

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Claritromycine Accord 250 mg filmomhulde tabletten

Claritromycine Accord 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg claritromycine.

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg claritromycine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

250 mg:

Lichtgele, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'C1' op de ene kant.

De tablet is ongeveer 14,90 mm lang en ongeveer 7,10 mm breed.

500 mg:

Lichtgele, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'C' en '2' aan weerszijden van de breukstreep op de ene kant.

De tablet is ongeveer 18,60 mm lang en ongeveer 8,85 mm breed.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Claritromycine Accord is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met de volgende bacteriële infecties veroorzaakt door voor claritromycine gevoelige bacteriën bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor bètalactamantibiotica of wanneer bètalactamantibiotica om andere redenen ongeschikt zijn (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

- Door streptokokken veroorzaakte faryngitis
- Acute bacteriële sinusitis (op de juiste manier gediagnosticeerd)
- Acute exacerbaties van chronische bronchitis (op de juiste manier gediagnosticeerd)
- Lichte tot matig ernstige pneumonie, opgelopen buiten het ziekenhuis
- Lichte tot matig ernstige infecties van de huid en weke delen, zoals impetigo, erysipelas en erythrasma.
- In een juiste combinatie met antibacteriële middelen en een geschikt middel tegen maagzweren voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* ook worden gebruikt bij patiënten met maagzweren als gevolg van *Helicobacter pylori* (zie rubriek 4.2). Deze indicatie geldt alleen voor volwassenen.

De officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen in overweging te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van Claritromycine Accord is afhankelijk van de aard en ernst van de infectie en moet altijd door de arts bepaald worden.

Volwassenen

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

Adolescenten van 12 jaar en ouder: Hetzelfde als voor volwassenen.

Kinderen jonger dan 12 jaar

Het gebruik van Claritromycine Accord wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 12 jaar. Voor kinderen jonger dan 12 jaar is een geschikte doseringsvorm beschikbaar (pediatrische suspensie).

Eradicatie van *Helicobacter pylori* bij volwassenen

Voor combinatiebehandeling van *H. pylori*-infecties moeten de algemene aanbevelingen voor de eradicatie van *H. pylori* worden overwogen.

Ouderen

Hetzelfde als voor volwassenen.

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

Gewoonlijk zijn dosisaanpassingen niet nodig, behalve bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min). Indien aanpassing van de dosering nodig is, moet de totale dagdosis gehalveerd worden, bijvoorbeeld 250 mg eenmaal daags of 250 mg tweemaal daags bij ernstigere infecties. De behandeling mag bij deze patiënten niet langer duren dan 14 dagen.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling met claritromycine is afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt en de aard en ernst van de infectie. In elk individueel geval dient de duur van de behandeling te worden bepaald door de arts.

- De gebruikelijke behandelingsduur bedraagt 6 tot 14 dagen.
- De behandeling dient tenminste gedurende 2 dagen voortgezet te worden nadat de symptomen verdwenen zijn
- Bij infecties met β -hemolytische streptokokken dient de duur van de behandeling tenminste 10 dagen te zijn ter voorkoming van complicaties zoals reumatische koorts en glomerulonefritis.

Wijze van toediening

De tabletten dienen met voldoende vocht te worden ingenomen (bijv. een glas water). Claritromycine Accord kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere macroliden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)..

Gelijktijdige toediening van claritromycine en één van de onderstaande werkzame stoffen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5):

- Ergotamine, dihydro-ergotamine
- Astemizol, cisapride, pimozide en terfenadine
- Colchicine

- Ticagrelor, ivabradine of ranolazine
- HMG-CoA-reductaseremmers (statines), die uitgebreid gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (lovastatine of simvastatine).
- Gelijktijdige toediening van claritromycine met lopidamide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Claritromycine dient niet te worden gegeven aan patiënten met verlenging van het QT-interval (congenitaal of bewezen verworven QT-verlenging) of ventrikelaritmieën, waaronder torsade de pointes, in de anamnese (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Claritromycine dient niet te worden toegediend aan patiënten met elektrolytstoornis (hypokaliëmie of hypomagnesiëmie vanwege het risico op verlenging van het QT-interval).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij de keuze van claritromycine voor de behandeling van een individuele patiënt moet rekening worden gehouden met de geschiktheid van het gebruik van een macrolide antibacterieel middel op basis van een adequate diagnose om zeker te zijn van de bacteriële etiologie van de infectie in de goedgekeurde indicaties en de prevalentie van resistentie tegen claritromycine of andere macroliden. In gebieden met een hoge incidentie van erytromycine A-resistentie is het vooral belangrijk om rekening te houden met de ontwikkeling van het patroon van gevoeligheid voor claritromycine en andere antibiotica. Zoals voor andere macroliden zijn hoge resistentiepercentages van *Streptococcus pneumoniae* gerapporteerd voor claritromycine in sommige Europese landen (zie rubriek 5.1). Hiermee moet rekening worden gehouden bij de behandeling van infecties veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae*. Bij bacteriële faryngitis wordt het gebruik van claritromycine alleen aangeraden in gevallen waarin de eerste lijn behandeling met bètalactamantibiotica niet mogelijk is.

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

Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Claritromycine wordt hoofdzakelijk door de lever uitgescheiden. Daarom is voorzichtigheid geboden bij de toediening van dit antibioticum aan patiënten met een verminderde leverfunctie.

Er zijn gevallen van fataal leverfalen gemeld (zie rubriek 4.8). 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 klachten en verschijnselen 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 licht tot levensbedreigend. *Clostridium difficile*-geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief claritromycine, en kan in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis. Behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale colonflora, dit kan leiden tot overmatige groei van *C. difficile*. CDAD moet worden overwogen bij alle patiënten die diarree krijgen na gebruik van antibiotica. Een zorgvuldige anamnese is noodzakelijk daar het optreden van CDAD na meer dan twee maanden na de toediening van antibacteriële middelen is gemeld. Daarom dient stoppen met de behandeling met claritromycine te worden overwogen, ongeacht de indicatie. Er dienen microbiële tests te worden uitgevoerd en een adequate behandeling te worden gestart. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen dienen te worden vermeden.

Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis is gerapporteerd bij patiënten die behandeling met claritromycine ontvingen (zie rubriek 4.8).

Voorzichtigheid is geboden met betrekking tot gelijktijdige toediening van claritromycine en triazolobenzodiazepinen, zoals triazolam en midazolam (zie rubriek 4.5).

