

**CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clarithromycine Teva 250 mg, filmomhulde tabletten

Clarithromycine Teva 500 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Clarithromycine Teva 250 en Clarithromycine Teva 500 bevat respectievelijk 250 mg en 500 mg clarithromycine per filmomhulde tablet.

Hulpstoffen met bekend effect:

Clarithromycine Teva 250

Elke filmomhulde tablet bevat 0,297 mg tartrazine (E102) en 0,003 mg allurarood (E129).

Clarithromycine Teva 500

Elke filmomhulde tablet bevat 0,135 mg tartrazine (E102) en 0,009 mg allurarood (E129).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Clarithromycine Teva 250 filmomhulde tabletten zijn gele, ovale filmomhulde tabletten die aan de ene kant gemarkeerd zijn met "93" en aan de andere kant gemarkeerd zijn met "7157".

Clarithromycine Teva 500 filmomhulde tabletten zijn lichtgele, ovale filmomhulde tabletten die aan de ene kant gemarkeerd zijn met "93" en aan de andere kant gemarkeerd zijn met "7158".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Clarithromycine is bestemd voor de behandeling van infecties veroorzaakt door voor clarithromycine gevoelige pathogenen, zoals:

- hogere luchtweginfecties: met name faryngitis en sinusitis;
- lagere luchtweginfecties: met name bronchitis. Clarithromycine kan ook worden toegepast bij matige of minder ernstige pneumonie verkregen buiten het ziekenhuis;
- infecties van de huid en weke delen: met name folliculitis, cellulitis en erysipelas.

CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021

Bladzijde : 2

Clarithromycine kan ook worden gebruikt voor de eradicatie van *H. pylori* in combinatie met omeprazol als maagzuursecretieremmend middel ter vermindering van recidief van *H. pylori* gerelateerd ulcus duodeni.

Men dient rekening te houden met de officiële plaatselijke richtlijnen, bijvoorbeeld nationale aanbevelingen betreffende het juiste gebruik en voorschrijven van anti-microbiële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Luchtweginfecties / infecties van huid en weke delen

A. Kinderen vanaf 12 jaar en volwassenen

De aanbevolen dosis is 250 mg tweemaal per dag ('s ochtend en 's avonds voor of na de maaltijd). Bij ernstige infecties kan de dosis worden verhoogd tot 500 mg tweemaal per dag ('s ochtend en 's avonds voor of na de maaltijd).

De gebruikelijke duur van de therapie bedraagt 6 tot 14 dagen.

Pediatrische patiënten

Klinische studies zijn uitgevoerd met een claritromycine pediatrische suspensie bij kinderen van 6 maanden tot 12 jaar. Daarom dienen kinderen onder de 12 jaar een claritromycine pediatrische suspensie (granulaat voor orale suspensie) te gebruiken. Er zijn onvoldoende gegevens om een dosering aan te raden voor het gebruik van de claritromycine IV formulering bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) dient de claritromycine dosis te worden gehalveerd, d.w.z. 250 mg per dag of in het geval van ernstige infecties 250 mg tweemaal daags ('s ochtend en 's avonds voor of na de maaltijd). De behandeling mag bij deze patiënten niet langer dan 14 dagen duren.

Eradicatie van *H. pylori* in combinatie met omeprazol bij de behandeling van ulcus duodeni

Volwassenen

Tripletherapie

500 mg claritromycine twee maal per dag ('s ochtend en 's avonds voor of na de maaltijd), in combinatie met 1000 mg amoxicilline tweemaal per dag en 20 mg omeprazol éénmaal daags, gedurende 7-10 dagen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor macroliden of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

**CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021

Bladzijde : 3

Gelijktijdig gebruik van claritromycine en één van de volgende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd: astemizol, cisapride, pimozide, terfenadine, omdat dit kan leiden tot QT-verlenging en hartritmestoornissen, waaronder ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie, en “torsade de pointes” (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met tricagrelor en ranolazine is gecontra-indiceerd.

Gelijktijdige toediening van claritromycine en ergotamine of dihydroergotamine is gecontra-indiceerd, omdat dit kan resulteren in ergototoxiciteit.

Claritromycine mag niet worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van QTverlenging (aangeboren of aangetoonde verworven QT verlenging) of ventriculaire hartritmestoornissen, waaronder torsades de pointes (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Claritromycine dient niet gelijktijdig gebruikt te worden met HMG-CoA-reductaseremmers (statines), die uitgebreid gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (lovastatine of simvastatine), vanwege het verhoogde risico op myopathie, inclusief rhabdomyolyse. Behandeling met deze geneesmiddelen dient te worden gestaakt tijdens de behandeling met claritromycine (zie rubriek 4.5).

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

Het gebruik van Claritromycine Teva is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen in combinatie met nierfunctiestoornissen.

Zoals met andere sterke CYP3A4-remmers dient claritromycine niet te worden gebruikt bij patiënten die colchicine innemen.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij gebruik van claritromycine en/of andere antimicrobiële middelen met omeprazol bij de behandeling van ulcus duodeni die wordt geassocieerd met *H. pylori* dient men ook rekening te houden met de contra-indicaties, bijwerkingen en interacties voor omeprazol en/of andere antimicrobiële middelen.

