


Claritromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2407      Pag. 1 van 23

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Claritromycine Aurobindo 250 mg, filmomhulde tabletten  
Claritromycine Aurobindo 500 mg, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Claritromycine Aurobindo 250 mg, filmomhulde tabletten*  
Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg claritromycine.

*Claritromycine Aurobindo 500 mg, filmomhulde tabletten*  
Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg claritromycine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

*Claritromycine Aurobindo 250 mg, filmomhulde tabletten*  
Lichtgeel gekleurde, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten, met 'D' ingedrukt aan de ene kant en '62' aan de andere kant. De grootte is 15,1 mm x 7,1 mm.

*Claritromycine Aurobindo 500 mg, filmomhulde tabletten*  
Lichtgeel gekleurde, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten, met 'D' ingedrukt aan de ene kant en '63' aan de andere kant. De grootte is 18,5 mm x 8,1 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS


#### 4.1 Therapeutische indicaties

Claritromycine is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties, veroorzaakt door voor claritromycine gevoelige organismen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

- Bacteriële faryngitis.
- Buiten het ziekenhuis verworven lichte tot matig ernstige pneumonie.
- Acute bacteriële sinusitis (correct gediagnosticeerd).
- Acute exacerbatie van chronische bronchitis.
- Lichte tot matig ernstige infecties van de huid en de weke delen.
- In een juiste combinatie met antibacteriële therapeutische schema's en een geschikt middel om ulcera te genezen voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* bij volwassen patiënten met *Helicobacter pylori* geassocieerde ulcera (zie rubriek 4.2).

De officiële richtlijnen over het correcte gebruik van antibacteriële middelen dienen te worden nageleefd.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Clarithromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2407      Pag. 2 van 23

### Dosering

De dosering van claritromycine filmomhulde tabletten hangt af van de soort en de ernst van de infectie en moet in elk geval door de arts worden bepaald.

#### Volwassenen en adolescenten (ouder dan 12 jaar):

- Standaarddosering: de gebruikelijke dosis is 250 mg tweemaal daags ('s ochtends en 's avonds).
- Behandeling met hoge dosis (ernstige infecties): bij ernstige infecties kan de gebruikelijke dosis worden verhoogd tot 500 mg tweemaal daags.

#### Kinderen tot 12 jaar:

Clarithromycine in tabletvorm is niet geschikt voor kinderen tot 12 jaar met een lichaamsgewicht van minder dan 30 kg. Er zijn klinische studies uitgevoerd met claritromycine suspensie in kinderen van 6 maanden tot 12 jaar oud. Daarom wordt voor deze patiënten een suspensie van claritromycine aanbevolen.

Voor kinderen met een lichaamsgewicht van meer dan 30kg is de dosering voor volwassenen van toepassing.

#### Patiënten met een nierfunctiestoornis:

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min moet de dosering van claritromycine gehalveerd worden, dwz. 250 mg eenmaal per dag of bij ernstige infecties 250mg tweemaal per dag.

De behandeling mag bij deze patiënten niet langer duren dan 14 dagen.

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met matig verminderde nierfunctie (creatinine klaring 30-60 ml/min).

#### Patiënten met leverfunctiestoornis:

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van claritromycine aan patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### Eradicatie van Helicobacter pylori bij volwassenen

Voor de eradicatie van H. Pylori moet bij de keuze van antibiotica rekening worden gehouden met de mate waarin de individuele patiënt deze geneesmiddelen verdraagt. Daarnaast moeten de nationale, regionale en lokale resistentiepatronen en behandelingsrichtlijnen in acht worden genomen.


Meestal wordt claritromycine toegediend in combinatie met een ander antibioticum en een protonpompremmer gedurende een week.

De behandeling na voltooiing mag worden herhaald als de patiënt nog steeds H. Pylori-positief is.

#### Duur van de behandeling

De duur van de behandeling met claritromycine hangt af van de soort en de ernst van de infectie en moet altijd worden vastgesteld door een arts.

- De gebruikelijke duur van de behandeling is 7 tot 14 dagen.
- De therapie dient na het verdwijnen van de symptomen voor ten minste twee dagen te worden voortgezet.
- Bij streptococcus pyogenes (als beta-haemolytische streptococcon-) infecties dient de therapie ten minste 10 dagen te duren.

Claritromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2407      Pag. 3 van 23

- Combinatietherapie voor de eradicatie van een H. pylori infectie moet gedurende 7 dagen voortgezet worden.

#### Wijze van toediening

De tablet dient in zijn geheel met een voldoende hoeveelheid vloeistof (bijv. Één glas water) te worden ingeslikt.

Claritromycine mag al dan niet met voedsel worden toegediend.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Claritromycine dient niet gebruikt te worden bij patiënten met een overgevoeligheid voor claritromycine, voor andere macrolide antibiotica of voor één van de hulpstoffen 6.1.

Gelijktijdig gebruik van claritromycine en één van de volgende geneesmiddelen is gecontraïndiceerd: astemizol, cisapride, domperidon, pimozide en 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 4.5)

Gelijktijdig gebruik met ticagrelor, ivabradine of ranolazine is gecontraïndiceerd.

Gelijktijdige toediening van claritromycine en ergotamine of dihydro-ergotamine is gecontraïndiceerd, aangezien dit kan leiden tot ergototoxiciteit (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van claritromycine en oraal midazolam is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van claritromycine en lomitapide is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.5).

Claritromycine mag niet worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van een verlengd QT-interval (aangeboren of aangetoonde verworven QT-verlenging) of ventriculaire aritmie, inclusief torsade de pointes (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Claritromycine dient niet gelijktijdig met HMG-CoA reductaseremmers (statinen) die uitgebreid gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (lovastatine of simvastatine) te worden gebruikt in verband met het risico van myopathie, waaronder rhabdomyolyse (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Claritromycine 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).


Claritromycine dient niet worden gebruikt bij patiënten met ernstig leverfalen in combinatie met een nierfunctiestoornis.