Men dient voorzichtig te zijn met betrekking tot gelijktijdige toediening van claritromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, met name met aminoglycosiden. De vestibulaire en gehoorfunctie dient tijdens en na de behandeling te worden gemonitord.

Cardiovasculaire voorvallen

Bij behandeling met macroliden waaronder claritromycine zijn verlengde cardiale repolarisatie en een verlengd QT-interval gezien, wat een risico geeft op het ontstaan van cardiale aritmie en torsades de pointes (zie rubriek 4.8). Omdat de volgende situaties kunnen leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (waaronder torsade de pointes), moet claritromycine met voorzichtigheid worden gebruikt bij de volgende patiënten:

- patiënten met een kransslagaderaandoening, ernstige hartinsufficiëntie, 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 toediening van claritromycine met astemizol, cisapride, pimozide en terfenadine is contra-indiceerd (zie rubriek 4.3);
- Claritromycine mag niet worden gebruikt bij patiënten met aangeboren of gedocumenteerde verworven verlenging van het QT-interval of een voorgeschiedenis van ventriculaire aritmieën (zie rubriek 4.3).

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

Pneumonie: 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 in het ziekenhuis opgelopen pneumonie dient claritromycine te worden gebruikt in combinatie met andere geschikte antibiotica.

Huidinfecties en infecties van weke delen van lichte tot matige ernst: Deze infecties worden meestal veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes*, die beide resistent kunnen zijn voor macroliden. Daarom is het belangrijk gevoeligheidstests uit te voeren. In gevallen waarin bètalactamantibiotica niet gebruikt kunnen worden (bijv. allergie), kunnen andere antibiotica, zoals clindamycine, het geneesmiddel van eerste keuze zijn. Momenteel lijken macroliden alleen een rol te spelen bij bepaalde huidinfecties en infecties van weke delen, zoals infecties die worden veroorzaakt door *Corynebacterium minutissimum* (erythrasma), acne vulgaris, en erysipelas en in situaties waarin geen penicillinebehandeling kan worden gebruikt.

In het geval van ernstige acute overgevoeligheidsreacties, zoals anafylaxie, ernstige cutane bijwerkingen (SCAR) (bijv. acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), stevens-johnsonsyndroom, en toxische epidermale necrolyse, DRESS en hench-schönleinpurpura dient de behandeling met claritromycine onmiddellijk te worden gestaakt en moet meteen met een adequate behandeling worden begonnen.

Geneesmiddelen die cytochroom CYP3A4 induceren:

Clarithromycine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het enzym cytochroom CYP3A4 induceren (zie rubriek 4.5).

HMG-CoA-reductaseremmers (statinen): Gelijktijdig gebruik van clarithromycine en lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Bij het voorschrijven van clarithromycine met andere statines moet voorzichtigheid worden betracht. Rabdomyolyse is gemeld bij patiënten die clarithromycine en statines gebruiken. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van myopathie.

In situaties waar gelijktijdig gebruik van clarithromycine met statines niet te vermijden is, wordt aanbevolen de laagste geregistreerde dosis van de statine voor te schrijven. Gebruik van een statine die niet afhankelijk is van CYP3A-metabolisme (bijv. fluvastatine) kan worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Orale hypoglykemische middelen/insuline: Gelijktijdig gebruik van clarithromycine en orale hypoglykemische middelen 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 clarithromycine tegelijk met warfarine wordt toegediend (zie rubriek 4.5). De INR en de protrombinetijd dienen frequent te worden gecontroleerd zolang de patiënten tegelijk clarithromycine en orale anticoagulantia krijgen. Voorzichtigheid is geboden wanneer clarithromycine 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).

Gebruik van ongeacht welke antimicrobiële behandeling, zoals clarithromycine, voor het behandelen van *H. pylori*-infectie kan leiden tot geneesmiddelresistente organismen.

Langdurig gebruik kan, zoals bij andere antibiotica, resulteren in kolonisatie met verhoogde aantallen niet-gevoelige bacteriën en schimmels. Bij superinfecties dient een adequate behandeling te worden gestart.

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

Hulpstoffen

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 sterk gecontra-indiceerd vanwege de kans op ernstige geneesmiddelinteracties (zie rubriek 4.3):

Cisapride, pimozide, astemizol en terfenadine:

Er zijn verhoogde cisapridespiegels gemeld bij patiënten die tegelijk clarithromycine en cisapride kregen. Dit kan leiden tot verlenging van het QT-interval en cardiale aritmieën, inclusief ventriculaire tachycardie, ventriculair fibrilleren en torsade de pointes. Gelijkssoortige effecten zijn waargenomen bij patiënten die tegelijk clarithromycine 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 aritmieën, zoals verlenging van het QT-interval, ventriculaire tachycardie, ventriculair fibrilleren en torsade de pointes (zie rubriek 4.3). In één onderzoek met 14 gezonde vrijwilligers leidde gelijktijdige toediening van clarithromycine 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. Gelijkssoortige 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).

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 de blootstelling aan colchicine verhoogd zijn, waardoor de bijwerkingen ervan versterkt worden, met mogelijk fatale gevolgen, met name bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen die ook een P-glycoproteïne-remmer of sterke CYP3A4-remmer gebruiken (zie rubriek 4.3 en 4.4).

HMG-CoA-reductaseremmers (statinen)

Gelijktijdig gebruik van claritromycine en lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) omdat deze statines uitgebreid gemetaboliseerd worden door CYP3A4 en gelijktijdige toediening met claritromycine de plasmaconcentratie hiervan verhoogt. Dit verhoogt het risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse. Gevallen van rhabdomyolyse zijn gemeld bij patiënten die claritromycine gelijktijdig met deze statines gebruikten. Als behandeling met claritromycine niet te vermijden is, dient de behandeling met lovastatine of simvastatine gedurende de behandelingskuur te worden opgeschort.

Bij het voorschrijven van claritromycine met statines moet voorzichtigheid worden betracht. In situaties waar gelijktijdig gebruik van claritromycine met statines niet te vermijden is, wordt aanbevolen de laagste geregistreerde dosis van de statine voor te schrijven. Gebruik van een statine die niet afhankelijk is van CYP3A-metabolisme (bijv. fluvastatine) kan worden overwogen. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van myopathie.

