

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Klacid SR, 500 mg tablet met geregleerde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 500 mg claritromycine.

Hulpstoffen met bekend effect: lactose en natrium

Elke tablet bevat 115 mg lactose monohydraat en 15,3 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met geregleerde afgifte.

Geel, ovaalvormige tablet met geregleerde afgifte.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Klacid SR is bestemd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen en kinderen in de leeftijd van 12 jaar en ouder veroorzaakt door gevoelige organismen (zie rubriek 5.1).

- lagere luchtweginfecties, bijvoorbeeld bronchitis en pneumonie (zie rubriek 4.4).
- hogere luchtweginfecties, bijvoorbeeld sinusitis en faryngitis.
- infecties van de huid en weke delen, bijvoorbeeld folliculitis, cellulitis en erysipelas (zie rubriek 4.4.).

De richtlijnen met betrekking tot het juiste gebruik van antibiotica dienen in overweging genomen te worden.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

**Volwassenen:** De gebruikelijke aanbevolen dosis Klacid SR bij volwassenen is één tablet met geregleerde afgifte van 500 mg per dag, in te nemen met voedsel. Bij ernstiger infecties kan de dosis worden verhoogd tot twee 500 mg tabletten met geregleerde afgifte per dag, in te nemen als één dagelijkse dosis. De tabletten dienen elke dag op hetzelfde tijdstip te worden ingenomen. De tabletten dienen in hun geheel doorgeslikt te worden. De gebruikelijke duur van de behandeling bedraagt 6 tot 14 dagen.

**Kinderen boven 12 jaar:** Zie volwassenen.

**Kinderen tot 12 jaar:** Het gebruik van Klacid SR bij kinderen jonger dan 12 jaar is niet onderzocht. Er zijn klinische studies uitgevoerd met claritromycine suspensie bij kinderen van 6 maanden tot 12 jaar oud. Het gebruik van Klacid SR wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar. Daarom wordt voor kinderen tot 12 jaar een suspensie van claritromycine (granulaat voor orale suspensie) aanbevolen.

**Patiënten met een verminderde nierfunctie:** Bij patiënten met een ernstige verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) is de aanbevolen dosering 250 mg per dag. Omdat de tablet met gereguleerde afgifte niet kan worden gehalveerd dienen claritromycine tabletten met directe afgifte te worden gebruikt.

Bij ernstige infecties is de aanbevolen dosis één 500 mg tablet met gereguleerde afgifte per dag.

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

De gebruikelijke duur van de behandeling bedraagt 6 tot 14 dagen. De behandeling mag bij deze patiënten niet langer dan 14 dagen duren.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, macrolide antibiotica of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik van claritromycine en één van de volgende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd: astemizol, cisapride, domperidon, pimozide en terfenadine omdat dit kan resulteren in verlenging van het QT-interval en hartritmestoornissen, waaronder ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren en torsade de pointes (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige toediening met ticagrelor of ranozoline is gecontra-indiceerd.

Gelijktijdig gebruik van claritromycine en ergot alkaloiden (bijv. ergotamine of dihydroergotamine) is gecontra-indiceerd, omdat dit ergototoxiciteit tot gevolg kan hebben (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van claritromycine en oraal midazolam is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Claritromycine mag niet te worden gegeven aan patiënten met hypokaliëmie (risico op verlenging van de QT-tijd) (zie rubriek 4.4).

Claritromycine mag niet te worden gegeven aan patiënten met QT-interval verlenging (aangeboren of bekende verworven QT-verlenging) of ventrikularitmieën, waaronder torsade de pointes, in de anamnese (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Claritromycine mag niet gelijktijdig te worden gebruikt met HMG-CoA reductaseremmers (statines), die uitgebreid gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (lovastatine of simvastatine), vanwege het verhoogde risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Claritromycine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leveraandoening in combinatie met een verminderde nierfunctie.

Net zoals andere sterke CYP3A4-remmers mag claritromycine niet gebruikt te worden bij patiënten die colchicine gebruiken (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Claritromycine wordt hoofdzakelijk door de lever gemetaboliseerd. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij het toedienen van dit antibioticum aan patiënten met een leverfunctiestoornis.

Tevens dient voorzichtigheid te worden betracht bij toediening van claritromycine aan patiënten met een matig-ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis (zie tevens rubriek 4.3).

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 van deze patiënten hebben mogelijk een reeds bestaande leveraandoening gehad of hebben mogelijk andere hepatotoxische geneesmiddelen gebruikt. Patiënten dient te worden geadviseerd met de behandeling te stoppen en hun arts te raadplegen wanneer zij symptomen van een leveraandoening vertonen, zoals anorexie, geelzucht, donker gekleurde urine, pruritus of een gevoelige buik.

Pseudomembraneuze colitis is gerapporteerd voor bijna alle antibacteriële middelen, claritromycine inbegrepen, en kan in ernst variëren van mild tot levensbedreigend.

Diarree geassocieerd met *Clostridium difficile* (CDAD) is gemeld bij gebruik van bijna alle antibiotica, inclusief claritromycine en kan in ernst variëren van milde diarree tot fatale colitis. Behandeling met antibiotica wijzigt de normale flora in het colon, waardoor overgroei van *C. difficile* kan optreden. CDAD dient in overweging te worden genomen bij alle patiënten met diarree na een antibioticumkuur. Zorgvuldige beoordeling van de medische geschiedenis is noodzakelijk aangezien er na meer dan twee maanden na toediening van antibiotica nog meldingen zijn gemaakt van CDAD. Beëindiging van de behandeling met claritromycine dient daarom te worden overwogen, ongeacht de indicatie. Het uitvoeren van microbiële tests en het starten van adequate behandeling wordt aanbevolen. Geneesmiddelen die de peristaltiek inhiberen dienen te worden vermeden.

Er zijn post-marketing meldingen geweest van colchicine toxiciteit bij gelijktijdig gebruik van claritromycine en colchicine, vooral bij ouderen en/of patiënten met nierinsufficiëntie, waarvan sommigen met een fatale afloop (zie rubriek 4.5 en 4.8). Gelijktijdige toediening van claritromycine en colchicine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij gelijktijdig gebruik van claritromycine en triazolbenzodiazepines, zoals triazolam en intraveneus of buccaal (oromucosaal) midazolam (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid dient te worden betracht in het geval van gelijktijdig gebruik van claritromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, met name met aminoglycosiden.