Zoals met andere sterke CYP3A4-remmers dient claritromycine niet te worden gebruikt bij patiënten die colchicine innemen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

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

De arts dient geen claritromycine voor te schrijven aan zwangere vrouwen zonder een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, vooral gedurende de eerste drie maanden van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2)

Claritromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2407      Pag. 4 van 23

Claritromycine wordt hoofdzakelijk door de lever uitgescheiden. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van het antibioticum bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Voorzichtigheid is ook geboden bij gebruik van claritromycine bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornissen, waaronder verhoogde leverenzymen en hepatocellulaire en/of cholestatische hepatitis, met of zonder geelzucht, zijn gemeld met claritromycine. Deze leverfunctiestoornis kan ernstig zijn en is meestal reversibel. Er zijn gevallen van fataal leverfalen gemeld (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten hadden mogelijk een reeds bestaande leveraandoening of hebben mogelijk andere hepatotoxische geneesmiddelen 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.

Pseudomembraneuze colitis is gemeld bij bijna alle antibacteriële middelen, inclusief macroliden, en kan in ernst variëren van matig tot levensbedreigend. Gevallen van met *Clostridium difficile* geassocieerde diarree (CDAD) zijn gemeld bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief claritromycine, en kunnen in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis. 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 de diagnose CDAD overwogen te worden. 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 claritromycinebehandeling te worden overwogen, ongeacht de indicatie. Er dient een microbiële test te worden gedaan en met een adequate behandeling te worden begonnen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen moeten vermeden worden.

Er zijn post-marketing meldingen geweest van colchicinetoxiciteit na gelijktijdig gebruik van claritromycine en colchicine, vooral bij ouderen, waaronder 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 bij gelijktijdige toediening van claritromycine en triazolobenzodiazepinen zoals triazolam en intraveneus of buccaal (oromucosaal) midazolam (zie rubriek 4.5).

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.

#### Cardiovasculaire voorvallen

Verlengde cardiale repolarisatie en verlenging van het QT-interval, welke bijdragen aan het risico op het ontstaan van hartritmestoornissen en torsade de pointes, zijn voorgekomen bij de behandeling met macroliden waaronder claritromycine (zie paragraaf 4.8). Omdat de volgende situaties kunnen leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (waaronder torsade de pointes), moet claritromycine daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij;

- Patiënten met coronaire vaatlijden, ernstig hartfalen, geleidingsstoornissen of klinisch relevante bradycardie
- Claritromycine mag niet worden gegeven aan patiënten met hypokaliëmie (zie rubriek 4.3).
- Patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen met een QT-verlengend effect gebruiken (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige gebruik van claritromycine met astemizol, cisapride, pimozide en terfendine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Claritromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2407      Pag. 5 van 23

- Claritromycine mag niet worden gebruikt bij patiënten met een aangeboren of aangetoonde verlenging van het QT-interval of een voorgeschiedenis van ventriculaire aritmieën (zie paragraaf 4.3).

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

Pneumonie: In verband met de toenemende resistentie van *Streptococcus pneumoniae* voor macroliden is het belangrijk dat de gevoeligheid wordt getest wanneer claritromycine wordt voorgeschreven voor buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie. Bij nosocomiale pneumonie dient claritromycine te worden gebruikt in combinatie met andere passende antibiotica.

Milde tot matig ernstige infecties van huid en weke delens: Deze infecties worden meestal veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes*, die beide resistent kunnen zijn tegen macroliden. Daarom is het belangrijk de gevoeligheid te testen. In gevallen waarin bètalactamantibiotica niet gebruikt kunnen worden (bv. allergie), kunnen andere antibiotica, zoals clindamycine, het geneesmiddel van eerste keuze zijn. Momenteel lijken macroliden alleen een rol te spelen bij bepaalde infecties van huid en weke delen, zoals infecties die worden veroorzaakt door *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris* en *erysipelas*, en in situaties waarin geen penicilline kan worden gebruikt.


Bij ernstige acute overgevoeligheidsreacties, zoals anafylaxie, ernstige cutane bijwerkingen (SCAR) (bijv. acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), het Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse, Drug Rash met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS), dient de behandeling met claritromycine onmiddellijk te worden gestaakt en moet meteen met een adequate behandeling worden begonnen.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van claritromycine met geneesmiddelen die het CYP3A4-enzym remmen. (zie rubriek 4.5).

HMG-CoA reductaseremmers (statinen): gelijktijdig gebruik van claritromycine met lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Men dient voorzichtig te zijn met het voorschrijven van claritromycine met andere statinen. Rabdomyolyse is gerapporteerd bij patiënten die claritromycine en statinen innemen. Patiënten dienen te worden gemonitord op tekenen en symptomen van myopathie. In situaties waarin het gelijktijdige gebruik van claritromycine met statinen niet kan worden vermeden, is het raadzaam de laagst geregistreerde dosis van de statine voor te schrijven. Gebruik van een statine die niet afhankelijk is van CYP3A-metabolisme (bijv. fluvastatine) kan in overweging worden genomen.

Orale hypoglycemische middelen/Insuline: Gelijktijdig gebruik van claritromycine en orale hypoglycemische middelen (bijv. sulfonyleurea) en/of insuline kan leiden tot een aanzienlijke hypoglykemie. Aanbevolen wordt om de glucosespiegel 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). De INR en de protrombinetijd dienen frequent te worden gecontroleerd zolang de patiënten tegelijk claritromycine en orale anticoagulantia krijgen.

Claritromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2407      Pag. 6 van 23

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).

Bij gebruik van antibioticazoals claritromycine, om infectie met *H. pylori* te behandelen, kan resistentie optreden.

Langdurig gebruik van claritromycine, net zoals van andere antibiotica, kan leiden tot kolonisatie met oplopende aantallen niet-gevoelige bacteriën of schimmels. Bij superinfecties dient een passende behandeling te worden ingesteld.