Bij combinatietherapie van claritromycine met omeprazol dient men rekening te houden met eventuele verhoogde kans op bijwerkingen doordat claritromycine aanzienlijke toeneming van de biologische beschikbaarheid van omeprazol veroorzaakt.

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

CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021
Bladzijde : 4

Clarithromycine mag alleen aan zwangere vrouwen worden voorgeschreven na een zorgvuldige afweging van de risico's tegen de baten, vooral tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

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

Clarithromycine wordt hoofdzakelijk door de lever uitgescheiden. 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 clarithromycine aan patiënten met een matig tot ernstige nierfunctiestoornis.

Gevallen van fataal leverfalen zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten hadden waarschijnlijk bestaande leverziekte of gebruikten mogelijk andere hepatotoxische geneesmiddelen. Patiënten moeten worden geadviseerd om de behandeling te stoppen en hun arts te raadplegen als ze tekenen en symptomen van een leveraandoening ontwikkelen, zoals anorexia, geelzucht, donkere urine, pruritus of een drukgevoelige buik.

Pseudomembraneuze colitis is gerapporteerd bij bijna alle antibacteriële middelen, inclusief macroliden, en kan in ernst variëren van mild tot levensbedreigend.

Diarree geassocieerd met *Clostridium difficile* (CDAD) is gemeld bij het gebruik van bijna alle antibiotica, inclusief clarithromycine, en kan in ernst variëren van milde diarree tot fatale colitis. Behandeling met antibiotica verandert 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 meer dan twee maanden na toediening van antibiotica nog meldingen zijn gedaan van CDAD. Daarom moet het staken van de clarithromycinetherapie worden overwogen, ongeacht de indicatie. Microbiële testen moeten worden uitgevoerd en een adequate behandeling moet worden gestart. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen moeten worden vermeden.

Verergering van de symptomen van myasthenia gravis zijn gemeld bij patiënten die clarithromycine kregen.

Er zijn postmarketing meldingen geweest van colchicinetoxiciteit bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine 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 clarithromycine en colchicine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van clarithromycine en triazolobenzodiazepines, zoals triazolam en midazolam (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van clarithromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, met name aminoglycosiden. De vestibulaire en auditieve functies moet worden gecontroleerd tijdens en na de behandeling.

CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021
Bladzijde : 5

Cardiovasculaire aandoeningen

Verlengde cardiale repolarisatie en verlenging van het QT-interval, met daaruit voortvloeiend een risico op de ontwikkeling van hartaritmieën en torsades de pointes, werden waargenomen bij behandelingen met macroliden waaronder claritromycine (zie rubriek 4.8). Aangezien de volgende situaties kunnen leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (inclusief torsades de pointes), moet claritromycine daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij:

- Patiënten met coronair vaatlijden, ernstig hartfalen, geleidingsstoornissen of klinische relevante bradycardie
- Patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen met een QT-verlengend effect innemen (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdig gebruik van claritromycine met astemizol, cisapride, pimozide en terfenadine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- Claritromycine is gecontra-indiceerd bij patiënten met aangeboren of aangetoonde 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.

Longontsteking

Door de opkomende resistentie van *Streptococcus pneumoniae* voor macroliden, is het belangrijk dat gevoeligheidstesten worden uitgevoerd bij het voorschrijven van claritromycine bij buiten het ziekenhuis verworven longontsteking. Bij in het ziekenhuis verworven pneumonie dient claritromycine worden gebruikt in combinatie met andere geschikte antibiotica.

Licht tot matig ernstige infecties van de huid en zachte weefsels

Deze infecties worden meestal veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes*. Beide soorten zijn vaak resistent voor macroliden. Daarom is het belangrijk dat gevoeligheidstesten worden uitgevoerd. In gevallen waar bèta-lactam antibiotica niet gebruikt kunnen worden (bijv. allergie voor bèta-lactam antibiotica) zijn andere antibiotica, zoals clindamycine, het geneesmiddel van eerste keuze. Momenteel wordt alleen verondersteld dat macroliden een rol spelen bij sommige infecties van de huid en zachte weefsels zoals infecties veroorzaakt door *Corynebacterium minutissimum* (erythrasma), acne vulgaris, en bij erysipelas in situaties waar een behandeling met penicilline niet mogelijk is.

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, moet de claritromycine therapie onmiddellijk worden gestaakt en een geschikte behandeling dient onmiddellijk te worden gestart.

CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021
Bladzijde : 6

Claritromycine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt wanneer het geïndiceerd is bij patiënten die behandeld worden met een induceerder van het cytochroom CYP3A4 enzym (zie rubriek 4.5).

HMG-CoA-reductaseremmers

Gelijktijdig gebruik van claritromycine met lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Zoals bij andere macroliden, is voor claritromycine gemeld dat het de concentraties van HMG-CoA-reductaseremmers verhoogt (zie rubriek 4.5). Zeldzame meldingen van rhabdomyolyse zijn gemeld bij patiënten die deze geneesmiddelen tegelijkertijd gebruiken. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van myopathie. Zeldzame meldingen van rhabdomyolyse zijn ook gemeld bij patiënten die atorvastatine of rosuvastatine gelijktijdig gebruikten met claritromycine.