Tijdens en na de behandeling moet de vestibulaire functie en het gehoor gecontroleerd worden.

### Cardiovasculaire voorvallen:

Bij patiënten die behandeld werden met macroliden waaronder claritromycine is verlenging van het QT-interval gezien, als gevolg van effecten op cardiale repolarisatie wat een risico geeft op het ontstaan van cardiale aritmie en torsade de pointes (zie rubriek 4.8). Vanwege een verhoogd risico op QT-verlenging en ventriculaire aritmieën (waaronder torsade de pointes), is het gebruik van claritromycine gecontra-indiceerd bij patiënten die een van de volgende middelen innemen: astemizol, cisapride, domperidon, pimozië en terfenadine; bij patiënten met hypokaliëmie; en bij patiënten met een voorgeschiedenis van QT-verlenging of ventriculaire hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3).

Bovendien dient claritromycine met voorzichtigheid gebruikt te worden in onderstaande gevallen:

- Patiënten met coronair vaatlijden, ernstig hartfalen, geleidingsstoornissen of klinisch relevante bradycardie.
- Patiënten met hypomagnesiëmie.
- Patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken die mogelijk kunnen leiden tot verlenging van het QT-interval andere dan die gecontra-indiceerd zijn.

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

### Pneumonie:

Gezien de toenemende resistentie van *Streptococcus pneumonia* voor macroliden, is het van belang dat de gevoeligheid wordt getest voordat claritromycine voor community-acquired pneumonie wordt voorgeschreven. Bij nosocomiale pneumonie dient claritromycine in combinatie met additionele geschikte antibiotica te worden gebruikt.

### Milde tot matig ernstige infecties van huid en weke delen:

Deze infecties worden in de meeste gevallen veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes*, die beide resistent kunnen zijn voor macroliden. Om die reden is het van belang dat op gevoeligheid wordt getest. In gevallen waar bèta-lactam antibiotica niet kunnen worden gebruikt (bijv. vanwege allergie), kan de voorkeur uitgaan naar een ander antibioticum, zoals clindamycine. Tegenwoordig worden macroliden beschouwd alleen een rol te spelen bij sommige infecties van de huid en weke delen, zoals diegene die worden veroorzaakt door *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris en erysipelas en in gevallen waar niet met penicilline kan worden behandeld.

In geval van ernstige acute overgevoelighedsreacties, zoals anafylaxis, ernstige cutane bijwerkingen (SCAR) (bijv. acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, Drug Rash met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS), dient de behandeling met claritromycine onmiddellijk te worden gestaakt en dient met spoed gepaste behandeling te worden ingesteld.

Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer claritromycine gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen die het cytochroom CYP3A4 enzym induceren (zie rubriek 4.5).

### HMG-CoA reductaseremmers (statines):

Gelijktijdig gebruik van claritromycine en lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Bij het voorschrijven van claritromycine met andere statines moet voorzichtigheid worden betracht. Rhabdomyolyse is gemeld bij patiënten die claritromycine en statines gebruiken. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van myopathie. 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 CYP3A4-metabolisme (bijv. fluvastatine) kan worden overwogen (zie rubriek 4.5).

### Orale antidiabetica/insuline:

Gelijktijdig gebruik van claritromycine en orale antidiabetica (zoals sulfonylureumderivaten) en/of insuline kan significante hypoglykemie veroorzaken. Nauwkeurige controle van de glucosespiegel wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

### Orale anticoagulantia:

Bij gelijktijdig gebruik van claritromycine en warfarine is er een risico van ernstige bloedingen en significante verhogingen van de internationaal genormaliseerde ratio (INR) en protrombinetijd (zie rubriek 4.5). INR en protrombinetijd dienen frequent te worden gecontroleerd wanneer patiënten claritromycine en orale anticoagulantia gelijktijdig gebruiken.

Langdurig gebruik kan, net als met andere antibiotica, resulteren in kolonisatie met verhoogde aantallen niet gevoelige bacteriën en schimmels. In geval van superinfectie dient gepaste therapie te worden gestart.

Men dient ook bedacht te zijn op de mogelijkheid van het optreden van kruisresistentie tussen claritromycine en andere macroliden, lincomycine en clindamycine.

### Hulpstoffen:

Elke tablet bevat 115 mg lactose monohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Elke tablet bevat 15,3 mg (0,665 mmol) natrium. Wanneer patiënten eenmaal daags 2 tabletten met geregleerde afgifte gebruiken, is de totale hoeveelheid natrium (in totaal 30,6 mg per dosis) gelijk aan 1,5% van de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

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

***Het gebruik van de volgende geneesmiddelen is absoluut gecontra-indiceerd vanwege mogelijk ernstige effecten van geneesmiddelinteractie:***

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

Verhoogde concentraties van cisapride zijn waargenomen bij patiënten die dit middel gelijktijdig toegediend kregen met claritromycine. Dit kan een verlenging van het QT-interval tot gevolg hebben en hartritmestoornissen, waaronder ventriculaire tachycardie,

ventrikelfibrilleren en Torsade de Pointes. Soortgelijke effecten zijn waargenomen bij gelijktijdig gebruik van claritromycine en pimozide (zie rubriek 4.3).

Voor macroliden is gemeld dat ze het metabolisme van terfenadine veranderen, resulterend in verhoogde terfenadinespiegels, die in sommige gevallen zijn geassocieerd met hartaritmieën, zoals verlenging van het QT-interval, ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren en torsade de pointes (zie rubriek 4.3). In een studie met 14 gezonde vrijwilligers resulteerde het gelijktijdig gebruik van claritromycine en terfenadine in een twee- tot drievoudige verhoging van de serumspiegel van de zuur-metabooliet van terfenadine en in een verlenging van het QT-interval wat niet tot een klinisch detecteerbaar effect leidde. Soortgelijke effecten zijn waargenomen bij gelijktijdige toediening van astemizol en andere macroliden.

### Ergot alkaloiden

Post-marketing meldingen laten zien dat gelijktijdig gebruik van claritromycine en ergotamine of dihydroergotamine in verband is gebracht met acute ergototoxiciteit gekenmerkt door vasospasmen, en ischemie van de ledematen en andere weefsels waaronder het centraal zenuwstelsel.