Effecten van andere geneesmiddelen op claritromycine

Geneesmiddelen die het CYP3A-enzym induceren (bijv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, sint-janskruid) kunnen mogelijk het metabolisme van claritromycine induceren. Dit kan resulteren in subtherapeutische claritromycinespiegels en daarmee een verminderde werkzaamheid. Bovendien zou door inhibitie van CYP3A door claritromycine de plasmaspiegel van een CYP3A-inducerende stof kunnen stijgen. Het kan daarom nodig zijn om de plasmaspiegel van de CYP3A-inducerende stof te controleren (zie ook de relevante productinformatie voor de betreffende CYP3A4-remmer). Gelijktijdig gebruik van rifabutine en claritromycine resulteert in een verhoging van rifabutine-serumconcentraties en een verlaging van claritromycine-serumconcentraties en gaat gepaard met een toename in het risico op uveïtis.

Van de volgende geneesmiddelen is bekend of bestaat het vermoeden dat ze de concentratie claritromycine in de circulatie beïnvloeden; aanpassen van de dosering claritromycine of het overwegen van een andere behandeling kan nodig zijn:

Efavirenz, nevirapine, rifampicine, rifabutine en rifapentine

Sterke inductoren van het cytochroom P450-metabolismesysteem zoals efavirenz, nevirapine, rifampicine, rifabutine 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, verhoogd worden. Omdat de microbiologische activiteiten van claritromycine en van 14-OH-claritromycine verschillend zijn voor verschillende bacteriën, kan het verwachte therapeutisch effect verminderd zijn tijdens gelijktijdige toediening van claritromycine en enzyminductoren.

Etravirine

Blootstelling aan claritromycine werd verlaagd door etravirine; concentraties van de actieve metaboliet, 14-OH-claritromycine, werden echter verhoogd. Omdat 14-OH-claritromycine een

verminderde werking heeft tegen *Mycobacterium avium*-complex (MAC), kan de totale activiteit tegen dit pathogeen veranderd zijn; daarom dienen alternatieven voor claritromycine overwogen te worden 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 minimum steady-state-concentratie (C_{min}) van claritromycine en het oppervlak onder de curve (AUC) van respectievelijk 33% en 18%. Steady-state-concentraties van de actieve metabooliet 14-OH-claritromycine werden niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening met fluconazol. Er is geen dosisaanpassing van claritromycine nodig.

Orale anticoagulantia

Gelijktijdige toediening van claritromycine met warfarine kan de anticoagulerende effecten ervan verhogen. Er zijn veel meldingen geweest van verhoogde anticoagulerende effecten bij patiënten die antibacteriële middelen kregen, waaronder macroliden. Het risico kan variëren met de onderliggende infectie, de leeftijd en de algemene toestand van de patiënt, zodat de bijdrage van de macrolide aan de toename van de INR (internationale genormaliseerde ratio) moeilijk te beoordelen is. Het verdient aanbeveling om de INR en de protrombinetijd frequent te controleren zolang de patiënten tegelijk claritromycine en orale anticoagulantia krijgen.

Ritonavir

In een farmacokinetisch onderzoek is aangetoond dat gelijktijdig gebruik van 200 mg ritonavir iedere 8 uur en 500 mg claritromycine iedere 12 uur een duidelijke inhibitie van het metabolisme van claritromycine tot gevolg heeft. Bij gelijktijdig gebruik met ritonavir nam de claritromycine C_{max} toe met 31%, de C_{min} met 182%, en de AUC nam toe met 77%. De vorming van 14-OH-claritromycine werd vrijwel volledig geremd. Door de grote therapeutische breedte van claritromycine is het niet nodig om de dosis te verlagen bij patiënten met een normale nierfunctie. Voor mensen met nierfunctiestoornis dienen echter de volgende dosisaanpassingen te worden overwogen: Voor patiënten met CLCR 30 tot 60 ml/min dient de dosis claritromycine met 50% te worden verlaagd. Voor patiënten met CLCR <30 ml/min dient de dosis claritromycine met 75% te worden verlaagd. Claritromycinedoses van meer dan 1 gram/dag dienen niet tegelijkertijd met ritonavir te worden toegediend.

Soortgelijke dosisaanpassingen dienen in overweging te worden genomen bij patiënten met verminderde nierfunctie wanneer ritonavir wordt gebruikt als farmacokinetische versterker met andere HIV-proteaseremmers, inclusief atazanavir en saquinavir (zie de onderstaande rubriek, bidirectionele geneesmiddeleninteracties).

Effecten van claritromycine op andere geneesmiddelen

CYP3A-gerelateerde 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. Claritromycine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die met andere middelen worden behandeld die een substraat zijn voor CYP3A, 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.

Van de volgende geneesmiddelen of geneesmiddelklassen is bekend of bestaat het vermoeden dat zij worden gemetaboliseerd door hetzelfde CYP3A-isozym: alprazolam, astemizol, carbamazepine, cilostazol, cisapride, ciclosporine, disopyramide, ergotalkaloïden, lovastatine, methylprednisolon,

midazolam, omeprazol, orale anticoagulantia (bijv. warfarine, rivaroxaban, apixaban), atypische antipsychotica (bijv. quetiapine), pimozone, kinidine, rifabutine, sildenafil, simvastatine, sirolimus, tacrolimus, terfenadine, triazolam en vinblastine. Geneesmiddelen die door middel van soortgelijke mechanismen via andere isozymen binnen het cytochroom P450-systeem interactie geven omvatten fenytoïne, theofylline en valproaat.

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

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).

Orale hypoglykemische middelen/insuline

Gelijktijdig gebruik van claritromycine en orale hypoglykemische middelen en/of insuline kan leiden tot een aanzienlijke hypoglykemie. Bij bepaalde hypoglykemische geneesmiddelen, zoals nateglinide, pioglitazon, repaglinide en rosiglitazon, speelt remming van het CYP3A4-enzym door claritromycine een rol en kan hypoglykemie veroorzaakt worden bij gelijktijdig gebruik. Nauwkeurige controle van de glucosespiegel wordt aanbevolen.

Antiarritmica

Er zijn post-marketing meldingen geweest van torsade de pointes bij gelijktijdig gebruik van claritromycine en kinidine of disopyramide. Elektrocardiogrammen moeten gecontroleerd worden op verlenging van het QT-interval tijdens gelijktijdig gebruik van claritromycine en deze geneesmiddelen. De serumconcentraties van kinidine en disopyramide dienen eveneens regelmatig gecontroleerd te worden tijdens behandeling met claritromycine.

Omeprazol

Bij gebruik van claritromycine (500 mg iedere 8 uur) in combinatie met omeprazol (40 mg per dag) bij gezonde volwassenen werden verhoogde steady-state-plasmaconcentraties van omeprazol gemeten (C_{max} , AUC_{0-24} en $t_{1/2}$ namen toe met respectievelijk 30%, 89% en 34%). De gemiddelde 24-uurs-waarde van de pH van de maag was 5,2 bij omeprazol alleen en 5,7 bij omeprazol in combinatie met claritromycine.