Bij gelijktijdig gebruik met claritromycine, dient atorvastatine of rosuvastatine te worden toegediend in de laagst mogelijke dosis. Aanpassing van de dosis statine of het gebruik van een statine dat niet afhankelijk is van het CYP3A metabolisme (bijv. fluvastatine of pravastatine) moet worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Orale antidiabetica/insuline

Het gelijktijdig gebruik van claritromycine en orale antidiabetica en/of insuline kan leiden tot aanzienlijke hypoglykemie. Bij gelijktijdig gebruik met bepaalde bloedglucoseverlagende middelen, zoals nateglinide, pioglitazon, repaglinide en rosiglitazon, zou hypoglykemie kunnen optreden, omdat claritromycine waarschijnlijk betrokken is bij de remming van het CYP3A enzym. Zorgvuldige controle van de glucosespiegel is aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Orale anticoagulantia

Er bestaat een risico op ernstige bloedingen en aanzienlijke verhogingen in International Normalized Ratio (INR) en de protrombintijd wanneer claritromycine tegelijkertijd wordt toegediend met warfarine (zie rubriek 4.5). INR en protrombintijd moet regelmatig gecontroleerd worden bij gelijktijdig gebruik van claritromycine en orale anticoagulantia.

Voorzichtigheid is geboden wanneer claritromycine gelijktijdig wordt toegediend met direct werkende orale anticoagulantia zoals dabigatran, rivaroxaban en apixaban, met name bij patiënten met een hoog risico op bloedingen (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van antimicrobiële therapie, zoals claritromycine, om een *H. pylori* infectie te behandelen kan het ontstaan van geneesmiddelresistente organismen bevorderen.

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

CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021

Bladzijde : 7

Hulpstoffen

Natrium

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

Tartrazine (E102) en allurarood AC (E129)

Dit geneesmiddel bevat de azokleurstoffen tartrazine en allurarood. Deze stoffen kunnen allergische reacties veroorzaken.

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:

Cisapride, pimozide, astemizol en terfenadine

Verhoogde cisapride niveaus zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig claritromycine en cisapride gebruikten. Dit kan resulteren in QT-verlenging en hartritmestoornissen, zoals ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie en torsades de pointes. Soortgelijke effecten zijn waargenomen bij patiënten die gelijktijdig claritromycine en pimozide gebruikten (zie rubriek 4.3).

Macroliden kunnen het metabolisme van terfenadine veranderen. Dit kan resulteren in verhoogde spiegels van terfenadine die soms met hartritmestoornissen, zoals QT-verlenging, ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie en torsades de pointes in verband werden gebracht (zie rubriek 4.3). In een onderzoek bij 14 gezonde vrijwilligers resulteerde de gelijktijdige toediening van claritromycine en terfenadine in een twee- tot drievoudige toename van de serumspiegel van de zure metaboliet van terfenadine en in verlenging van het QT-interval die niet leidde tot een klinisch aantoonbaar effect. Soortgelijke effecten zijn waargenomen bij gelijktijdige toediening van astemizol en andere macroliden.

Ergotamine/dihydro-ergotamine

Postmarketingmeldingen laten zien dat gelijktijdig gebruik van claritromycine en ergotamine of dihydro-ergotamine in verband is gebracht met acute ergototoxiciteit, gekenmerkt door vasospasmen en ischemie van de ledematen en andere weefsels waaronder het centrale zenuwstelsel. Gelijktijdig gebruik van claritromycine en deze geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

HMG-CoA-reductaseremmers (statines)

Gelijktijdig gebruik van claritromycine met 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 rbdomyolyse. Rbdomyolyse is gemeld bij patiënten die claritromycine en statines gebruiken. Als behandeling met claritromycine niet te vermijden is, dient de behandeling met lovastatine of simvastatine gedurende de behandelingskuur te worden opgeschort.

CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021

Bladzijde : 8

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 CYP3A4-metabolisme (bijv. fluvastatine) kan worden overwogen (zie rubriek 4.5). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van myopathie.

Lomitapide

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

Effect van andere geneesmiddelen op claritromycine

Geneesmiddelen die CYP3A4 stimuleren (bijv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital en sint-janskruid) kunnen het metabolisme van claritromycine bevorderen. Dit kan resulteren in subtherapeutische claritromycineconcentraties wat leidt tot een verminderde effectiviteit. Daarnaast kan het noodzakelijk zijn de plasmaspiegels van de CYP3A4-induceerder te controleren, aangezien deze laatste verhoogd kan zijn door de remming van CYP3A4 door claritromycine (zie ook de betreffende productinformatie van de toegevoegde CYP3A4-induceerder). Gelijktijdige toediening van rifabutine en claritromycine resulteerde in een toename van rifabutine en een afname van de claritromycineserumspiegels, gevolgd door een verhoogd 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 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-OH-claritromycine, een metaboliet die ook is microbiologisch actief, worden verhoogd. Aangezien de microbiologische activiteit van claritromycine en 14-OH-claritromycine verschillend zijn voor verschillende bacteriën, kan het beoogde therapeutische 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.