Gelijktijdig gebruik van claritromycine en ergot alkaloiden 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 (statines)

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.

Voorzichtigheid dient betracht te worden bij het voorschrijven van claritromycine samen met statines. 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 tekenen en symptomen van myopathie.

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

Geneesmiddelen die het CYP3A enzym induceren (bijv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, St. 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:

### 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 metaboliet 14(R)-hydroxy-claritromycine werden niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening met fluconazol. Er is geen dosisaanpassing van claritromycine nodig.

### 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.

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30 tot 60 ml/min) dient de dosis claritromycine echter met 50% te worden verlaagd. Bij patiënten met een creatinineklaring <30 ml/min dient de dosis claritromycine te worden verlaagd met 75%, gebruikmakend van een passende claritromycine formulering, zoals de conventionele claritromycine tabletten (500 mg) of de claritromycine suspensie (125 of 250 mg) (mogelijk zijn niet alle vormen in de handel). Claritromycine doses groter dan 1.000 mg per dag dienen niet gelijktijdig te worden gebruikt met proteaseremmers.

Vergelijkbare doseringsaanpassingen dienen te worden overwogen bij patiënten met een verminderde nierfunctie waarbij ritonavir wordt gebruikt als farmacokinetische versterker van een andere HIV proteaseremmer, met inbegrip van atazanavir en saquinavir (zie onderstaande rubriek, bidirectionele farmacokinetische interacties).

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

Sterke induceerders 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(R)-hydroxy-claritromycine, een metaboliet die ook microbiologisch actief is, verhoogd worden. Omdat de microbiologische activiteiten van claritromycine en van 14(R)-hydroxy-claritromycine verschillend zijn voor verschillende bacteriën, kan het verwachte therapeutisch effect verminderd zijn tijdens gelijktijdige toediening van claritromycine en enzyminduceerders.

### 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 overall activiteit tegen dit pathogeen veranderd zijn; daarom dienen alternatieven voor claritromycine overwogen te worden voor de behandeling van MAC.

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

### CYP3A-gerelateerde interacties

Gelijktijdige toediening van claritromycine, die bekend staat als CYP3A-remmer, met een geneesmiddel dat hoofdzakelijk gemetaboliseerd wordt door CYP3A, kan leiden tot verhoging in de concentratie van het andere geneesmiddel, waardoor de werking en de bijwerkingen van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel versterkt of verlengd kunnen worden.

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 hartritme stoornissen, 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 en ranolazine (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden als claritromycine gelijktijdig wordt toegediend met andere geneesmiddelen die bekend staan als CYP3A-enzymsubstraten, vooral wanneer het CYP3A-substraat een smalle therapeutische breedte heeft (bijv. carbamazepine) en/of het substraat in hoge mate wordt gemetaboliseerd door dit enzym.

Dosisaanpassingen kunnen overwogen worden en indien mogelijk dienen de serumconcentraties van het geneesmiddel dat hoofdzakelijk gemetaboliseerd wordt door CYP3A regelmatig gecontroleerd te worden bij patiënten die gelijktijdig claritromycine gebruiken.

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

### Anti-aritmica

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

Er zijn post-marketing meldingen geweest van hypoglykemie bij gelijktijdige toediening van claritromycine en disopyramide. Daarom dienen bloedglucosespiegels te worden gecontroleerd tijdens gelijktijdige toediening van claritromycine en disopyramide.

### Orale antidiabetica/insuline

Bepaalde antidiabetica, zoals nateglinidine en repaglinidine, kunnen remming van het CYP3A enzym door claritromycine met zich meebrengen en zij kunnen hypoglykemie veroorzaken bij gelijktijdig gebruik. Zorgvuldige controle van glucose wordt aanbevolen.



### 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 fosfodiësteraseremmers 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 fosfodiësteraseremmer. Doseringsverlaging 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.

### 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

Het primaire metabolisme van tolterodine verloopt via de 2D6-isoform 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. 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. Wanneer intraveneus midazolam gelijktijdig met claritromycine wordt toegediend, dient de patiënt nauwgezet gecontroleerd te worden om in dosisaanpassing te kunnen voorzien. Toediening van midazolam via de oromucosale route, die pre-systemische eliminatie van het geneesmiddel kan omzeilen, zal waarschijnlijk eerder resulteren in een soortgelijke interactie zoals die werd waargenomen na intraveneuze toediening van midazolam dan in een interactie zoals waargenomen na orale toediening van midazolam. 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.

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 interacties***

#### Aminoglycosiden

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij gelijktijdig gebruik van claritromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, met name met aminoglycosiden (zie rubriek 4.4).

#### Colchicine

Colchicine is een substraat voor zowel het CYP3A als de efflux transporter, P-glycoproteïne (Pgp). Claritromycine en andere macroliden staan bekend als remmers van CYP3A en Pgp. Wanneer claritromycine en colchicine gelijktijdig gebruikt worden, kan de remming van Pgp en/of CYP3A door claritromycine tot een hogere blootstelling aan colchicine leiden. Gelijktijdig gebruik van claritromycine en colchicine is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### Digoxine

Digoxine is een substraat voor de efflux transporter, 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 claritromycine tabletten en zidovudine in met HIV-geïnfecteerde volwassen patiënten kan mogelijk resulteren in verminderde 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 claritromycine suspensie 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.

### ***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 éénmaal daags) resulteerde in een 2-voudige verhoging van blootstelling aan claritromycine en een 70% verlaging van blootstelling aan 14(R)-hydroxy-claritromycine, met 28% verhoging van de AUC van atazanavir. Door de grote therapeutische breedte van claritromycine is dosisvermindering waarschijnlijk niet nodig bij patiënten met 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 claritromycine formulering, zoals de conventionele claritromycine tabletten (500 mg) of de claritromycine suspensie (125 of 250 mg) (mogelijk zijn niet alle vormen in de handel). Claritromycine doses groter dan 1.000 mg per dag dienen niet gelijktijdig te worden gebruikt met proteaseremmers.

#### Calciumkanaalblokkers

Voorzichtigheid wordt geadviseerd met betrekking tot de gelijktijdige toediening van claritromycine met calciumkanaalblokkers die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (bijv. verapamil, amlodipine, diltiazem) vanwege het risico op hypotensie. Zowel plasmaconcentraties van claritromycine als van calciumkanaalblokkers kunnen toenemen vanwege de interactie. Hypotensie, bradyaritmieën en lactaatacidose zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van claritromycine en verapamil.

