Natriumlaurylsulfaat
Triethylcitraat

Claritromycine filmomhulde tabletten

Kern:

Croscarmellose natrium
Microkristallijne cellulose
Povidon K30
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Talk

Omhuiling:

Hypromellose
Propyleenglycol
Titaniumdioxide (E 171)
Hydropropylcellulose
Sorbitan monooleaat

Chinoline geel (E 104)
Vanilline

Amoxicilline filmomhulde tabletten

Magnesiumstearaat
Povidon (K25)
Natriumzetmeelglycolaat type A
Microkristallijne cellulose
Titaniumdioxide (E 171)
Talk
Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-PVDC/Alu blisterverpakking

Verpakkingen met 7 blisterverpakkingen met elk 6 tabletten (totaal 42 tabletten)

14 (7 x 2) maagsapresistente tabletten pantoprazol 40 mg

14 (7 x 2) filmomhulde tabletten claritromycine 500 mg

14 (7 x 2) filmomhulde tabletten amoxicilline 1000 mg

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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 B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 110766

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 november 2013

Datum van de laatste verlenging: 12 september 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 2 april 2024