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

CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021

Bladzijde : 9

(C_{min}) van claritromycine en het oppervlak onder de curve (AUC) van respectievelijk 33% en 18%. Steady-state concentraties van de actieve metaboliet 14-OH-claritromycine werden niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening met fluconazol. Er is geen dosisaanpassing van claritromycine nodig.

Ritonavir

Een farmacokinetische studie toonde aan dat de gelijktijdige toediening van ritonavir 200 mg elke acht uur en claritromycine 500 mg elke 12 uur resulteerde in een duidelijke remming van het metabolisme van claritromycine. De claritromycine C_{max} steeg met 31%, de C_{min} steeg met 182% en de AUC was verhoogd met 77% bij gelijktijdige toediening van ritonavir. Een in wezen volledige remming van de vorming van 14-OH-claritromycine werd opgemerkt. Vanwege het grote therapeutische bereik van claritromycine is er geen verlaging van de dosering nodig bij patiënten met een normale nierfunctie. Echter, bij patiënten met een verminderde nierfunctie, moet de volgende aanpassing van de dosering worden overwogen: Voor patiënten met een CLCR van 30 tot 60 ml/min moet de dosis claritromycine worden vermindert met 50%. Voor patiënten met CLCR <30 ml/min moet de dosis claritromycine worden verlaagd met 75%. Doses van claritromycine hoger dan 1 g/dag dienen niet gelijktijdig met ritonavir te worden toegediend.

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).

Het effect van claritromycine op andere geneesmiddelen

CYP3A-gerelateerde interacties

Gelijktijdige toediening van claritromycine, een bekende 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.

Claritromycine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die behandeld worden met andere geneesmiddelen die bekend staan als CYP3A-enzymsubstraten, vooral wanneer het CYP3A-substraat een smalle therapeutische breedte heeft (zoals carbamazepine) en/of wanneer het substraat in hoge mate gemetaboliseerd wordt 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.

Van de volgende geneesmiddelen of geneesmiddelklassen is bekend of wordt vermoed dat ze door hetzelfde CYP3A iso-enzym worden gemetaboliseerd: alprazolam, astemizol, carbamazepine, cilostazol, cisapride, ciclosporine, disopyramide, ergot-alkaloïden, lovastatine, methylprednisolon, midazolam, omeprazol, orale anticoagulantia (bijvoorbeeld warfarine, rivaroxaban, apixaban), atypische antipsychotica (bijvoorbeeld quetiapine), pimozone, kinidine, rifabutine, sildenafil, simvastatine, tacrolimus, terfenadine, triazolam en vinblastine, maar deze lijst is niet volledig. Geneesmiddelen die via

CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021
Bladzijde : 10

soortgelijke mechanismen een interactie aangaan met andere iso-enzymen van het cytochroom P450 systeem zijn fenytoïne, theophylline en valproaat.

Anti-aritmica

Er zijn postmarketing meldingen geweest van Torsade de Pointes bij gelijktijdig gebruik van claritromycine en kinidine of disopyramide. Elektrodiagrammen moeten gecontroleerd worden op verlenging van het QTc-interval tijdens gelijktijdig gebruik van claritromycine en deze geneesmiddelen. De serumspiegels van kinidine en disopyramide dienen regelmatig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met claritromycine.

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

Claritromycine (500 mg elke 8 uur) werd toegediend in combinatie met omeprazol (40 mg per dag) aan gezonde volwassen proefpersonen. De steady-state plasmaconcentraties van omeprazol werden verhoogd (C_{max}, AUC₀₋₂₄, en t_{1/2}, verhoogd met respectievelijk 30%, 89% en 34%) door de gelijktijdige toediening van claritromycine. De gemiddelde 24-uurs pH-waarde in de maag was 5,2 na een toediening van alleen omeprazol en 5,7 na gelijktijdige toediening van omeprazol en 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. Doseringverlaging van sildenafil, tadalafil en vardenafil dient overwogen te worden bij gelijktijdig gebruik met claritromycine.

Theofylline, carbamazepine

Resultaten van klinische studies wijzen er op dat er een bescheiden, maar statistisch significante ($p \leq 0,05$) toename was van circulerende theofylline- of carbamazepinespiegels wanneer één van deze geneesmiddelen gelijktijdig werd toegediend met claritromycine. Verlaging van de dosis 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

CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021

Bladzijde : 11

genormaliseerde ratio (INR) of protrombinetijden als patiënten gelijktijdig claritromycine en orale anticoagulantia krijgen.

Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's)

Het DOAC dabigatran is een substraat 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).

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. 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 niet waarschijnlijk.

Er zijn postmarketing 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.