Ook dient aandacht te worden besteed aan de kans op kruisresistentie tussen claritromycine en andere macrolide geneesmiddelen, evenals lincomycine en clindamycine.

Claritromycine Aurobindo bevat natrium

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

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

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

Cisapride, pimozone, domperidon, astemizol 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 torsade de pointes. Gelijksortige effecten zijn waargenomen bij patiënten die tegelijk claritromycine en pimozone gebruikten (zie rubriek 4.3).

Voor macroliden is gemeld dat ze 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 torsade 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).

#### Oraal midazolam

Wanneer midazolam gelijktijdig werd toegediend met claritromycine tabletten (500 mg tweemaal daags), was de AUC van midazolam 7-voudig verhoogd na orale toediening van midazolam. Gelijktijdige toediening van oraal midazolam en claritromycine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### HMG-CoA-reductaseremmers:

Gelijktijdig gebruik van claritromycine met lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd (zie

Claritromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2407      Pag. 7 van 23

rubriek 4.3) omdat deze statinen extensief worden gemetaboliseerd door CYP3A4 en gelijktijdige behandeling met claritromycine de plasmaconcentratie ervan verhoogt, waardoor het risico op myopathie, inclusief rabdomyolyse wordt verhoogd. Er zijn rapporten van rabdomyolyse ontvangen voor patiënten die claritromycine gelijktijdig met deze statinen innemen. Wanneer behandeling met claritromycine niet kan worden vermeden, moet behandeling met lovastatine of simvastatine gedurende de behandeling worden opgeschort.

Men dient voorzichtig te zijn met het voorschrijven van claritromycine met statinen. In situaties waarin het gelijktijdige gebruik van claritromycine met statinen niet kan worden vermeden, is het raadzaam de laagst geregistreerde dosis van de statine voor te schrijven. Gebruik van een statine die niet afhankelijk is van CYP3A-metabolisme (bijv. fluvastatine) kan in overweging worden genomen. Patiënten dienen te worden gemonitord op tekenen en symptomen van myopathie.

### **Het effect van andere geneesmiddelen op claritromycine**

Middelen die CYP3A 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. 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 toegevoegde CYP3A4-remmer). Gelijktijdige toediening van rifabutine en claritromycine leidde tot een verhoging van rifabutine serumspiegels en verlaging van claritromycine serumspiegels, en 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

De blootstelling aan claritromycine werd verminderd door etravirine; concentraties van de actieve metaboliet, 14-OH-claritromycine, werden echter verhoogd. Doordat 14-OH-claritromycine verminderde activiteit tegen *Mycobacterium avium* complex (MAC) heeft, kan de totale activiteit tegen deze pathogeen veranderd zijn; daarom dienen alternatieven voor claritromycine te worden overwogen voor de behandeling van MAC.

#### Fluconazol

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

Claritromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2407      Pag. 8 van 23

### Ritonavir

Een farmacokinetische studie heeft aangetoond dat gelijktijdig gebruik van Ritonavir (200 mg elke 8 uur) en claritromycine (500 mg elke 12 uur) resulteerde in een duidelijke inhibitie van het etabolisme van claritromycine. De claritromycine C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> en AUC namen toe met resp. 31%, 182% en 77% bij gelijktijdige toediening met ritonavir. De vorming van de actieve 14-OH-hydroxymetaboliëet werd bijna volledig geremd. Het is bij patiënten met een normale nierfunctie niet nodig om de dosis te verlagen, 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 wanneer ritonavir wordt gebruikt als farmacokinetische versterker met andere HIVproteaseremmers, inclusief atazanavir en saquinavir (zie rubriek hieronder, bidirectionele geneesmiddelinteracties).

### **Het 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 gebruiken vanwege het risico op QT-verlenging en hartritmestoornissen, waaronder ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren en torsade de pointes (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Het gebruik van claritromycine is ook gecontra-indiceerd bij ergot-alkaloïden, oraal midazolam, HMG-CoA-reductaseremmers voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 (bijv. lovastatine en simvastatine), colchicine, ticagrelor, ivabradine en ranolazine (zie rubriek 4.3).


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.

Van onderstaande geneesmiddelen of geneesmiddelklassen is bekend of wordt vermoed dat ze door hetzelfde CYP3A-iso-enzym worden gemetaboliseerd: alprazolam, astemizol, carbamazepine, cilostazol, cisapride, cyclosporine, disopyramide, ibrutinib, ergot-alkaloïden, lovastatine, methylprednisolon, midazolam, omeprazol, orale anticoagulantia (bv. Warfarin, rivaroxaban, apixaban), atypische antipsychotica (bijvoorbeeld quetiapine), pimozide, kinidine, rifabutin, sildenafil, simvastatin, sirolimus, tacrolimus, terfenadine, triazolam en vinblastine, maar deze lijst is niet volledig. Geneesmiddelen die door gelijksoortige mechanismen via andere iso-enzymen interactie vertonen binnen het cytochroom-P450 systeem zijn o.a. fenytoïne, theofylline en valproaat.

#### 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).



Claritromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2407      Pag. 9 van 23

### Corticosteroiden

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

### Anti-aritmica

Er zijn post-marketing meldingen geweest van torsade de pointes bij patiënten die claritromycine kregen tegelijk met kinidine of disopyramide. Als claritromycine tegelijk met deze middelen wordt toegediend moet een electrocardiogram worden uitgevoerd voor controle op QT-verlenging. De serumspiegels van kinidine of disopyramide moeten zorgvuldig worden gecontroleerd tijdens de therapie met claritromycine.

Er zijn postmarketing meldingen van hypoglykemie bij de gelijktijdige toediening van claritromycine en disopyramide geweest. Daarom dienen bloedglucosespiegels te worden gemonitord tijdens gelijktijdige toediening van claritromycine en disopyramide.