#### Itraconazol

Zowel claritromycine als itraconazol zijn substraten en remmers van CYP3A, resulterend in een bidirectionele geneesmiddeleninteractie: claritromycine kan de plasmaspiegels van itraconazol verhogen, terwijl itraconazol de plasmaspiegels van claritromycine verhoogt. Patiënten die tegelijkertijd itraconazol en claritromycine innemen, moeten nauwgezet gecontroleerd worden op tekenen of symptomen van een verhoogd of verlengd farmacologisch effect.

#### Saquinavir

Zowel claritromycine als saquinavir zijn substraten en remmers van CYP3A en er is bewijs van een bidirectionele geneesmiddeleninteractie.

Gelijktijdige toediening van claritromycine (500 mg tweemaal daags) en saquinavir (zachte gelatine capsule, 1200 mg driemaal daags) aan 12 gezonde vrijwilligers resulteerde in steady-state oppervlakte onder de curve (AUC) en maximum concentratie ( $C_{max}$ )-waarden van saquinavir die 177% en 187% hoger waren dan die bij gebruik van saquinavir alleen.

Claritromycine AUC en  $C_{\max}$ -waarden waren ongeveer 40% hoger dan die bij gebruik van claritromycine alleen. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer beide geneesmiddelen gedurende een beperkte periode gelijktijdig worden gebruikt in de doses/formuleringen zoals bestudeerd. Waarnemingen uit geneesmiddeleninteractiestudies waarbij gebruik gemaakt werd van de zachte gelatine capsule-formulering, hoeven niet representatief te zijn voor de effecten bij het gebruik van saquinavir harde gelatine capsule. Waarnemingen uit geneesmiddeleninteractiestudies uitgevoerd met saquinavir zonder farmacokinetische versterking hoeven niet representatief te zijn voor de effecten zoals gezien bij saquinavir/ritonavir therapie. Wanneer saquinavir tegelijkertijd wordt gebruikt met ritonavir, moet rekening worden gehouden met het potentiële effect van ritonavir op claritromycine (zie bovenstaande rubriek, effect van andere geneesmiddelen op claritromycine).

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

#### Zwangerschap

De veiligheid van het gebruik van claritromycine tijdens zwangerschap is niet vastgesteld. Vanwege de variabele resultaten verkregen bij studies bij muizen, ratten, konijnen en apen, kunnen mogelijk ongewenste effecten op de embryofetale ontwikkeling niet worden uitgesloten. 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 het gebruik van claritromycine tijdens de periode van borstvoeding aan zuigelingen is niet vastgesteld.

Claritromycine wordt uitgescheiden in de moedermelk.

#### Vruchtbaarheid

Fertiliteitsstudies bij ratten hebben geen ongewenste effecten laten zien (zie rubriek 5.3).

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van claritromycine op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines, dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid dat duizeligheid, vertigo, verwarring en desoriëntatie kan optreden.

### **4.8 Bijwerkingen**

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

De meest voorkomende bijwerkingen die verband houden met de behandeling met claritromycine bij zowel volwassenen als kinderen zijn buikpijn, diarree, misselijkheid, braken en smaakverandering. Deze bijwerkingen zijn doorgaans mild in intensiteit en komen overeen met het bekende veiligheidsprofiel voor macrolide antibiotica (zie sectie b van rubriek 4.8).

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

**b. Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm**

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken of die bekend zijn door post-marketing ervaring met claritromycine omhulde tabletten, granulaat voor orale suspensie, poeder voor oplossing voor injectie, tabletten met verlengde afgifte en tabletten met gereguleerde afgifte worden weergegeven in de volgende tabel.

Binnen ieder systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen die tenminste mogelijk gerelateerd zijn aan het gebruik van claritromycine vermeld in frequentiegroepen, die als volgt zijn gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) en frequentie niet bekend (bijwerkingen die zijn gemeld nadat het product in de handel is gebracht; kan met de beschikbare gegevens niet worden vastgesteld). Waar de ernst van de bijwerking kon worden vastgesteld, worden de bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst vermeld.

| Systeem/<br>orgaanklasse                       | Zeer vaak<br>$\geq 1/10$ | Vaak<br>$\geq 1/100$ , $< 1/10$ | Soms<br>$\geq 1/1.000$ , $< 1/100$   | Niet bekend*<br>(kan met de<br>beschikbare<br>gegevens niet<br>worden<br>vastgesteld)  |
|--|--------------------------|---------------------------------|--|--|
| Infecties en<br>parasitaire<br>aandoeningen    |                          |                                 | Cellulitis <sup>1</sup><br>Candidiasis<br>Gastroenteritis <sup>2</sup><br>Infectie <sup>3</sup><br>Vaginale infectie | Pseudomembra-<br>neuze colitis<br>Erysipelas   |
| Bloed- en<br>lymfestelsel-<br>aandoeningen     |                          |                                 | Leukopenie<br>Neutropenie <sup>4</sup><br>Trombocytemie <sup>3</sup><br>Eosinofilie <sup>4</sup>                     | Agranulocytose<br>Trombocytopenie  |
| Immuunsysteem-<br>aandoeningen                 |                          |                                 | Anafylactoïde<br>reactie <sup>1</sup><br>Overgevoeligheid  | Anafylactische<br>reactie<br>Angio-oedeem  |
| Voedings- en<br>stofwisselings-<br>stoornissen |                          |                                 | Anorexie<br>Verminderde<br>eetlust   |  |
| Psychische<br>stoornissen                      |                          | Slapeloosheid                   | Angst<br>Nervositeit <sup>3</sup>  | Psychotische<br>stoornis<br>Verwardheid <sup>5</sup><br>Depersonalisatie<br>Depressie<br>Desoriëntatie<br>Hallucinaties<br>Abnormale dromen<br>Manie |
| Zenuwstelsel-<br>aandoeningen                  |                          | Dysgeusie<br>Hoofdpijn          | Bewustzijns-<br>verlies <sup>1</sup><br>Dyskinesie <sup>1</sup><br>Duizeligheid                                      | Convulsies<br>Ageusie<br>Parosmie<br>Anosmie   |