Andere interacties

Aminoglycosiden

CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021

Bladzijde : 12

Voorzichtigheid wordt geadviseerd met betrekking tot gelijktijdige toediening van claritromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, in het bijzonder 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 (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Digoxine

Digoxine is vermoedelijk 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 postmarketing-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

Gelijktijdige orale toediening van claritromycine tabletten en zidovudine aan HIV-geïnfekteerde volwassen patiënten kan leiden tot verminderde steady-state zidovudine concentraties. Omdat claritromycine lijkt te interfereren met de absorptie van gelijktijdig oraal toegediende zidovudine, kan deze interactie grotendeels worden voorkomen door de doses van claritromycine en zidovudine te verspreiden en een 4-uur interval aan te houden tussen elke medicatie. Deze interactie lijkt niet op te treden bij pediatrische HIV-geïnfekteerde patiënten die gelijktijdig een claritromycine suspensie met zidovudine of dideoxyinosine gebruiken. Deze interactie is onwaarschijnlijk wanneer claritromycine wordt toegediend via intraveneuze infusie.

Fenytoïne en valproaat

Er zijn spontane of gepubliceerde meldingen van interacties met CYP3A-remmers, waaronder claritromycine met geneesmiddelen waarvan men aannam dat deze niet gemetaboliseerd worden door CYP3A (bijv. 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 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

CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021

Bladzijde : 13

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. Claritromycine doses groter dan 1000 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 AUC en 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 alleen saquinavir 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van claritromycine bij gebruik tijdens zwangerschap is niet vastgesteld. Gebaseerd op variabele resultaten verkregen via onderzoeken met dieren en ervaring met mensen kan de mogelijkheid van nadelige effecten op de embryo-foetale ontwikkeling niet worden uitgesloten. Sommige observationele onderzoeken die de blootstelling aan claritromycine tijdens het eerste en

CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021

Bladzijde : 14

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 de zwangerschap niet geadviseerd zonder de voordelen zorgvuldig af te wegen tegen de risico's.

Borstvoeding

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

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit product op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. De mogelijkheid dat bijwerkingen, zoals duizeligheid, vertigo, verwardheid en desoriëntatie kunnen optreden tijdens de behandeling en dienen te worden overwogen voordat patiënten gaan autorijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequente en vaak voorkomende bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling met claritromycine voor zowel volwassen en kinderen zijn buikpijn, diarree, misselijkheid, braken en smaakverandering. Deze bijwerkingen zijn meestal mild in intensiteit en zijn consistent met het bekende veiligheidsprofiel van macrolide antibiotica. (zie punt b van rubriek 4.8)

Er was geen significant verschil in de incidentie van deze gastro-intestinale bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek tussen de patiëntenpopulatie met of zonder al bestaande mycobacteriële infecties.

b. Gerangschikt overzicht van bijwerkingen

De onderstaande tabel toont de bijwerkingen die zijn gemeld tijdens klinische studies en uit postmarketing ervaring met claritromycine tabletten met onmiddellijke afgifte, granulaat voor orale suspensie, poeder voor oplossing voor injectie, tabletten met verlengde afgifte en tabletten met gereguleerde afgifte. De reacties die op zijn minst mogelijk verband houden met claritromycine zijn weergegeven per orgaanklasse en frequentie met behulp van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$) en niet bekend (bijwerkingen uit postmarketing ervaring, kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst, indien de ernst kon worden beoordeeld.

Systeem/ orgaanklasse	zeer vaak	vaak	soms	niet bekend
----------------------------------	-----------	------	------	-------------

CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
 filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
 1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021
Bladzijde : 15

Infecties en parasitaire aandoeningen			Cellulitis ¹ , candidiasis, gastro-enteritis ² , infectie ³ , vaginale infectie	Pseudomembraneuze colitis, erysipelas, erythrasma
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Leukopenie, neutropenie ⁴ , trombocytemie ³ , eosinofilie ⁴	Agranulocytose, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen⁵			Anafylactoïde reactie ¹ , overgevoeligheid	Anafylactische reactie, angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Anorexie, afgenomen eetlust	Hypoglykemie
Psychische stoornissen		Slapeloosheid	Angst, nervositeit ³	Psychiatrische stoornis, verwardheid, depersonalisatie, depressie, desoriëntatie, hallucinaties, abnormale dromen, manie
Zenuwstelsel-aandoeningen		Dysgeusie, hoofdpijn	Verlies van bewustzijn ¹ , dyskinesie ¹ , duizeligheid, slaperigheid ⁶ , tremor	Convulsie, ageusie, parosmie, anosmie, paresthesie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo, gehoorstoornissen, tinnitus	Doofheid
Hartaandoeningen			Hartstilstand ¹ , atriale fibrillatie ¹ , verlengd QT interval (elektrocardiogram) ⁷ , extrasystolen ¹ , palpaties	Torsade de pointes ⁷ , ventriculaire tachycardie ⁷ , Ventriculaire fibrillatie
Bloedvat-aandoeningen		Vasodilatatie ¹		hemorragie ⁹
Ademhalings-			Astma ¹ , epistaxis ² ,	

CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
 filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021
Bladzijde : 16

stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			longembolie ¹	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Diarree ⁹ , braken, dyspepsie, misselijkheid, buikpijn	Oesofagitis ¹ , gastro-oesofageale reflux ² , gastritis, proctalgie ² , stomatitis, glossitis, opgezette buik ⁴ , obstipatie, droge mond, oprispingen, winderigheid	Acute pancreatitis, verkleuring van de tong, verkleuring van de tanden
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctie test	Cholestase ⁴ , hepatitis ⁴ , verhoogd alanine aminotransferase, verhoogd aspartaat aminotransferase, verhoogd gammaglutamyltransferase ⁴	Leverfalen ¹⁰ , hepatocellulaire geelzucht
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash, hyperhidrose	Bulleuze dermatitis ¹ , pruritus, urticaria, Maculopapuleuze rash ³	Stevens-Johnson syndroom ⁵ , toxische epidermale necrolyse ⁵ , geneesmiddelenuitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acne, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierspasmen ³ , musculoskeletale stijfheid ¹ , myalgie ²	Rabdomyolyse ^{2,11} , myopathie
Nier- en urineweg-aandoeningen			Verhoogd bloedcreatinine ¹ , verhoogd bloedureum ¹	Nierfalen, interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedienings-	Flebitis op de injectieplaats ¹	Pijn op de injectieplaats ¹ , ontsteking op	Malaise ⁴ , koorts ³ , asthenie, pijn op de borst ⁴ , rillingen ⁴ ,	

CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
 filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021
Bladzijde : 17

plaatsstoornissen		de injectieplaats ¹	vermoeidheid ⁴	
Onderzoeken			Abnormale albumine globuline ratio ¹ , verhoogde bloedalkalische fosfatase ⁴ , verhoogd bloedlactaatdehydragenase ⁴	Verhoogde internationale genormaliseerde ratio ⁸ , verlengde protrombinetijd ⁸ , abnormale urinekleur

- 1 bijwerkingen die alleen werden gemeld bij het poeder voor oplossing voor injectie
 2 bijwerkingen die alleen werden gemeld bij de tabletten met verlengde afgifte
 3 bijwerkingen die alleen werden gemeld bij het granulaat voor orale suspensie
 4 bijwerkingen die alleen werden gemeld bij de tabletten met onmiddellijke afgifte
 5,7,9,10 zie punt a)
 6,8,11 zie punt c)

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Aderontsteking op de plaats van injectie, pijn op de plaats van injectie, pijn op de plaats van bloedvatpunctuur 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 maag-darmstelsel met verkorte gastro-intestinale transitietijden. 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.

Speciale populatie: Bijwerkingen bij immuungecompromitteerde patiënten (zie punt e).

d. Pediatriche populatie

CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021

Bladzijde : 18

Klinische studies zijn uitgevoerd met behulp van claritromycine pediatrie suspensie bij kinderen van 6 maanden tot 12 jaar. Daarom moeten kinderen onder de 12 jaar claritromycine pediatrie suspensie gebruiken. Er zijn onvoldoende gegevens om een doseringsschema aan te raden voor het gebruik van de intraveneuze claritromycineformulering bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Frequentie, aard en ernst van de bijwerkingen bij kinderen zullen naar verwachting hetzelfde zijn als bij volwassenen.

e. Andere bijzondere populaties

Immuungecompromitteerde patiënten

Bij aids en andere immuungecompromitteerde patiënten die gedurende lange perioden werden behandeld met de hoogste doses van claritromycine voor mycobacteriële infecties, was het vaak moeilijk om bijwerkingen die mogelijk verband hadden met claritromycine toediening te onderscheiden van de onderliggende tekenen van Human Immunodeficiency Virus (HIV) ziekte of bijkomende ziekten.

De meest frequent gemelde bijwerkingen bij volwassen patiënten behandeld met een totale dagelijkse dosis van 1000 mg en 2000 mg claritromycine waren: misselijkheid, braken, smaakverandering, buikpijn, diarree, huiduitslag, winderigheid, hoofdpijn, obstipatie, gehoorstoornis, en verhoging van serum glutaminezuur oxaalazijnzuur transaminase (SGOT) en serum glutaminezuur pyruvaat transaminase (SGPT). Additionele laag-frequentie bijwerkingen waren: dyspneu, slapeloosheid en een droge mond. De incidenties waren vergelijkbaar bij patiënten behandeld met 1000 mg en 2000 mg, maar kwamen over het algemeen ongeveer 3 tot 4 keer zo vaak voor bij patiënten die totale dagelijkse doses van 4000 mg clarithromycine toegediend kregen.

Bij deze immuungecompromitteerde patiënten, zijn de evaluaties van de laboratoriumwaarden gedaan door de waarden buiten het ernstig abnormaal niveau te analyseren (d.w.z. de extreem hoge of lage grenswaarde) voor de opgegeven test. Op basis van deze criteria, had ongeveer 2% tot 3% van de patiënten die 1000 mg of 2000 mg claritromycine kregen toegediend dagelijkse ernstig afwijkende verhoogde niveaus van SGOT en SGPT, en een abnormaal laag aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes. Een lager percentage van de patiënten in deze twee doseringsgroepen had ook verhoogde bloedureumwaarden. Een iets hogere incidentie van abnormale waarden voor alle parameters, behalve witte bloedcellen, werd gevonden bij patiënten die 4000 mg per dag kregen toegediend.