### Orale hypoglycaemica/Insuline

Bij bepaalde hypoglykemische geneesmiddelen zoals nateglinide en repaglinide kan bij gelijktijdig gebruik remming van het CYP3A-enzym door claritromycine betrokken zijn en zou hypoglykemie kunnen veroorzaken bij gelijktijdig gebruik. Zorgvuldige controle van 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<sub>max</sub>, AUC<sub>0-24</sub> en t<sub>1/2</sub> namen toe met resp. 30%, 89% en 34%) bij gelijktijdige toediening met 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 lootstelling aan de fosfodiësteraseremmer. Overwogen moet worden de dosering van sildenafil, tadalafil en vardenafil te verlagen als deze middelen tegelijk met claritromycine worden toegediend.


### Theophylline, carbamazepine

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

### Orale anticoagulantia (bijv. warfarine, 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. Er dient zorgvuldig toezicht te worden gehouden op de internationaal genormaliseerde ratio (INR) of protrombinetijden als patiënten gelijktijdig claritromycine en orale anticoagulantia krijgen.

### Tolterodine

Claritromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2407 Pag. 10 van 23

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 (bv. alprazolam, midazolam, triazolam)

Wanneer 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. 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, evenals effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) (bv. slaperigheid en verwardheid) bij gelijktijdig gebruik van claritromycine en triazolam. Aanbevolen wordt om de patiënt te controleren op toegenomen farmacologische effecten op het CZS.

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 gelijktijdige toediening met claritromycine. Eletriptan dient niet gelijktijdig met CYP3A-remmers, zoals claritromycine te worden toegediend.

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

#### **Andere geneesmiddelinteracties**

##### Aminoglycosiden


Voorzichtigheid is geboden met betrekking tot gelijktijdige toediening van claritromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, met name 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 rubriek 4.3 en 4.4).

##### 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 Tijdens post-marketing surveillance 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

Claritromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2407 Pag. 11 van 23

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, en de middelen met een tussenpoos van 4 uur toe te dienen. Deze interactie lijkt niet op te treden bij pediatrische 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.

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

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

### **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 nierfunctie (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 tegelijk met proteaseremmers worden toegediend.

#### Calciumkanaalblockers

Men dient voorzichtig te zijn met betrekking tot de gelijktijdige toediening van claritromycine en calciumkanaalblockers die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (bijv. verapamil, amlodipine, diltiazem) in verband met het risico op hypotensie. Plasmaconcentraties van claritromycine evenals calciumkanaalblockers kunnen stijgen als gevolg van de interactie. Hypotensie, bradyaritmieën en lactacidose zijn opgemerkt bij patiënten die gelijktijdig claritromycine en verapamil innemen.

#### Itraconazol

Claritromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2407      Pag. 12 van 23

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 Cmax-waarden van saquinavir die resp. 177% en 187% hoger waren dan bij alleen saquinavir. De AUC- en Cmax-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 onderzochtedoseringen/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.

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

### **Zwangerschap**

De veiligheid van het gebruik van claritromycine tijdens zwangerschap en lactatie is niet vastgesteld. Vanwege de 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 zwangerschap niet aanbevolen zonder zorgvuldig de voordelen en de risico's tegen elkaar af te wegen.

### **Borstvoeding**


De veiligheid van claritromycine voor gebruik tijdens het geven van borstvoeding aan baby's is niet vastgesteld. Claritromycine wordt uitgescheiden in de moedermelk in kleine hoeveelheden. Er wordt geschat dat een zuigeling die uitsluitend borstvoeding krijgt ongeveer 1,7% van de dosis claritromycine binnen zou krijgen, aangepast aan het gewicht van de moeder.

### **Vruchtbaarheid**

Er zijn geen gegevens over de effecten van claritromycine op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij ratten hebben de beperkte beschikbare gegevens geen effecten op de vruchtbaarheid.

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van claritromycine op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke bijwerkingen zoals duizeligheid, draaierigheid, verwardheid en desoriëntatie, die kunnen optreden bij dit geneesmiddel, voordat patiënten gaan autorijden of gaan machines bedienen.

Claritromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2407 Pag. 13 van 23

## 4.8 Bijwerkingen

### a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De 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 mild van aard, en consistent met het bekende veiligheidsprofiel van macrolide antibiotica (zie rubriek b van rubriek 4.8).


De resultaten van klinische onderzoeken toonden geen significant verschil in incidentie van deze gastro-intestinale bijwerkingen tussen patiënten met en zonder reeds bestaande mycobacteriële infecties.

### b. Getabelleerde samenvatting van de bijwerkingen


Onderstaande tabel geeft een overzicht van bijwerkingen die zijn gemeld in klinische onderzoeken en verkregen uit post-marketing ervaring met claritromycine tabletten met directe afgifte, granulaat voor orale suspensie, poeder voor oplossing voor injectie, tabletten met verlengde afgifte en tabletten met gereguleerde afgifte.

De bijwerkingen waarvan overwogen is dat ze op zijn minst gerelateerd zijn aan claritromycine, zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie gebruikmakend van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), , niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst, indien de ernst vastgesteld kon worden.

Systeem/ orgaan klasse	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak $\geq 1/100$ to $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$ to $< 1/100$	Niet bekend (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>			Cellulitis <sup>1</sup> , candidiasis, gastroenteritis <sup>2</sup> , infectie <sup>3</sup> , vaginale infectie	Pseudomembraneuze colitis, erysipelas,
<b>Bloed- en lymfestelsel aandoeningen</b>			Leukopenie, neutropenie <sup>4</sup> , trombocytopenie <sup>3</sup> , eosinofilie <sup>4</sup>	Agranulocytose, trombocytopenie
<b>Immuun systeem aandoeningen<sup>5</sup></b>			Anafylactoïde reactie <sup>1</sup> , overgevoeligheid	Anafylactische Reactie, angio-oedeem
<b>Voedings- en stofwisselings stoornissen</b>			Anorexia, Verminderde eetlust	
<b>Psychische stoornissen</b>		Slapeloosheid	Angst, nervositeit <sup>3</sup>	Psychose, verwardheid, depersonalisatie, depressie, desoriëntatie, hallucinaties, abnormale dromen, manie

Claritromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2407 Pag. 14 van 23

<b>Zenuwstelsel aandoeningen</b>		Dysgeusie, hoofdpijn, smaakverandering	Bewustzijnsverlies <sup>1</sup> , dyskinesie <sup>1</sup> , duizeligheid, slapeloosheid <sup>6</sup> , tremor	Convulsies, ageusie, parosmie, anosmie, paraesthesia
<b>Evenwichtsorg aan- en oor aandoeningen</b>			Vertigo, Verminderd gehoor, innitus	Doofheid
<b>Hart aandoeningen</b>			Hartstilstand <sup>1</sup> , atriumfibrillatie <sup>1</sup> , QT- verlenging op het elektrocardiogram <sup>7</sup> , extrasystolie <sup>1</sup> , palpitaties	Torsade de Pointes <sup>7</sup> , ventriculaire tachycardie <sup>7</sup> , ventriculaire fibrillatie
<b>Bloedvat aandoeningen</b>		Vasodilatie <sup>1</sup>		Hemorragie <sup>8</sup>
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastum aandoeningen</b>			Astma <sup>1</sup> , epistaxis <sup>2</sup> , longembolie <sup>1</sup>	
<b>Maagdarmstelsel aandoeningen</b>		Diarree <sup>9</sup> , braken, dyspepsie, misselijkheid, abdominale pijn	Esofagitis <sup>1</sup> , Gastro- oesofageale reflux ziekte <sup>2</sup> , gastritis, proctalgie <sup>2</sup> , stomatitis, glossitis, opgezette buik <sup>4</sup> , constipatie, droge mond, oprispingen, flatulentie	Acute pancreatitis, tongverkleuring, tandverkleuring
<b>Lever- en gal aandoeningen</b>		Abnormale leverfunctietesten	Cholestase <sup>4</sup> , hepatitis <sup>4</sup> , verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd gammaglutamyltransferase <sup>4</sup>	Leverfalen <sup>10</sup> , hepatocellulaire geelzucht
<b>Huid- en onderhuid aandoeningen</b>		Uitslag, hyperhidrose	Bulleuze dermatitis <sup>1</sup> , pruritus, urticaria, Maculopapulaire rash <sup>3</sup>	Stevens-Johnson syndroom <sup>5</sup> , toxische epidermale necrolyse <sup>5</sup> , geneesmiddelenuit slag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acne, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Claritromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2407 Pag. 15 van 23

<b>Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen</b>			Spierspasmus <sup>3</sup> , musculoskeletale stijfheid <sup>1</sup> , myalgia <sup>2</sup>	Rhabdomyolyse <sup>2,11</sup> , myopathie
<b>Nier- en urineweg aandoeningen</b>			Verhoogd bloedcreatinine <sup>1</sup> , Verhoogd bloedureum <sup>1</sup>	Nierfalen, interstitiële nefritis
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen</b>	flebitis op de injectieplaats <sup>1</sup>	Pijn op de injectieplaats <sup>1</sup> , Ontsteking op de injectieplaats <sup>1</sup>	Malaise <sup>4</sup> , pyrexie <sup>3</sup> , asthenie, pijn op de borst <sup>4</sup> , rillingen <sup>4</sup> , vermoeidheid <sup>4</sup>	
<b>Onderzoeken</b>			Abnormale albumine globuline ratio <sup>1</sup> , Verhoogd bloed alkalinefosfatase <sup>4</sup> , Verhoogd bloed lactaatdehydrogenase <sup>4</sup>	Verhoogde INR <sup>8</sup> , Verlengde protrombinetijd <sup>8</sup> , Abnormale kleur van de urine

<sup>1</sup> bijwerkingen alleen gemeld bij de poeder voor oplossing voor injectie

<sup>2</sup> bijwerkingen alleen gemeld bij de tabletten met verlengde afgifte

<sup>3</sup> bijwerkingen alleen gemeld bij het granulaat voor orale suspensie

<sup>4</sup> bijwerkingen alleen gemeld bij de tabletten met directe afgifte

5, 8, 10, 11, 12 zie rubriek a)

6, 7, 9 zie rubriek c)

### c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen


Flebitis op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, pijn in het bloedvat, en ontsteking op de injectieplaats komen alleen voor bij de intraveneuze formuleringen van claritromycine.

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

Er zijn post-marketing meldingen gedaan van colchicinetoxiciteit na gelijktijdig gebruik van claritromycine en colchicine, vooral bij ouderen en/of bij patiënten met nierinsufficiëntie, soms met fatale afloop (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Er zijn post-marketing meldingen gedaan van geneesmiddelinteracties, evenals effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) (bv. slaperigheid en verwardheid) bij 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 zijn zeldzame meldingen geweest van claritromycine tabletten met vertraagde afgifte in de ontlasting, waarvan er vele zijn opgetreden bij patiënten met anatomische (met inbegrip van ileostoma of colostoma) of functionele gastro-intestinale stoornissen met verkorte GI transitietijden. In diverse rapporten zijn tablet residuen voorgekomen in diarree. Het wordt aanbevolen dat patiënten die restje van de tablet in de ontlasting tegenkomen en geen verbetering in hun toestand zien, moeten worden overgestapt naar een andere formulering claritromycine (bijv. suspensie) of een ander antibioticum.

Claritromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2407      Pag. 16 van 23

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

#### **d. Pediatriche patiënten**

Er is klinisch onderzoek gedaan met claritromycine in een pediatriche suspensie bij kinderen van 6 maanden tot 12 jaar. Daarom moeten kinderen jonger dan 12 jaar de pediatriche suspensie van claritromycine gebruiken. Er zijn onvoldoende gegevens om een doseringsregime aan te bevelen voor het gebruik van de iv formuleringen van claritromycine bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Verwacht wordt dat de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen dezelfde zijn als bij volwassenen.