Sildenafil, tadalafil en vardenafil

Elk van deze fosfodi-esteraseremmers wordt, in ieder geval voor een deel, gemetaboliseerd door CYP3A en CYP3A kan geremd worden bij gelijktijdig gebruik van claritromycine. Gelijktijdige toediening van claritromycine met sildenafil, tadalafil of vardenafil zal waarschijnlijk resulteren in verhoogde blootstelling aan de fosfodi-esteraseremmer. Doseringverlaging van sildenafil, tadalafil en vardenafil dient overwogen te worden bij gelijktijdig gebruik met claritromycine.

Theofylline, carbamazepine

Resultaten van klinische onderzoeken tonen een matige maar statistisch significante ($p \leq 0,05$) toename in carbamazepine- of theofyllinespiegels wanneer een van deze middelen gelijktijdig met claritromycine wordt toegediend. Dosisverlaging dient overwogen te worden.

Tolterodine

Het primaire metabolisme van tolterodine verloopt via de 2D6-isovorm van cytochroom P450 (CYP2D6). Het is echter aangetoond dat in een subgroep van de populatie met CYP2D6-deficiëntie de route van metabolisering via CYP3A verloopt. In deze populatiesubgroep resulteert remming van CYP3A in significant hogere tolterodineserumconcentraties, met een mogelijk risico op overdosering tot gevolg. Het kan nodig zijn de tolterodinedosering te verlagen bij aanwezigheid van CYP3A-remmers, zoals claritromycine in de groep van CYP2D6-langzame metaboliseerders.

Triazolobenzodiazepines (bijv. alprazolam, midazolam, triazolam)

Wanneer midazolam gelijktijdig werd toegediend met claritromycine tabletten (500 mg tweemaal daags), was de AUC van midazolam 2,7-voudig verhoogd na intraveneuze toediening van midazolam en 7-voudig na orale toediening. Gelijktijdige toediening van oraal midazolam en claritromycine dient vermeden te worden. Wanneer intraveneus midazolam gelijktijdig met claritromycine wordt toegediend, dient de patiënt nauwgezet gecontroleerd te worden om in dosisaanpassing te kunnen voorzien. Dezelfde voorzorgen dienen te worden genomen voor andere benzodiazepines die gemetaboliseerd worden door CYP3A, waaronder triazolam en alprazolam. Bij benzodiazepines die niet gemetaboliseerd worden door CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam) is een interactie met claritromycine die van klinisch belang is, niet waarschijnlijk.

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.

Andere geneesmiddelinteracties

Digoxine

Digoxine is een substraat voor de effluxtransporter, P-glycoproteïne (Pgp). Claritromycine is een bekende remmer van Pgp. Wanneer claritromycine en digoxine gelijktijdig gebruikt worden, kan de remming van Pgp door claritromycine leiden tot verhoogde blootstelling aan digoxine. Verhoogde digoxineserumconcentraties zijn eveneens gerapporteerd tijdens post-marketing surveillance bij patiënten die gelijktijdig claritromycine en digoxine kregen. Sommige patiënten vertoonden klinische verschijnselen die overeenkwamen met digoxinetoxiciteit, waaronder potentieel fatale aritmieën. Serumdigoxineconcentraties moeten zorgvuldig gecontroleerd worden wanneer patiënten gelijktijdig claritromycine en digoxine krijgen.

Zidovudine

Gelijktijdig oraal gebruik van claritromycinetabletten en zidovudine in met HIV-geïnfekteerde volwassen patiënten kan mogelijk resulteren in verlaagde steady-state-concentraties van zidovudine. Omdat claritromycine de absorptie van tegelijkertijd ingenomen oraal zidovudine blijkt te verhinderen, kan deze interactie grotendeels vermeden worden door de doses van claritromycine en zidovudine zó af te wisselen dat er een interval van 4 uur tussen iedere medicatie zit. Deze interactie schijnt niet op te treden bij kinderen met een HIV-infectie die claritromycinesuspensie en zidovudine of dideoxyinosine gebruiken. Deze interactie is onwaarschijnlijk wanneer claritromycine wordt toegediend via een intraveneuze infusie.

Fenytoïne en valproaat

Er zijn spontane of gepubliceerde meldingen van interacties met CYP3A-remmers, waaronder claritromycine, en geneesmiddelen waarvan men aannam dat deze niet gemetaboliseerd worden door CYP3A, waaronder fenytoïne en valproaat. Serumspiegelbepalingen worden aanbevolen voor deze geneesmiddelen wanneer zij gelijktijdig met claritromycine worden toegediend. Verhoogde concentraties zijn gerapporteerd.

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.

Corticosteroïden

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van claritromycine met systemische en geïnhalerde 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.

Bidirectionele farmacokinetische interacties

Atazanavir

Zowel claritromycine als atazanavir zijn substraten en remmers van CYP3A en er zijn aanwijzingen voor een bidirectionele geneesmiddelinteractie. Gelijktijdig gebruik van claritromycine (500 mg tweemaal daags) met atazanavir (400 mg eenmaal daags) resulteerde in een 2-voudige verhoging van blootstelling aan claritromycine en een 70% verlaging van blootstelling aan 14-OH-claritromycine, met 28% verhoging van de AUC van atazanavir. Door de grote therapeutische breedte van claritromycine is het niet nodig om de dosis te verlagen bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een matige nierfunctie (creatinineklaring 30 tot 60 ml/min) dient de dosis claritromycine met 50% verlaagd te worden. Bij patiënten met een creatinineklaring <30 ml/min dient de dosis claritromycine met 75% verlaagd te worden, gebruikmakend van een passende claritromycineformulering. Claritromycinedoses hoger dan 1000 mg per dag dienen niet gelijktijdig te worden gebruikt met proteaseremmers.

Calciumkanaalblokkers

Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij gelijktijdige toediening van claritromycine en calciumkanaalblokkers die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (bijvoorbeeld verapamil, amlodipine, diltiazem) vanwege het risico op hypotensie. Plasmaconcentraties van zowel claritromycine als calciumkanaalblokkers kunnen toenemen door deze interactie. Hypotensie, bradyaritmieën en lactaatacidose zijn waargenomen bij patiënten die gelijktijdig claritromycine en verapamil gebruikten.

Itraconazol

Zowel claritromycine als itraconazol zijn substraten en remmers van CYP3A, leidend 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 klachten of verschijnselen 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 gelatinecapsule formulering 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.