Samenvatting van de Productkenmerken

|  |  |   |   |  |
|--|--|---|---|--|
|  |  |   | Slaperigheid <sup>5</sup><br>Tremor   | Paresthesie  |
| Evenwichtsorganen<br>ooraandoeningen                                   |  |   | Vertigo<br>Verminderd<br>gehoor<br>Tinnitus   | Doofheid   |
| Hartaandoeningen   |  |   | Hartstilstand <sup>1</sup><br>Atriumfibrillatie <sup>1</sup><br>Electrocardio-<br>gram QT<br>verlenging<br>Extrasystolie <sup>1</sup><br>Palpitaties  | Torsade de pointes<br>Ventriculaire<br>tachycardie<br>Ventrikelfibrilleren                     |
| Bloedvat-<br>aandoeningen  |  | Vasodilatie <sup>1</sup>                                    |   | Bloedingen <sup>9</sup>  |
| Ademhalings-<br>stelsel-, borstkas-<br>en mediastinum-<br>aandoeningen |  |   | Astma <sup>1</sup><br>Neusbloeding <sup>2</sup><br>Longembolie <sup>1</sup>   |  |
| Maagdarmstelsel-<br>aandoeningen                                       |  | Diarree<br>Braken<br>Dyspepsie<br>Misselijkheid<br>Buikpijn | Oesofagitis <sup>1</sup><br>Gastro-<br>oesofageale<br>reflux <sup>2</sup><br>Gastritis<br>Proctalgie <sup>2</sup><br>Stomatitis<br>Glossitis<br>Opgezette buik <sup>4</sup><br>Obstipatie<br>Droge mond<br>Oprispingen<br>Flatulentie | Acute pancreatitis<br>Verkleuring van de<br>tong<br>Verkleuring van de<br>tanden               |
| Lever- en<br>galaandoeningen   |  | Abnormale<br>leverfunctie-<br>testen                        | Cholestase <sup>4</sup><br>Hepatitis <sup>4</sup><br>Verhoogd<br>alanine-<br>aminotransferase<br>Verhoogd<br>aspartaat-<br>aminotransferase<br>Verhoogd<br>gamma-<br>glutamyltransfera-<br>se <sup>4</sup>                            | Leverfalen<br>Hepatocellulaire<br>geelzucht  |
| Huid- en<br>onderhuid-<br>aandoeningen                                 |  | Huiduitslag<br>Hyperhidrose                                 | Bulleuze<br>dermatitis <sup>1</sup><br>Pruritus<br>Urticaria<br>Maculo-<br>papuleuze  | Acute<br>gegeneraliseerde<br>exanthemateuze<br>pustulose (AGEP)<br>Stevens-Johnson<br>syndrome |

## Samenvatting van de Productkenmerken

|   |   |  |   |   |
|---|---|--|---|---|
|   |   |  | huiduitslag <sup>3</sup>  | Toxische epidermale necrolyse<br>Uitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS syndroom)<br>Acné  |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen       |   |  | Spierspasmen <sup>3</sup><br>Musculoskeletale stijfheid <sup>1</sup><br>Myalgie <sup>2</sup>  | Rhabdomyolyse <sup>2, 6</sup><br>Myopathie  |
| Nier- en urineweg-aandoeningen                        |   |  | Verhoogde waarden voor creatinine in het bloed <sup>1</sup><br>Verhoogde waarden voor ureum in het bloed <sup>1</sup>   | Nierfalen<br>Interstitiële nefritis   |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Aderontsteking op de plaats van injectie <sup>1</sup> | Pijn op de plaats van injectie <sup>1</sup><br>Ontsteking op de plaats van injectie <sup>1</sup> | Malaise <sup>4</sup><br>Koorts <sup>3</sup><br>Asthenie<br>Pijn op de borst <sup>4</sup><br>Koude rillingen <sup>4</sup><br>Vermoeidheid <sup>4</sup>                 |   |
| Onderzoeken   |   |  | Abnormale albumine-globuline ratio <sup>1</sup><br>Verhoogd alkalische fosfatase in het bloed <sup>4</sup><br>Verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed <sup>4</sup> | Internationaal genormaliseerde ratio (INR) verhoogd<br>Protrombinetijd verlengd<br>Urine abnormaal gekleurd |

\*Omdat deze bijwerkingen vrijwillig gemeld zijn uit een populatie van onbekende omvang, is het niet altijd mogelijk een betrouwbare schatting te doen van de frequentie of een causaal verband te leggen met blootstelling aan het geneesmiddel. Geschat wordt dat blootstelling aan patiënten voor claritromycine hoger is dan 1 miljard patiëntbehandeldagen.

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

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

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

<sup>4</sup> Bijwerkingen alleen gemeld voor de omhulde tabletten

<sup>5,6</sup> Zie rubriek c)

### ***c. Beschrijving van specifieke bijwerkingen***

Aderontsteking op de plaats van injectie, pijn op de plaats van injectie en ontsteking op de plaats van injectie zijn specifiek voor de claritromycine intraveneuze formulering.

Bij sommige meldingen van rhabdomyolyse was claritromycine gelijktijdig gebruikt met andere geneesmiddelen, waarvan bekend is dat ze geassocieerd worden met rhabdomyolyse, zoals statines, fibraten, colchicine of allopurinol (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er zijn post-marketing meldingen gedaan van geneesmiddeleninteracties en effecten op het centraal zenuwstelsel (bijv. slaperigheid en verwarring) bij gelijktijdig gebruik van claritromycine en triazolam. Het wordt aanbevolen de patiënt te controleren op toegenomen farmacologische effecten op het centraal zenuwstelsel (zie rubriek 4.5).

Zeldzame gevallen zijn gerapporteerd van claritromycine tabletten met verlengde afgifte in de ontlasting, waarvan veel voorkwamen bij patiënten met anatomische (waaronder ileostoma en colostoma) of functionele stoornissen aan het maagdarmstelsel met verkorte gastro-intestinale transittijden. In verschillende gevallen ging het voorkomen van tabletrestanten gepaard met diarree. Het wordt aanbevolen om patiënten bij wie tabletrestanten in de ontlasting voorkomen en die geen verbetering in hun conditie ondervinden op een andere claritromycine formulering (bijv. suspensie) of een ander antibioticum over te zetten.

Bijzondere populatie: Bijwerkingen bij immuungecompromitteerde patiënten (zie rubriek e).