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

CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021
Bladzijde : 19

Inname van grote hoeveelheden claritromycine kan gastroïntestinale klachten tot gevolg hebben. Een patiënt met een voorgeschiedenis van bipolaire stoornis, slikte 8 gram claritromycine en vertoonde een veranderde geestgesteldheid, paranoïde gedrag, hypokaliëmie en hypoxemie.

Bijwerkingen bij overdosering moeten worden behandeld door de snelle eliminatie van niet geabsorbeerd geneesmiddel en ondersteunende maatregelen. Zoals ook het geval is met andere macroliden hebben hemodialyse en peritoneaaldialyse waarschijnlijk weinig invloed op de serumspiegels van claritromycine.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

Claritromycine is een bacteriostatisch antibioticum uit de groep van de macroliden, dat zijn werkzaamheid uitoefent door binding aan de 50 S ribosoom subeenheden van gevoelige bacteriën en remming van de eiwitsynthese van deze pathogenen. ATC-code: J01FA09.

De *in vitro* gevoeligheid van bacteriën voor claritromycine is ongeveer gelijk aan die voor erytromycine. De *in vitro* gevoeligheid van *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium avium* en de *in vivo* gevoeligheid van *Mycobacterium leprae* is groter dan die voor erytromycine. Er zijn echter onvoldoende gegevens over de effectiviteit van claritromycine bij pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* of *Chlamydia pneumoniae*. Dit geldt ook voor Stafylokokken. *Haemophilus influenzae* en *Propionibacterium acnes* zijn even gevoelig voor claritromycine als voor erytromycine.

Claritromycine is bactericide werkzaam tegen *H. pylori*. In aanwezigheid van een zuursecretie remmend middel wordt de activiteit van claritromycine versterkt.

MRC-tabel in µg/ml

	Gevoeligheid		
	Zeer goed	Goed	Matig
Grampositief	≤ 0,12	0,25 - 1,00	≥ 1,00 - 4,00
<i>Streptococcus agalactiae</i>	+		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+		
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+		
<i>Streptococcus viridans</i>	+		
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹⁾	o		
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ¹⁾			o

**CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 maart 2021

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 20

<i>Propionibacterium acnes</i>		+	
<i>Listeria monocytogenes</i>		+	
<u>Gramnegatief</u>			
<i>Branhamella catarrhalis</i>	+		
<i>Bordetella pertussis</i>	+		
<i>Campylobacter jejuni</i>		+	
<i>Haemophilus influenzae</i>			+
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>			+
<i>Helicobacter pylori</i>	+		
<i>Legionella pneumophila</i>		+	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		+	
<u>Diversen</u>			
<i>Mycobacterium avium</i>			+
<i>Mycobacterium leprae</i>	+		
<i>Chlamydia trachomatis</i>	+		

o=MRC 50; += MRC 90

1) MRC 90>64 µg/ml

De volgende micro-organismen zijn ongevoelig voor claritromycine:

- *Enterobacteriaceae*;
- *Pseudomonas species*;
- schimmels;
- virussen.

H. pylori: humane farmacodynamische gegevens

In gecontroleerd klinisch onderzoek bleek de combinatie claritromycine 500 mg twee maal daags, amoxicilline 1000 mg twee maal daags en omeprazol 20 mg één maal daags gedurende 7 - 10 dagen te resulteren in eradicatie van *H. pylori* in ca. 90% van de patiënten. De follow-up van deze patiënten was nog te kort om een uitspraak te kunnen doen over preventie van ulcusrecidief.

Op grond van onderzoek is het echter bekend dat een hogere eradicatie van *H. pylori* een vermindering geeft van het risico op ulcusrecidief.

Combinatie van claritromycine 500 mg drie maal daags gedurende 14 dagen met omeprazol 40 mg één maal daags gedurende 4 - 6 weken bleek 4 - 6 weken na de behandeling in een gecontroleerd Europees klinisch onderzoek te resulteren in een eradicatie van *H. pylori* in ca. 73% van de patiënten. Voorts daalde het recidiefpercentage van ulcus duodeni met een factor ca. 2 bij evaluatie 6 - 12 maanden na behandeling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na enkelvoudige orale toediening van een dosis van 250 of 500 mg worden maximale plasmaspiegels

CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021

Bladzijde : 21

bereikt van respectievelijk 0,8 en 1,9 µg/ml. Maximale plasmaconcentraties worden binnen twee uur bereikt.

De plasmahalfwaardetijd van claritromycine voor een dosis van 200 of 400 mg bedraagt respectievelijk 2,3 en 3,6 uur.

Bij herhaalde toediening bedraagt de halfwaardetijd 2,9 uur na een dosering van tweemaal 200 mg per dag en 3,3 uur na een dosering van tweemaal 600 mg per dag. De maximale plasmaconcentraties die gemiddeld bereikt worden, bedragen dan 1,0 µg/ml bij een dosering van tweemaal 200 mg per dag en 2,8 µg/ml bij een dosering van tweemaal 600 mg per dag.

De "steady state" wordt na drie dagen bereikt.

De biologische beschikbaarheid van de tablet ten opzichte van parenterale toediening (i.v.) bedraagt 52 - 55 %. Voedselopname is niet van invloed op de absorptie van claritromycine.