Verapamil

Hypotensie, bradyaritmieën en lactaatacidose zijn waargenomen bij patiënten die gelijktijdig claritromycine en verapamil gebruikten.

Van claritromycine is aangetoond dat het geen wisselwerking heeft op orale anticonceptiva.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

Claritromycine en zijn actieve metaboliet worden 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. De zuigeling kan diarree en schimmelinfecties van het slijmvlies krijgen, zodat het geven van borstvoeding eventueel gestaakt dient te worden. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van sensibilisatie. Het voordeel van de behandeling voor de moeder dient te worden afgewogen tegen het potentiële risico voor het kind.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van claritromycine op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij ratten wijzen de beperkte gegevens niet op enig effect op de vruchtbaarheid.

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van claritromycine op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het uitvoeren van deze activiteiten dient men rekening te houden met het eventueel optreden van bijwerkingen zoals duizeligheid, vertigo, verwardheid en desoriëntatie.

4.8 Bijwerkingen

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 mild van aard, en consistent met het bekende veiligheidsprofiel van macroliden (zie onderdeel 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. Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel geeft de bijwerkingen weer die zijn gerapporteerd tijdens klinische onderzoeken en post-marketing ervaringen met claritromycine tabletten met directe afgifte, granulaat voor orale suspensie, poeder voor oplossing voor injectie, tabletten met verlengde afgifte en tabletten met gereguleerde afgifte.

Van de volgende reacties wordt op zijn minst verondersteld dat ze gerelateerd zijn aan claritromycine. De reacties worden weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en de frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$) en niet bekend (bijwerkingen uit post-marketing ervaringen; kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst, wanneer de ernst kan worden beoordeeld.

Systeem / orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1000, <1/100	Niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Cellulitis ¹ , candidiasis, gastroenteritis ² , infectie ³ , vaginale infectie	Pseudomembran euze colitis, erysipelas, erythrasma
Bloed- en lymfestelselaandoeninge n			Leukopenie, neutropenie ⁴ , trombocytopenie ³ , eosinofilie ⁴	Agranulocytose, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeni ngen ⁵			Anafylactoïde reactie ¹ , overgevoeligheid	Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Anorexie, verminderde eetlust	Hypoglykemie ⁶
Psychische stoornissen		Slapeloosheid	Angst, nervositeit ³	Psychotische stoornis, verwardheid, depersonalisatie, depressie, desoriëntatie, hallucinaties, abnormale dromen
Zenuwstelselaandoening en		Dysgeusie, hoofdpijn, smaakverande ring	Bewustzijnsverlies ¹ , dyskinesie ¹ , duizeligheid, slaperigheid ⁷ , tremor	Convulsies, ageusie, parosmie, anosmie Myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)
Evenwichts-orgaan- en oor-aan-doeningen			Vertigo, gehoorverlies, tinnitus	Doofheid
Hartaandoeningen			Hartstilstand ¹ , atriumfibrillatie ¹ , elektrocardiogram met verlengde QT ⁸ , extrasystolie ¹ , palpitaties	Torsade de pointes ⁸ , ventriculaire tachycardie ⁸ , ventriculaire fibrillatie
Bloedvataandoeningen		Vasodilatie ¹		Hemorragie ⁹
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeninge n			Astma ¹ , epistaxis ² , longembolie ¹	
Maagdstelselaandoen ingen		Diarree ¹⁰ , braken, dyspepsie, nausea, abdominale pijn	Oesofagitis ¹ , gastro- oesofageale refluxziekte ² , gastritis, proctalgie ² , stomatitis, glossitis, opgezette buik ⁴ , constipatie, droge	Acute pancreatitis, tongverkleuring, tandverkleuring ¹ ³

			mond, eructatie, flatulentie	
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctietesten	Cholestase ⁴ , hepatitis ⁴ , alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd ⁴	Leverfalen ¹¹ , hepatocellulaire geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash, hyperhidrose	Bulleuze dermatitis ¹ , pruritus, urticaria, maculopapulaire rash ³	Stevens-johnsonsyndroom ⁵ , toxische epidermale necrolyse ⁵ , geneesmiddelenrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acne henchönleinpurpura, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
Skeletspier-stelsel- en bindweefselaandoeningen			Spierspasmen ³ , spierskeletstijfheid ¹ , myalgie ²	Rabdomyolyse ^{2,1} , myopathie
Nier- en urinewegaandoeningen			Verhoogd bloedcreatinine ¹ , verhoogd bloedureum ¹	Nierfalen, interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	flebitis op de injectieplaats ¹	Pijn op de injectieplaats ¹ , ontsteking op de injectieplaats ¹	Malaise ⁴ , pyrexie ³ , asthenie, pijn op de borst ⁴ , koude rillingen ⁴ , vermoeidheid ⁴	
Onderzoeken			Abnormale albumine globuline ratio ¹ , verhoogd bloedalkalinefosfatase ⁴ , verhoogd bloed lactaatdehydrogenase ⁴	International normalised ratio verhoogd ⁹ , protrombinetijd verlengd ⁹ , abnormale urinekleur

¹ Bijwerkingen alleen gemeld bij poeder voor oplossing voor injectie

² Bijwerkingen alleen gemeld bij de tabletten met verlengde afgifte

³ Bijwerkingen alleen gemeld bij granulaat voor orale suspensie

⁴ Bijwerkingen alleen gemeld bij de tabletten met directe afgifte

^{5,8,10,11,12} Zie rubriek 4.8 a)

^{6,7,91} Zie rubriek 4.8 c)¹³ Tandverkleuring is meestal reversibel door professionele tandreiniging..

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Flebitis op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats en ontsteking op de injectieplaats zijn specifiek voor de intraveneuze claritromycineformulering.

In zeer zeldzame gevallen is leverfalen met fataal gevolg gerapporteerd en is over het algemeen in verband gebracht met ernstige onderliggende ziekten en/of gelijktijdige medicaties (zie rubriek 4.4).

Speciale aandacht dient te worden geschonken aan diarree omdat *Clostridium difficile*-geassocieerde diarree (CDAD) is gerapporteerd bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief claritromycine, die in ernst kan variëren van lichte diarree tot fatale colitis. (zie rubriek 4.4.)

In het geval van ernstige acute overgevoeligheidsreacties, zoals anafylaxie, Stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse, dient behandeling met claritromycine onmiddellijk te worden gestopt en dient direct te worden gestart met een passende behandeling (zie rubriek 4.4).