### ***d. Pediatriche patiënten***

Klinische onderzoeken bij kinderen van 6 maanden tot 12 jaar oud zijn alleen verricht met claritromycine pediatriche suspensie. Kinderen onder de 12 jaar dienen dan ook alleen claritromycine pediatriche suspensie (granulaat voor orale suspensie) te gebruiken.

Naar verwachting zullen de bijwerkingen qua frequentie, type en ernst bij kinderen vergelijkbaar zijn met die bij volwassenen.

### ***e. Andere bijzondere populaties***

#### ***Immuungecompromitteerde patiënten***

Het is doorgaans niet goed mogelijk om bij patiënten met aids of andere immuungecompromitteerde patiënten, die voor langere tijd met hogere doses claritromycine worden behandeld tegen mycobacteriële infecties, bijwerkingen die mogelijk het gevolg zijn van het gebruik van claritromycine, te onderscheiden van symptomen van de onderliggende ziekte veroorzaakt door het humane immuundeficiëntievirus (HIV) of bijkomende ziekte.

Bij volwassen patiënten die werden behandeld met doses van in totaal 1.000 mg of 2.000 mg per dag waren de meest gemelde bijwerkingen: misselijkheid, braken, smaakverandering, buikpijn, diarree, huiduitslag, flatulentie, hoofdpijn, obstipatie, verstoring van het gehoor en verhoging van serum-glutamaat-oxaalacetaat-transaminase (SGOT) en serum-glutamaat-pyruvaat-transaminase (SGPT). Daarbij werden met lage frequentie gevallen van dyspneu, slapeloosheid en droge mond gemeld. De incidenties bij patiënten die werden behandeld met 1.000 mg waren vergelijkbaar met de incidenties bij patiënten die met 2.000 mg werden



behandeld, maar de bijwerkingen werden doorgaans zo'n 3 tot 4 keer zo vaak gemeld bij patiënten, die in totaal 4.000 mg claritromycine per dag gebruikten.

Bij deze immuungecompromitteerde patiënten zijn de laboratoriumwaarden geëvalueerd door de waarden die buiten het ernstig afwijkende niveau (d.w.z. extreem hoog of extreem laag) voor de specifieke test lagen te analyseren. Gebruikmakend van dit criterium, had ongeveer 2% tot 3% van de patiënten die 1.000 mg of 2.000 mg claritromycine per dag toegediend kregen ernstig verhoogde SGOT- en SGPT-waarden en abnormaal lage aantallen witte bloedcellen en bloedplaatjes. Een lager percentage patiënten in deze twee doseringsgroepen had ook verhoogde bloed ureum stikstof (BUN) niveaus. Voor alle parameters behalve witte bloedcellen werden licht verhoogde incidenties van abnormale waarden gemeten voor patiënten die 4.000 mg claritromycine per dag gebruikten.

#### 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**

Meldingen hebben aangetoond dat verwacht kan worden, dat inname van grote hoeveelheden claritromycine gastro-intestinale klachten tot gevolg kan hebben. Een patiënt die een voorgeschiedenis had van bipolaire stoornis, en 8 gram claritromycine heeft geslikt vertoonde een veranderde geestesgesteldheid, paranoïde gedrag, hypokaliëmie en hypoxemie.

Bijwerkingen die voorkomen bij overdosering dienen te worden behandeld met maagspoeling en ondersteunende maatregelen.

Zoals ook het geval is met andere macroliden hebben hemodialyse en peritoneaal dialyse waarschijnlijk weinig invloed op de serumspiegels van claritromycine.

## **5. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

#### *Algemene eigenschappen*

##### ATC-classificatie

Farmacotherapeutische categorie: antibacterieel middel voor systemisch gebruik, macroliden.  
ATC-code: J01FA09.

##### Werkingsmechanisme

Claritromycine is een antibioticum dat tot de groep van de macrolide-antibiotica behoort. Het oefent zijn antibacteriële werking uit door de intracellulaire eiwitsynthese van gevoelige bacteriën te remmen. Het bindt selectief aan de 50S subunit van bacteriële ribosomen en voorkomt daarmee de translocatie van geactiveerde aminozuren.

Claritromycine heeft relevante bactericide werking tegen verscheidene bacteriestammen. Deze organismen zijn onder andere: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*,

*M. catarrhalis, H. pylori, C. pneumoniae, M. pneumoniae, L. pneumophila, M. avium en M. intracellulare.*

De 14(R)-hydroxymetabooliet van claritromycine, een product van het metabolisme van het moedergeneesmiddel bij de mens, heeft ook antimicrobiële activiteit. Voor de meeste organismen, inclusief *Mycobacterium spp.*, is deze metabooliet minder actief dan de moederverbinding. Een uitzondering is *Haemophilus influenzae* waartegen de metabooliet 1 tot 2 keer actiever is dan de moederverbinding. Claritromycine vertoonde in combinatie met de metabooliet zowel *in vitro* als *in vivo* een stamafhankelijk, additief of synergistisch effect.

#### PK/PD relatie

Claritromycine wordt uitgebreid verdeeld over lichaamsweefsels en -vocht. Vanwege de hoge weefselpenetratie, zijn intracellulaire concentraties hoger dan serumconcentraties.

Claritromycineconcentraties in tonsil- en longweefsel zijn 2 tot 6 keer hoger dan die worden waargenomen in het serum. Weefsel- en serumconcentraties die waargenomen zijn in onderzoeken van Abbott met de conventionele tabletten zijn hieronder weergegeven.

| Gemiddelde claritromycineconcentratie (250 mg tweemaal daags) |          |           |
|---|----------|-----------|
| Type weefsel  | weefsel  | serum     |
| Tonsil  | 1,6 µg/g | 0,8 µg/ml |
| Long  | 8,8 µg/g | 1,7 µg/ml |

De farmacokinetiek van oraal toegediende claritromycine tabletten met gereguleerde afgifte is onderzocht bij volwassenen (zie rubriek 5.2) en vergeleken met de conventionele claritromycine 250 mg en 500 mg tabletten. De mate van absorptie – oppervlakte onder de curve (AUC) – bleek equivalent te zijn als gelijke totale dagelijkse doses werden toegediend. Het wordt verwacht dat de equivalente AUC's leiden tot weefselconcentraties die gelijkwaardig zijn aan die werden waargenomen voor de conventionele claritromycine tabletten.