#### **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 per dag: misselijkheid, braken, smaakverandering, buikpijn, diarree, huiduitslag, flatulentie, hoofdpijn, obstipatie, gehoorstoornis, verhoging van serumglutamaat-oxalaacetaattransaminase (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 ofwel 1000 mg ofwel 2000 mg kregen, maar kwamen doorgaans ongeveer 3 tot 4 maal vaker voor bij patiënten die een totale dosering van 4000 mg claritromycine per dag kregen.

Bij deze immunogecompromitteerde patiënten werden de laboratoriumwaarden geëvalueerd door analyse van deze waarden die buiten het ernstig afwijkende niveau (d.w.z. de extreem hoge of lage grens) lagen 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 abnormaal verhoogde piegels van SGOT en SGPT, en abnormaal lage aantallen witte bloedcellen en bloedplaatjes. Een lager percentage patiënten in deze twee doseringsgroepen had ook een verhoogde bloedureumstikstofspiegel. 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.

#### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**


Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

##### **Symptomen van intoxicatie:**

Rapporten hebben aangetoond dat verwacht kan worden dat de inname van grote hoeveelheden claritromycine gastrointestinale klachten tot gevolg kan hebben. Eén patiënt, met een



Claritromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2407 Pag. 17 van 23

voorgeschiedenis van bipolaire stoornis, vertoonde een veranderde geestesgesteldheid, paranoïde gedrag, hypokaliëmie en hypoxemie na inname van 8 g claritromycine.

Behandeling van intoxicatie:

Bijwerkingen die voorkomen bij overdosering dienen behandeld te worden met onmiddellijke maagspoeling en ondersteunende maatregelen. Net zoals met andere macroliden hebben hemo- of peritoneaaldialyse waarschijnlijk weinig invloed op serumspiegels van claritromycine.

In het geval van overdosering dient claritromycine IV (poeder voor oplossing voor injectie) te worden gestaakt en alle andere gepaste ondersteunende maatregelen moeten worden ingesteld.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Macroliden, ATC code: J01F A09

Werkingsmechanisme:

Claritromycine, een semisynthetisch derivaat van erythromycine, oefent zijn antibacteriële werking uit door binding aan de 50s ribosomale subeenheid van gevoelige bacteriën en onderdrukt de eiwitsynthese. Het is zeer werkzaam tegen zeer uiteenlopende aërobe en anaërobe Gram-positieve en Gram-negatieve organismen. De minimale remmende concentraties (MIC's) van claritromycine zijn gewoonlijk tweemaal lager dan de MIC's van erythromycine.

De 14-hydroxy metaboliet van claritromycine heeft ook een antibacteriële werking. De MIC's van deze metaboliet zijn gelijk aan of tweemaal hoger dan de MIC's van het moedermolecuul, behalve voor H.influenzae, waar de 14-hydroxy metaboliet tweemaal actiever is dan het moedermolecuul.

PK/PD relatie


Claritromycine wordt uitgebreid verdeeld over lichaamsweefsels en -vocht. Vanwege de hoge weefselpenetratie, zijn intracellulaire concentraties hoger dan serum concentraties. De belangrijkste farmacodynamische parameters om de macrolidenactiviteit te voorspellen zijn niet overtuigend vastgesteld. De tijd boven de MIC (T/MIC) is de beste determinant voor de werkzaamheid van claritromycine. Omdat de concentraties van claritromycine die in de longweefsels en de epitheliale weefselvloeistof bereikt worden de plasmaconcentraties overtreffen, kan het gebruik van op plasmaconcentraties gebaseerde parameters ontoereikend zijn om de respons voor luchtweginfecties accuraat te voorspellen.

Resistentiemechanismen:

Resistentiemechanismen tegen macrolide antibiotica omvatten verandering van het aangrijpingspunt van het antibioticum of zijn gebaseerd op modificatie en/of actieve efflux van het antibioticum.

Resistentie-ontwikkeling kan worden gemedieerd via chromosomen of plasmiden, worden geïnduceerd of constitutief bestaan. Macrolide-resistente bacteriën genereren enzymen die leiden tot methylering van residueel adenine op het ribosomale RNA en dientengevolge tot remming van de antibioticumbinding aan het ribosoom. Macrolide-resistente organismen zijn meestal kruisresistent voor lincosamiden en streptogramine B gebaseerd op methylering van de ribosomale bindingsplaats. Claritromycine behoort eveneens tot de sterke inductoren van dit enzym. Bovendien hebben macroliden een bacteriostatische werking door remming van het peptidyltransferase van ribosomen. Er bestaat een volledige kruisresistentie tussen claritromycine, erythromycine en azithromycine.

Methicilline-resistente stafylokokken en penicilline-resistente Streptococcus pneumoniae zijn resistent tegen macroliden zoals claritromycine.

Claritromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2407 Pag. 18 van 23

### Breekpunten

Voor claritromycine zijn de volgende breekpunten vastgesteld door het European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing' (EUCAST), 2010-04-27 (v 1.1), waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen gevoelige organismen en resistente organismen.

		Aan de soort gerelateerde breekpunten (S</R>)													Niet aan de soort gerelateerde breekpunten <sup>A</sup> S</R>	
		<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	<i>S. pneumoniae</i>	Andere streptococci	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarr-halis</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>N. meningitidis</i>	Gramnegatieve anaëroben		Grampositieve anaëroben
Claritromycine <sup>B,C</sup>	DR	-	-	-	1/2	--	0,25/ 0,5	0,25/ 0,5	IE	1/32 <sup>D</sup>	0,25/ 0,5	--	--	--	--	IE


- A. Niet aan de soort gerelateerde breekpunten werden voornamelijk op basis van PK/PD gegevens bepaald en zijn niet afhankelijk van de MIC distributies van specifieke soorten. Zij worden alleen gebruikt voor de soorten die niet in de tabel of de voetnoten worden vermeld. De farmacodynamische gegevens voor de berekening van niet aan soorten gerelateerde breekpunten zoals macroliden, lincosamiden en streptograminen, zijn echter niet overtuigend, dus IE.
- B. Erythromycine kan worden gebruikt om de gevoeligheid van de vermelde bacteriën voor de andere macroliden (azithromycine, claritromycine en roxithromycine) te bepalen.
- C. Claritromycine wordt gebruikt voor de eradicatie van *H. pylori* (MIC ≤0.25 mg/L voor wild-type isolaten).
- D. De correlatie tussen de MICs van de macrolide *H. influenzae* en het klinisch resultaat is zwak. Om het wildtype *influenzae* als matig gevoelig in te delen werden bijgevolg breekpunten van macroliden en gerelateerde antibiotica vastgesteld.