Zoals bij andere macroliden zijn in zeldzame gevallen verlengde QT-tijd, ventriculaire tachycardie en torsade de pointes gerapporteerd met claritromycine (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Pseudomembraneuze colitis is gemeld bij bijna alle antibacteriële middelen, inclusief claritromycine, en kan in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Daarom is het belangrijk deze diagnose te overwegen bij patiënten die diarree hebben na de toediening van antibacteriële middelen (zie rubriek 4.4).

In een aantal rapporten van rhabdomyolyse werd claritromycine gelijktijdig toegediend met statines, fibraten, colchicine of allopurinol (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er zijn postmarketing rapporten van colchicinetoxiciteit met gelijktijdig gebruik van claritromycine en colchicine geweest, met name bij ouderen en/of patiënten met nierinsufficiëntie, sommige met een fatale uitkomst (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Er zijn zeldzame meldingen geweest van hypoglykemie, waarvan sommige zich hebben voorgedaan bij patiënten die gelijktijdig met orale hypoglycaemica of insuline werden behandeld (zie rubriek 4.4 en 4.5).

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 (zie rubriek 4.5).

Er is een risico op ernstige bloedingen en aanzienlijke verhogingen van de INR en de protrombinetijd als claritromycine tegelijk met warfarine wordt toegediend. De INR en de protrombinetijd dienen frequent te worden gecontroleerd zolang de patiënten tegelijk claritromycine en orale anticoagulantia krijgen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Er zijn zeldzame meldingen geweest van claritromycine tabletten met verlengde 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. Bij diverse meldingen zijn tabletresiduen voorgekomen in diarree. Het wordt aanbevolen om patiënten die resten van de tablet in de ontlasting tegenkomen en geen verbetering in hun toestand zien, over te zetten naar een andere formulering van claritromycine (bijv. suspensie) of een ander antibioticum.

Speciale patiëntengroepen: Bijwerkingen bij immuno-gecompromitteerde patiënten (zie rubriek e).

d. Pediatriche patiënten

Er zijn klinische studies uitgevoerd met behulp van een pediatriche claritromycinesuspensie bij kinderen van 6 maanden tot 12 jaar oud. Daarom dienen kinderen jonger dan 12 jaar pediatriche claritromycinesuspensie te gebruiken.

e. Andere bijzondere patiëntengroepen

Immunogecompromitteerde patiënten

Bij patiënten met AIDS en andere immunogecompromitteerde patiënten die gedurende lange perioden met de hogere claritromycinedosis werden behandeld voor mycobacteriële infecties, was het vaak moeilijk bijwerkingen te onderscheiden die mogelijk verband hielden met toediening van claritromycine, van onderliggende tekenen van humaan immunodeficiëntievirus (HIV)-infectie of van bijkomende ziekte.

Bij volwassen patiënten waren de meest frequent door patiënten die werden behandeld met totale dagelijkse doses van 1000 mg en 2000 mg claritromycine gerapporteerde bijwerkingen: misselijkheid, braken, smaakverandering, buikpijn, diarree, uitslag, flatulentie, hoofdpijn, constipatie, gehoorstoornis, verhogingen van aspartaataminotransferase (ASAT) en alanineaminotransferase (ALAT). Aanvullende bijwerkingen met lage frequentie omvatten dyspneu, slapeloosheid en droge mond. De incidenties waren vergelijkbaar voor patiënten die werden behandeld met 1000 mg en 2000 mg, maar over het algemeen ongeveer 3 tot 4 keer zo frequent voor die patiënten die totale dagelijkse doses ontvingen van 4000 mg claritromycine.

Bij deze immunogecompromitteerde patiënten werden evaluaties van laboratoriumwaarden gemaakt door het analyseren van die waarden buiten het ernstig afwijkende niveau (d.w.z. de extreem hoge of lage limiet) voor de specifieke test. Op basis van deze criteria had ongeveer 2% tot 3% van die patiënten die 1000 mg of 2000 mg

claritromycine per dag ontvingen ernstig abnormaal verhoogde ASAT- en ALAT-spiegels en abnormaal lage aantallen witte bloedcellen en bloedplaatjes. Een lager percentage van patiënten in deze twee doseringsgroepen had ook verhoogde bloedureumspiegels (BUN). Iets hogere incidenties van abnormale waarden werden opgemerkt voor patiënten die totale dagelijkse doses ontvingen van 4000 mg voor alle parameters behalve voor 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.

4.9 Overdosering

Symptomen van intoxicatie

Rapporten hebben aangetoond dat de inname van grote hoeveelheden claritromycine naar verwachting gastro-intestinale klachten tot gevolg heeft. Eén patiënt met een geschiedenis van een bipolaire stoornis nam 8 gram claritromycine in en vertoonde een veranderd mentaal bewustzijn, paranoïde gedrag, hypokaliëmie en hypoxemie.

Behandeling van intoxicatie:

Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering. Serumspiegels van claritromycine kunnen niet worden verlaagd door hemodialyse of peritoneale dialyse.

Bijwerkingen die gepaard gaan met een overdosering dienen te worden behandeld door maagspoelen en het nemen van ondersteunende maatregelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, macroliden

ATC-code: J01FA09

Werkingsmechanisme

Clarithromycine is een semisynthetisch derivaat van erytromycine A. De antibacteriële werking wordt uitgeoefend door te binden aan de 50s ribosomale subunit van gevoelige bacteriën en door onderdrukking van de eiwitsynthese. Het middel is uiterst effectief tegen een breed scala aan aerobe en anaerobe grampositieve en gramnegatieve organismen. De minimale inhiberende concentraties (MIC's) van clarithromycine zijn doorgaans een factor twee lager dan die van erytromycine.

De 14-hydroxy-metabool van clarithromycine heeft ook een antimicrobiële werking. De MIC's van deze metabool zijn gelijk aan of tweemaal zo hoog als die van de oorspronkelijke stof, behalve bij *H. influenzae*, waar de 14-hydroxy-metabool tweemaal zo actief is als de oorspronkelijke stof.

FK/FD-relatie

Clarithromycine verdeelt zich uitgebreid over weefsels en vloeistoffen in het lichaam. Vanwege de hoge weefselpenetratie zijn de intracellulaire concentraties hoger dan de serumconcentraties.

De belangrijkste farmacodynamische parameters voor het voorspellen van de activiteit van macroliden zijn nog niet vastgesteld. De tijd boven de MIC (T/MIC) kan correleren met de werkzaamheid van clarithromycine, echter aangezien clarithromycineconcentraties die worden bereikt in respiratoire weefsels en epitheelvloeistoffen de plasmaconcentraties overschrijden, kan de respons bij luchtweginfecties aan de hand van parameters gebaseerd op plasmaconcentraties, niet nauwkeurig worden bepaald.