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers werd aangetoond dat, na een toediening van tabletten met gereguleerde afgifte, de claritromycineconcentraties in de epitheliale weefselvloeistof, gedurende 24 uur boven 1 µg/ml bleef en gedurende 18 uur boven 10 µg/ml. Bij de meeste deelnemers waren de claritromycineconcentraties in de epitheliale weefselvloeistof ongeveer 30 keer hoger dan die in plasma en de ratio bleek onafhankelijk van de formulering en het tijdstip van de beoordeling te zijn. Een maximale weefselconcentratie van meer dan 40 µg/ml werd waargenomen met de tabletten met gereguleerde afgifte, hetgeen de uitgebreide opname van claritromycine in longweefsel aantoont. Deze concentratie is ruim boven de minimum remmende concentratie (MIC-waarde) van alle algemeen thuis opgelopen luchtwegpathogenen.

In de alveolaire macrofagen (AM) wordt claritromycine uitgebreid geaccumuleerd, met AM-spiegels die ongeveer 100 tot 600 keer hoger zijn dan die in plasma en, bij de meeste deelnemers, 4 tot 18 keer hoger zijn dan die in de epitheliale weefselvloeistof. Terwijl bij een aantal deelnemers de concentratie van 14(R)-hydroxy-claritromycine in de alveolaire macrofagen niet kwantificeerbaar en nogal variabel was, waren de concentraties in alveolaire macrofagen in het algemeen vergelijkbaar voor de tabletten met gereguleerde afgifte en de conventionele tabletten. De concentraties in de alveolaire macrofagen waren hoger dan die in plasma, maar accumulatie was minder voor de metabooliet dan voor de moederverbinding claritromycine.

### **Resistentiemechanisme**

Verworven macrolideresistentie bij *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* en *S. aureus* wordt hoofdzakelijk tot stand gebracht door de aanwezigheid van één van twee mechanismen (te weten *erm* en *mef* of *msr*). Door methylering van het ribosoom door een enzym (*erm*) wordt ribosomale binding van het antibioticum voorkomen. Een andere mogelijkheid is dat een efflux-mechanisme (*mef* of *msr*) voorkomt dat het antibioticum zijn ribosomale doel bereikt door het antibioticum uit de cel te pompen. Bij *Moraxella* en *Haemophilus spp.* zijn geen verworven resistentiemechanismen geïdentificeerd. Macrolide-resistentiemechanismen zijn even effectief tegen macroliden met 14-atomige ringen als met 15-atomige ringen, waaronder erytromycine, claritromycine, roxitromycine en azitromycine. Resistentiemechanismen voor penicilline- en macrolide-antibiotica zijn niet gerelateerd.

Aandacht moet worden besteed aan de *erm*-gemedieerde kruisresistentie tussen macroliden als claritromycine en lincosamides als lincomycine en clindamycine.

Claritromycine antagoneert de bacteriële effecten van beta-lactamantibiotica. Ook de werking van lincomycine en clindamycine worden geantagoneerd, ten minste *in vitro*.

### **Breekpunten**

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

| <b>Breekpunten (MIC, µg/ml)</b> |                     |                         |
|---------------------------------|---------------------|-------------------------|
| <b>Micro-organisme</b>          | <b>Gevoelig (≤)</b> | <b>Resistent (&gt;)</b> |
| <i>Streptococcus spp.</i>       | 0,25 µg/ml          | 0,5 µg/ml               |
| <i>Stafylococcus spp.</i>       | 1 µg/ml             | 2 µg/ml                 |
| <i>Haemophilus spp.*</i>        | 1 µg/ml             | 32 µg/ml                |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>    | 0,25 µg/ml          | 0,5 µg/ml               |

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).

De prevalentie van verworven resistentie kunnen geografisch en met de tijd voor bepaalde soorten variëren en lokale informatie met betrekking tot resistentie is gewenst, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig, moet specialistisch advies worden ingewonnen als de lokale resistentie-prevalentie zodanig is dat het gebruik van een middel bij tenminste enkele soorten infecties twijfelachtig is.

Claritromycine heeft een uitgesproken werking tegen een breed spectrum van aerobe, anaerobe, grampositieve, gramnegatieve en zuurresistente bacteriën.

14(R)-hydroxy-claritromycine is sterker werkzaam tegen *Haemophilus influenzae* dan claritromycine. *In vitro*-onderzoeken laten een additieve werking van 14(R)-hydroxy-claritromycine en de moederverbinding tegen *H. influenzae* zien.

| <b>Categorie 1: gevoelige organismen</b> |                     |                |
|--|---------------------|----------------|
| <b>Grampositief</b>                      | <b>Gramnegatief</b> | <b>Overige</b> |

## Samenvatting van de Productkenmerken

|  |   |  |
|--|---|--|
| <i>Listeria monocytogenes</i><br><i>Clostridium perfringens</i><br><i>Peptococcus niger</i><br><i>Propionibacterium acnes</i><br><i>Streptococcus groep F</i>  | <i>Bordetella pertussis</i><br><i>Haemophilus influenzae</i> §<br><i>Legionella pneumophila</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i><br><i>Pasteurella multocida</i> | <i>Borrelia burgdorferi</i><br><i>Chlamydia pneumoniae</i><br>(TWAR)<br><i>Chlamydia trachomatis</i><br><i>Mycobacterium avium</i><br><i>Mycobacterium chelonae</i><br><i>Mycobacterium fortuitum</i><br><i>Mycobacterium</i><br><i>intracellulare</i><br><i>Mycobacterium kansasii</i><br><i>Mycobacterium leprae</i><br><i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| <b>Categorie 2: organismen waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn #</b>   |   |  |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (resistent of gevoelig * voor methicilline) +<br><i>Staphylococcus coagulase</i> negative +<br><i>Streptococcus pneumoniae</i> *+<br><i>Streptococcus pyogenes</i> *<br><i>Streptococcus groep B, C, G</i><br><i>Streptococcus spp.</i> |   |  |
| <b>Categorie 3: intrinsiek resistente organismen</b>   |   |  |
| Enterobacteriaceae<br>Niet-lactose fermenterende Gramnegatieve staafjes  |   |  |
| * Soorten waartegen werkzaamheid is aangetoond in klinisch onderzoek (indien gevoelig)   |   |  |
| § Om het wildtype <i>H. influenzae</i> als matig gevoelig in te delen werden breekpunten van macroliden en gerelateerde antibiotica vastgesteld.   |   |  |
| + Indiceert soorten waarvoor een hoog resistentiepercentage (meer dan 50%) is aangetoond in één of meer gebied(en)/land(en)/regio('s) in de EU   |   |  |
| # ≥ 10% resistentie in tenminste één land van de Europese Unie   |   |  |

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De kinetiek van oraal toegediende claritromycine tabletten met gereguleerde afgifte is bestudeerd bij volwassenen en vergeleken met de claritromycine 250 mg en 500 mg conventionele tabletten. De mate van absorptie bleek equivalent te zijn wanneer gelijke totale dagelijkse doses werden toegediend. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 50%.