Claritromycine wordt gebruikt bij de eradicatie van *H. pylori*; een minimaal remmende concentratie (MIC) waarde van ≤ 0,25 µg/ml is vastgesteld als het gevoelige breekpunt door het Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

### Gevoeligheid:

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor bepaalde stammen. Lokale informatie over resistentie is derhalve wenselijk, in het bijzonder wanneer ernstige infecties worden behandeld. Waar nodig dient advies van een expert te worden gezocht wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat de geschiktheid van het middel in ten minste sommige typen infecties twijfelachtig is.

<b>Gewoonlijk gevoelige soorten</b>
<b>Aërobe, grampositieve micro-organismen</b>
<i>Streptococcus</i> groep F
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<b>Aërobe, gramnegatieve micro-organismen</b>


Claritromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2407 Pag. 19 van 23

<i>Bordetella pertusis</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Legionella</i> spp.
<b>Anaërobe micro-organismen</b>
<i>Clostridium</i> spp., andere dan <i>C. difficile</i>
<b>Andere micro-organismen</b>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Clamydophila pneumoniae</i>
<i>Clamydophilapsitacci</i>
<i>Mycobacterium</i> spp.
<b>Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn#</b>
<b>Aërobe, grampositieve micro-organismen</b>
<i>Streptococcus</i> groep A*, C, G,
<i>Streptococcus</i> groep B
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Enterococcus</i> spp <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> , methicilline-gevoelig en methicillino-resistent+
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *+
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<b>Aërobe, gramnegatieve micro-organismen</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> \$
<i>Helicobacter pylori</i>
<b>Anaërobe micro-organismen</b>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.
<b>Inherent resistente micro-organismen</b>
<b>Aërobe, gramnegatieve micro-organismen</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<b>Anaërobe micro-organismen</b>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<b>Andere micro-organismen</b>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

# ≥ 10% resistentie in ten minste één land van de Europese Unie.

\* Soorten waartegen werkzaamheid is aangetoond in klinisch onderzoek (indien gevoelig).

+ Indiceert soorten waarvoor een hoog resistentiepercentage (meer dan 50%) is aangetoond in één of meer gebied(en)/land(en)/regio('s) in de EU.

Claritromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2407 Pag. 20 van 23

§ Om het wild-type H. influenzae als matig gevoelig in te delen werden breekpunten van macroliden en gerelateerde antibiotica vastgesteld.

### Andere informatie

De gevoeligheid en resistentie van Streptococcus pneumoniae en Streptococcus spp. Voor claritromycine kunnen worden voorspeld door testen met erytromycine.

De meeste beschikbare klinische gegevens uit gecontroleerde gerandomiseerde klinische studies tonen aan dat met claritromycine 500 mg tweemaal daags in combinatie met een ander antibioticum, bijv. amoxicilline of metronidazol en bijv. omeprazol (toegediend in goedgekeurde dosering) gedurende 7 dagen, meer dan 80% eradication van H. pylori bereikt wordt bij patiënten met gastro-duodenale ulcera. Zoals verwacht werden significant lagere eradicationpercentages waargenomen bij patiënten met metronidazol-resistente H. Pylori-isolaten aan het begin van de behandeling. Vandaar dat met lokale informatie over de prevalentie van resistentie en met lokale therapeutische richtlijnen rekening dient te worden gehouden bij de keuze van een geschikte combinatietherapie voor eradication van H. pylori. Verder dient bij patiënten met persisterende infecties rekening te worden gehouden met de mogelijke ontwikkeling van secundaire resistentie (bij patiënten met primair gevoelige stammen) voor een antimicrobieel middel indien opnieuw behandeld wordt.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Claritromycine wordt snel en goed geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal – voornamelijk in de nuchtere darm – maar ondergaat een uitgebreid first-pass-metabolisme na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van een tablet van 250 mg claritromycine is ongeveer 50%. Voedsel vertraagt enigszins de absorptie maar heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid. Daarom mogen claritromycinetabletten al dan niet met voedsel worden ingenomen. Door zijn chemische structuur (6-O-methylerythromycine) is claritromycine zeer resistent voor afbraak door maagzuur. Pieksplasmaconcentraties van 1-2 µg/ml claritromycine werden bij volwassenen waargenomen na orale toediening van 250 mg tweemaal daags. Na toediening van 500 mg claritromycine tweemaal daags was de pieksplasmaconcentratie 2,8 µg/ml. Na toediening van 250 mg claritromycine tweemaal daags bereikt de microbiologisch actieve 14-hydroxy metaboliet pieksplasmaconcentraties van 0,6 µg/ml. De steady state wordt 2 dagen na toediening bereikt.


### Distributie

Claritromycine dringt goed binnen in de verschillende compartimenten, met een geschat distributie volume van 200-400 l. Claritromycine bereikt in sommige weefsels concentraties die meerdere malen hoger zijn dan de circulerende concentratie van het werkzame bestanddeel. Zowel in de amandelen als in het longweefsel zijn verhoogde concentraties gevonden. Claritromycine dringt ook door het maagslijmvlies.

Claritromycine is bij therapeutische concentraties voor ongeveer 70% gebonden aan plasmaeiwitten.