Resistentiemechanismen

Resistentie tegen macrolide antibiotica wordt gemedieerd door een verandering van bindingsplaats van het macrolide, een wijziging van het antibioticum en/of een actieve efflux van het antibioticum. De resistentie kan worden teweeggebracht door chromosomen of plasmiden, geïnduceerd worden of constitutief bestaan. In macrolide-resistente bacteriën worden enzymen aangemaakt die leiden tot methylering van adenine op het ribosomale RNA en als gevolg daarvan wordt de binding van het antibioticum aan het ribosoom geremd. Macrolide-resistente micro-organismen zijn in het algemeen kruisresistent tegen lincosamides en streptogramine B door methylering van deze ribosomale bindingsplaats. Clarithromycine is ook een sterke inductor van dit enzym. Daarnaast hebben macroliden een bacteriostatische werking doordat ze de peptidyltransferase van ribosomen remmen.

Een volledige kruisresistentie bestaat tussen clarithromycine, erytromycine en azitromycine. Meticillineresistente stafylokokken en penicillineresistente *Streptococcus pneumoniae* zijn resistent tegen macroliden zoals clarithromycine.

Breekpunten

De volgende breekpunten voor clarithromycine, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen gevoelige en resistente organismen zijn gedefinieerd door EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) 2010-04-27 (v1.1).

Soortgerelateerde breekpunten voor clarithromycine ^{B,C}		
Pathogenen	Gevoelig ≤ (mg/l)	Resistent > (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	-
<i>Pseudomonas spp.</i>	-	-
<i>Acinetobacter spp.</i>	-	-
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	2
<i>Enterococcus spp.</i>	-	-
<i>Streptococcus</i> groepen A, B, C en G	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumonia D</i>	0,25	0,5
<i>Andere streptococci</i>	IE	IE
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	32

<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-
Grampositieve anaeroben (behalve <i>Clostridium difficile</i>)	-	-
Gramnegatieve anaeroben	-	-
Niet-speciësgerelateerde breekpunten A	IE	IE

- A. Niet-speciësgerelateerde breekpunten zijn voornamelijk vastgesteld op basis van PK/PD gegevens en zijn onafhankelijk van MIC-distributies van specifieke soorten. Ze zijn alleen voor het gebruik voor soorten die niet worden genoemd in de tabel of voetnoten. Echter, farmacodynamische gegevens voor de berekening van niet-speciësgerelateerde breekpunten voor macroliden, lincosamines en streptogramines zijn niet robuust, vandaar IE.
- B. Erytromycine kan gebruikt worden om de vatbaarheid van de weergegeven bacteriën voor andere macroliden (azitromycine, claritromycine en roxitromycine) vast te stellen.
- C. Claritromycine wordt gebruikt voor de eradicatie van *H. pylori* (MIC $\leq 0,25$ mg/l voor wilde type isolaten).
- D. De correlatie tussen *H. influenzae* macrolide MIC's en klinische uitkomst is zwak. Daarom zijn breekpunten voor macroliden en gerelateerde antibiotica ingesteld om wild type *H. influenzae* te categoriseren als intermediair.
- E. IE = Onvoldoende bewijs dat de betreffende soort goed reageert op behandeling met het geneesmiddel.

Claritromycine wordt gebruikt voor de eradicatie van *H. pylori*; minimaal inhiberende concentratie (MIC) $\leq 0,25$ µg/ml, wat is vastgesteld als het vatbare breekpunt door het Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Gevoeligheid

De prevalentie van verkregen resistentie voor geselecteerde isolaten kan geografisch en in de tijd verschillen. Derhalve is het raadzaam om lokale informatie over resistentie te verkrijgen, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Indien noodzakelijk dient advies van een deskundige te worden ingewonnen als de lokale resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel bij ten minste sommige typen infecties twijfelachtig is.

Gewoonlijk gevoelige soorten
Aerobe grampositieve micro-organismen
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus</i> Groep F
Aerobe gramnegatieve micro-organismen
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Anaeroben
<i>Clostridium</i> spp andere dan <i>C. difficile</i>
Andere micro-organismen
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Mycobacterium</i> spp.
Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn
Aerobe grampositieve micro-organismen
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinegevoelige en meticillineresistente ⁺)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺

Streptococcus Groep A*, B, C, G
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> * ⁺
Aerobe gramnegatieve micro-organismen
<i>Haemophilus influenzae</i> [§]
<i>Helicobacter pylori</i>
Anaeroben
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Peptococcus</i> / <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Inherent resistente organismen
Aerobe gramnegatieve micro-organismen
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaeroben
<i>Fusobacterium</i> spp.
Andere micro-organismen
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

≥ 10% resistentie in tenminste één land van de Europese Unie

* Soorten tegen werkzaamheid is aangetoond in klinische onderzoeken (indien vatbaar)

+ Geeft soorten aan waarvoor een hoge mate van resistentie (groter dan 50%) is geobserveerd in één of meer gebieden/landen/regio('s) van de EU

\$ Breekpunten voor macrolide en gerelateerde antibiotica werden in gesteld om wild type *H. influenzae* te categoriseren als intermediair.

Overige informatie

Vatbaarheid en resistentie van *Streptococcus pneumoniae* en *Streptococcus* spp. voor claritromycine kan worden voorspeld door erytromycine te testen.

De meeste beschikbare klinische gegevens van gecontroleerde, gerandomiseerde klinische trials wijzen erop dat claritromycine 500 mg tweemaal daags in combinatie met een ander antibioticum zoals amoxicilline of metronidazol en bijvoorbeeld omeprazol (gegeven op goedgekeurde niveaus) voor 7 dagen voor 80% effectief zijn in de eradication van *H. pylori* bij patiënten met gastroduodenale zweren. Zoals verwacht worden er significant lagere eradication percentages waargenomen bij patiënten met baseline metronidazol-resistente *H. pylori*-isolaten. Hierdoor moet er rekening worden gehouden met lokale informatie over de prevalentie van resistentie en lokale therapeutische richtlijnen bij de keuze van een geschikte combinatietherapie voor de eradication van *H. pylori*. Bovendien moet bij patiënten met een persistente infectie de potentiële ontwikkeling van secundaire resistentie (bij patiënten met primair gevoelige stammen) tegen een antibioticum in overweging worden genomen bij een nieuw behandelingsschema.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Claritromycine wordt snel en goed geabsorbeerd uit het maag-darmstelsel – hoofdzakelijk in het jejunum – maar ondergaat een uitgebreid first-passmetabolisme na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van een 250-mg claritromycinetablet is ongeveer 50%. Voedsel vertraagt de absorptie enigszins maar heeft geen invloed op de mate van biologische beschikbaarheid.