Er werd weinig tot geen onvoorspelde accumulatie gevonden en het metabolisme veranderde bij geen enkele soort bij meervoudige doseringen. Vanwege de gebleken equivalente absorptie zijn de volgende *in vitro* en *in vivo* data van toepassing op de formulering met gereguleerde afgifte.

*In vitro*: Uit *in vitro*-onderzoeken is gebleken dat de eiwitbinding van claritromycine in humaan plasma gemiddeld 70% bedroeg bij concentraties van 0,45 - 4,5 µg/ml. Een afname in de binding tot 41% bij 45,0 µg/ml suggereerde dat de bindingscapaciteit verzadigd zou kunnen worden, maar dit kwam alleen voor bij concentraties ver boven therapeutische spiegels.

*In vivo*: In alle weefsels behalve het centraal zenuwstelsel waren de concentraties van claritromycine verscheidene malen hoger dan in de circulatie. De hoogste concentraties

werden gevonden in de lever en het longweefsel, waar de weefsel-plasma ratio 10 tot 20 bereikte.

De farmacokinetiek van claritromycine is niet-lineair. Bij niet-nuchtere patiënten die dagelijks 500 mg claritromycine met gereguleerde afgifte kregen, waren de maximale plasmaconcentraties in steady state van claritromycine en zijn actieve metaboliet, 14-hydroxy-claritromycine respectievelijk 1,3 en 0,48 µg/ml. Indien de dosis werd verhoogd tot 1.000 mg per dag dan bedroegen deze steady state waarden respectievelijk 2,4 en 0,67 µg/ml.

Metabolisme vindt plaats in de lever, waarbij het P450 cytochroom systeem betrokken is. Er is melding gemaakt van drie metabolieten: N-desmethylclaritromycine, descladinosyl-claritromycine en 14-hydroxy-claritromycine.

De eliminatiehalfwaardetijden van claritromycine en de metaboliet waren respectievelijk 5,3 en 7,7 uur. De ogenschijnlijke halfwaardetijden van zowel claritromycine als de gehydroxyeerde metaboliet waren over het algemeen langer bij hogere doses.

Ongeveer 40% van de claritromycine dosis wordt via de urine uitgescheiden en ongeveer 30% via de feces.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeken met herhaalde doses bleek de toxiciteit van claritromycine gerelateerd te zijn aan de dosis en de duur van de behandeling. Het primaire doelorgaan was de lever bij alle species en na 14 dagen werden hepatische laesies waargenomen bij honden en apen. De systemische blootstellingsniveaus bij deze toxiciteit zijn niet bekend, maar de toxische mg/kg doses waren hoger dan de aanbevolen dosis voor de behandeling van patiënten.

Claritromycine is niet mutageen gebleken in een reeks *in vitro* en *in vivo* tests.

Fertiliteits- en reproductieonderzoeken bij ratten hebben geen ongewenste effecten laten zien. Teratogeniciteitonderzoeken bij ratten (Wistar (p.o.) en Sprague-Dawley (p.o. en i.v.)), Nieuw-Zeelandse witte konijnen en cynomolgus apen lieten geen enkel teratogeen effect zien voor claritromycine. Echter, in een later, vergelijkbaar onderzoek bij Sprague-Dawley ratten werd een lage (6%) incidentie gezien van cardiovasculaire afwijkingen, die het gevolg bleken te zijn van een spontane expressie van genetische veranderingen. Uit twee onderzoeken bij muizen bleek een variabele incidentie (3-30%) voor gespleten verhemelte en bij apen werd embryoverlies gezien, maar alleen bij doseringen die duidelijk toxisch waren voor de moeders.

Er zijn geen andere toxicologische bevindingen gerapporteerd die relevant worden geacht voor het doseringsniveau dat wordt aanbevolen voor de behandeling van patiënten.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Tabletkern

Watervrij citroenzuur (E330)

Natriumalginaat (E401)

Natriumcalciumalginaat

Lactose monohydraat

Povidon K30

Talk (E553b)  
Stearinezuur  
Magnesiumstearaat

#### Omhulling

Hypromellose  
Macrogol (400)  
Macrogol (8000)  
Titaniumdioxide (E171)  
Sorbinezuur (E200)  
Chinolinegeel aluminiumlak (E104)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Geen bijzonderheden.

### **6.3 Houdbaarheid**

De houdbaarheid bedraagt 18 maanden in HDPE of glazen fles en 3 jaar in PVC/PVdC blisterverpakking.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

Bewaar de fles/blisterverpakking in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

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

Blisterverpakking of fles à 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16 of 20 tabletten.

Er is ook een verpakkingsgrootte van 100 tabletten verpakking beschikbaar in flessen.

De blisterverpakkingen bestaan uit PVC/PVdC en zijn met behulp van hitte geseald met 20 micron hard getemperd aluminiumfolie en vervolgens verpakt in een kartonnen doosje met bijsluiter. De flessen van HDPE of glas zijn verpakt in een kartonnen doos met bijsluiter.

Verpakkingsgrootten van 2, 10, 12, 14, 16 of 20 tabletten zijn eveneens beschikbaar in een dubbele blisterverpakking welke is bedoeld voor personen die twee 500 mg tabletten per dag dienen in te nemen als één dagelijkse dosis.

Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzonderheden.

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

Mylan Healthcare B.V.  
Krijgsman 20  
1186 DM Amstelveen

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

Klacid SR tabletten zijn in het register ingeschreven onder RVG 21555.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 september 1997.

Datum van laatste hernieuwing: 10 december 2006.

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5: 7 maart 2019