### Biotransformatie en eliminatie

Claritromycine wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. Bij het metabolisme in de lever is het P450 cytochroom systeem betrokken. Er is melding gemaakt van drie metabolieten: N-desmethylclaritromycine, descladinosyl-claritromycine en 14-hydroxy-claritromycine. De farmacokinetiek van claritromycine is niet-lineair door verzadiging van het levermetabolisme bij hoge doseringen. De eliminatiehalfwaardetijd nam toe van 2-4 uur na toediening van 250 mg claritromycine tweemaal daags tot 5 uur na toediening van 500 mg claritromycine tweemaal daags. De halfwaardetijd van de actieve 14-hydroxy metaboliet varieert tussen 5 en 6 uur na toediening van 250 mg claritromycine tweemaal daags.

Claritromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2407      Pag. 21 van 23

Ongeveer 20-40% van de hoeveelheid claritromycine wordt in de urine uitgescheiden als onveranderd werkzaam bestanddeel. Dit percentage neemt toe met de dosis. Een additionele 10% tot 15% wordt in de urine als 14-hydroxymetabooliet uitgescheiden. De rest wordt in de feces uitgescheiden. Nierinsufficiëntie verhoogt de claritromycinespiegels in het plasma als de dosis niet wordt verlaagd. De totale plasmaklaring wordt geschat op ongeveer 700 ml/min (11,7 ml/s), met een renale klaring an ongeveer 170 ml/min (2,8 ml/s).

#### **Bijzondere populaties:**

Nierfunctiestoornis: verminderde nierfunctie leidt tot verhoogde plasmaspiegels van claritromycine en zijn actieve metabooliet.

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

In 4 weken durende studies met dieren bleek dat de toxiciteit van claritromycine gerelateerd is aan de dosis en aan de duur van de behandeling. Bij alle soorten werden de eerste tekenen van toxiciteit in de lever gezien. Hepatische laesies werden waargenomen bij honden en apen na 14 dagen. De mate van systemische blootstelling waarbij deze toxiciteit optrad is niet in detail bekend, maar de toxische doses waren duidelijk hoger dan de aanbevolen therapeutische dosissen bij de mens. Andere aangetaste weefsels waren de maag, thymus en andere lymfatische weefsels, en de nieren. Bij bijna therapeutische dosissen trad alleen bij honden conjunctivale injectie en tranenvloed op. Bij een dosis van 400 mg/kg/dag ontwikkelden sommige honden en apen corneale opaciteiten en/of oedeem.

*In-vitro-* en *in-vivo* studies toonden geen genotoxisch potentieel aan van claritromycine.


Reproductietoxiciteitsstudies toonden aan dat de toediening van claritromycine in doseringen die tweemaal de klinische dosis was bij konijnen (iv) en tienmaal de klinische dosis bij apen (po) resulteerde in een verhoogde incidentie van spontane abortussen. Deze doseringen zijn in verband gebracht met toxiciteit voor de moeder. Embryotoxiciteit of teratogeniteit werd in het algemeen niet gerapporteerd in rattenstudies. Echter, cardiovasculaire misvormingen zijn waargenomen in twee studies bij ratten die werden behandeld met doseringen van 150 mg/kg/d. Bij muizen die zeventig maal de klinische dosis werd toegediend, trad gespleten gehemelte op in variërende incidenties (3-30%).

Claritromycine werd teruggevonden in de melk van zogende dieren.

Vruchtbaarheids- en reproductiestudies bij vrouwelijke ratten hebben aangetoond dat een dagelijkse dosering van 150 mg/kg/dag (hoogste geteste dosis) geen nadelige effecten had op de oestruscyclus, vruchtbaarheid, partus en het aantal en de levensvatbaarheid van nakomelingen. Teratogeniteitsstudies bij ratten (Wistar (p.o) en Sprague-Dawley (p.o. en i.v.) ), konijnen (New Zealand White) en cynomolgus-apeen hebben geen teratogeniteit van claritromycine aangetoond. Een soortgelijk onderzoek bij Sprague-Dawley-ratten wees echter op een lage (6%) incidentie van cardiovasculaire afwijkingen die het gevolg leken te zijn van spontane expressie van genetische veranderingen. Embryonaal verlies werd waargenomen bij apen, maar alleen bij dosisniveaus die duidelijk toxisch waren voor de moeders.

Er zijn geen andere toxicologische bevindingen gemeld die relevant worden geacht voor het aanbevolen dosisniveau voor de behandeling van patiënten.

Bij muizen en ratten van 3 dagen oud waren de LD50-waarden ongeveer de helft van die bij volwassen dieren. Jonge dieren hadden vergelijkbare toxiciteitsprofielen als volwassen dieren, hoewel in sommige studies verhoogde nefrotoxiciteit bij neonatale ratten werd gemeld. Bij jonge dieren werden

Claritromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2407      Pag. 22 van 23

ook lichte verlagingen van de erythrocyten, bloedplaatjes en leukocyten waargenomen. Claritromycine is niet getest op carcinogeniteit.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Tablet kern:

Microkristallijne cellulose  
Croscarmellose natrium (E 468)  
Watervrij colloïdaal silicium (E 551)  
Magnesiumstearaat (E 572)  
Povidon (K-30)

#### Tabletomhulling:

Hypromellose (E 464)  
Propyleenglycol (E 1520)  
Titaniumdioxide (E 171)  
Hyprolose (E 463)  
Vanilline  
Sorbinezuur (E 200)  
Geel ijzeroxide (E 172)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Claritromycine Aurobindo 250 mg en 500 mg, filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in heldere PVC/ PVdC/ Aluminium blisterverpakkingen met 7, 10, 12, 14 en 21 filmomhulde tabletten.


Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aurobindo Pharma B.V.

Claritromycine Aurobindo 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044, 107045	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2407      Pag. 23 van 23

Baarnsche Dijk 1  
3741 LN, Baarn  
Nederland

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

Claritromycine Aurobindo 250 mg, filmomhulde tabletten RVG 107044  
Claritromycine Aurobindo 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 107045

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

Daum van eerste verlening van de vergunning: 12 oktober 2011  
Datum van laatste verlenging: 12 oktober 2016

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 11 juli 2024.