Claritromycinetabletten kunnen derhalve toegediend worden zonder rekening te houden met voedsel. Vanwege zijn chemische structuur (6-O-methylerytromycine) is claritromycine behoorlijk resistent tegen afbraak door maagzuur. Piekplasmaspiegels van 1 – 2 µg/ml claritromycine zijn waargenomen bij volwassenen na orale toediening van 250 mg tweemaal daags. Na toediening van 500 mg claritromycine tweemaal daags was de piekplasmaspiegel 2,8 µg/ml.

Na toediening van 250 mg claritromycine tweemaal daags bereikt de microbiologisch actieve 14-hydroxy metaboliet piekplasmaconcentraties van 0,6 µg/ml. Steady state wordt binnen 2 dagen toediening bereikt.

Distributie

Claritromycine dringt goed door in verschillende compartimenten, met een geschat distributievolume van 200-400 l. In sommige weefsels ontstaan claritromycineconcentraties die enkele malen hoger zijn dan de claritromycineconcentratie in de bloedbaan. Verhoogde concentraties zijn waargenomen in de amandelen en longweefsel. Claritromycine dringt ook door in het maagslijm.

Claritromycine wordt bij therapeutische concentraties voor ongeveer 80% gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie en eliminatie

Claritromycine wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd door het P450-cytochroomstelsel in de lever. Het metabolisme bestaat voornamelijk uit N-dealkylering, oxidatie en stereospecifieke hydroxylering op de positie C14.

De farmacokinetiek van claritromycine is niet-lineair als gevolg van verzadiging van het hepatisch metabolisme bij hogere doseringen. De eliminatiehalfwaardetijd steeg van 2-4 uur na de toediening van 250 mg claritromycine tweemaal daags tot 5 uur na de toediening van 500 mg claritromycine tweemaal daags. De halfwaardetijd van de actieve 14-hydroxy metaboliet varieert tussen 5 en 6 uur na toediening van tweemaal daags 250 mg claritromycine.

Na orale toediening van radioactieve claritromycine werd 70 - 80% van de radioactiviteit teruggevonden in de feces. Ongeveer 20 -30% van de claritromycine werd als onveranderde actieve stof teruggevonden in de urine. Dit percentage stijgt wanneer de dosering stijgt. Een verminderde werking van de nieren verhoogt de claritromycinespiegel in het plasma, indien de dosering niet wordt verlaagd.

De totale plasmaklaring is geschat op ongeveer 700 ml/min, met een renale klaring van ongeveer 170 ml/min.

Speciale patiëntengroepen

Nierfunctiestoornissen: een verminderde werking van de nieren resulteert in verhoogde plasmaspiegels van claritromycine en de actieve metaboliet.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierstudies van 4 weken werd aangetoond dat de toxiciteit van claritromycine gerelateerd is aan de dosering en duur van de behandeling. Bij alle soorten werden de eerste tekenen van toxiciteit waargenomen in de lever, waarbij binnen 14 dagen beschadigingen waargenomen werden bij honden en apen. Het systemisch niveau van blootstelling, gerelateerd aan deze toxiciteit, is niet in detail bekend, maar de toxische doseringen (300 mg/kg/dag) zijn duidelijk hoger dan de therapeutische doseringen die aangeraden worden voor humaan gebruik. Andere aangedane weefsels waren onder andere de maag, thymus en andere lymfweefsels, evenals de nieren. Bij bijna therapeutische doses deden zich conjunctivale injectie en tranenvloed voor bij honden alleen. Bij een dosis van 400 mg/kg/dag ontwikkelden sommige honden en apen corneale vertroebeling en/of oedeem.

In vitro en *in vivo*-studies laten zien dat claritromycine niet genotoxisch is.

Er zijn geen mutagene effecten waargenomen in *in vitro*- en *in vivo*-studies met claritromycine.

Studies over de reproductieve toxiciteit toonden aan dat toediening van claritromycine in doseringen die 2 maal hoger waren dan de klinische dosering aan konijnen (i.v.) en 10 maal hoger waren dan de klinische dosering aan apen (p.o.), resulteerden in een verhoogde frequentie van spontane abortussen. Deze doseringen waren gerelateerd aan de toxiciteit in het moederdier. Embryotoxiciteit en teratogeniteit zijn niet waargenomen in studies met ratten. Echter, cardiovasculaire afwijkingen zijn waargenomen in twee studies waarbij ratten behandeld werden met doseringen van 150 mg/kg/d.

Bij muizen die een dosering kregen toegediend die 70 x hoger was dan de klinische dosering, werd met een variërende incidentie een gespleten gehemelte waargenomen (3-30%).

Claritromycine is teruggevonden in de melk van zogende dieren.

In 3 dagen oude muizen en ratten waren de LD50-waarden ongeveer de helft van die bij volwassen dieren. Jonge dieren lieten soortgelijke toxiciteitsprofielen zien als volwassen dieren, hoewel verhoogde nefrotoxiciteit bij neonatale ratten is gemeld in sommige studies. Lichte vermindering in erythrocyten, trombocyten en leukocyten zijn ook gevonden in jonge dieren.

Claritromycine is niet getest op carcinogeniteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose (E460)

Croscarmellose natrium

Povidon K30

Talk (E553b)

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Magnesiumstearaat (E470b)

Stearinezuur 50

Filmcoating:

Opadry Yellow, hetgeen bevat:

Hypromellose 2910 (5mPa.s) (E464)

Propyleenglycol (E1520)

Titaandioxide (E171)

Vanilline

Hydroxypropylcellulose (E463)

Talk (E553b)

Chinolinegeel (E104)

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 wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voor 250 mg:

De tabletten zijn verpakt in transparante PVC/PVdC-Alu blisterverpakkingen à 10, 12, 14, 16, 20, 21, 30, 250 of 500 tabletten.

Voor 500 mg:

De tabletten zijn verpakt in transparante PVC/PVdC-Alu blisterverpakkingen à 7, 10, 14, 16, 20, 21, 28, 30, 250 of 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

Clarithromycine Accord 250 mg filmhulde tabletten RVG 118826
Clarithromycine Accord 500 mg filmhulde tabletten RVG 118827

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 mei 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5: 11 maart 2024.