De biologische beschikbaarheid van de gerede suspensie is vergelijkbaar of iets hoger dan die van de tablet.

Bij kinderen werd een farmacokinetisch profiel van de suspensie gevonden, dat overeen kwam met het profiel bij volwassenen. Voedselinname had geen significante invloed op de biologische beschikbaarheid of het farmacokinetisch profiel, behalve dat de absorptie iets vertraagd werd.

Steady state parameters bij kinderen, verkregen na de negende dosis in een doseringsschema van 7,5 mg/kg twee maal daags, waren gemiddeld voor claritromycine: C_{max} 4,60 µg/ml, AUC 15,7 µg.uur/ml en T_{max} 2,8 uur; de corresponderende gemiddelde waarden voor de 14-OH metaboliet waren respectievelijk: 1,64 µg/ml, 6,69 µg.uur/ml en 2,7 uur.

Distributie

Het verdelingsvolume bedraagt 232 - 286 L voor enkelvoudige doseringen van 200 - 800 mg en 138 - 176 L (na 7 dagen) voor tweemaal daagse dosering van 200 - 600 mg. Claritromycine wordt voor ongeveer 80% gebonden aan plasma-eiwit. Hoge weefsel/plasma- concentraties worden bereikt in de longen (5:1) en de lever. Therapeutische spiegels werden in de longen bereikt: 8,8 µg/g en tonsillen: 1,1 µg/g.

De penetratie van claritromycine in de middenoorvloeistof werd onderzocht bij pediatrische patiënten met otitis media.

Ongeveer 2,5 uur na de vijfde dosis (de dosering was 7,5 mg/kg tweemaal daags) was de gemiddelde concentratie claritromycine 2,53 µg/g vloeistof in het middenoor en de gemiddelde concentratie voor de 14-OH metaboliet 1,27 µg/g. De concentraties van claritromycine en de 14-OH metaboliet waren over het algemeen tweemaal zo hoog als de corresponderende concentraties in serum, maar de concentratie ratio vertoonde een grote interindividuele spreiding.

Biotransformatie

Claritromycine wordt door de lever gemetaboliseerd en het cytochroom P450 speelt hierbij een belangrijke rol. Er zijn drie metabolieten beschreven: N-desmethylclaritromycine, descladinosyl-claritromycine en 14-hydroxy-clarithromycine, waarvan de laatste biologisch actief is. De werkzaamheid hiervan tegen *H. influenzae* is ongeveer twee maal zo groot als die van claritromycine.

Eliminatie

Claritromycine wordt hoofdzakelijk via de lever uitgescheiden in de urine en faeces. De urineklaring

CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021

Bladzijde : 22

neemt van 10% toe tot 30% bij toenemende orale doseringen. De excretie van de 14-hydroxy-metabooliet in de urine neemt daarentegen af bij hogere doseringen. Faeces bevat grote hoeveelheden van genoemde metaboolieten.

Eradicatie *H. pylori*, gelijktijdig gebruik van omeprazol

Bij een dosering van driemaal daags 500 mg claritromycine worden een gemiddelde maximale plasmaconcentratie van 3,8 µg/ml (2,1 uur na toediening) en een gemiddelde minimale plasmaconcentratie van 1,8 µg/ml bereikt.

De AUC₀₋₈ bedraagt 22,9 µg.uur/ml en de plasmahalfwaardetijd is 5,3 uur.

Een gelijktijdige toediening van driemaal daags 500 mg claritromycine en éénmaal daags 40 mg omeprazol geeft voor omeprazol gemiddelde verhogingen van 34% voor de plasmahalfwaardetijd en 89% voor de AUC₀₋₂₄. Voor claritromycine worden verhogingen gevonden van 10% voor de gemiddelde maximale plasmaconcentratie, 27% voor de gemiddelde minimale plasmaconcentratie en 15% voor de AUC₀₋₈.

De claritromycine concentratie in de maagmucus resp. het maagweefsel bij de combinatie claritromycine/omeprazol is 25 maal respectievelijk 2 maal hoger dan bij behandeling met alleen claritromycine (6 uur na toediening).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies met meervoudige 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 hepatische lesies werden waargenomen bij honden en apen na 14 dagen. De systemische expositie niveaus 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 reproductiestudies bij ratten hebben geen ongewenste effecten laten zien.

Teratogeniciteits studies 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 latere, vergelijkbare studie 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 studies bij muizen bleek een variabele incidentie (3 - 30 %) voor gespleten verhemelte en bij apen werd embryo-verlies 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

**CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021

Bladzijde : 23

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumzetmeelglycolaat, microkristallijne cellulose (E460i), povidon (E1201), magnesiumhydroxide (E528), croscarmelose natrium, watervrij colloïdaal silica, stearinezuur (E570), magnesiumstearaat (E470b), vanilline, opadry yellow, hypromellose (E464), titaandioxide (E171), macrogol, tartrazine (E102), allurarood AC (E129), indigokarmijn (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVdC/Aluminium blisterverpakking

Claritromycine Teva 250 filmomhulde tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen à 10, 12, 14 en 20 filmomhulde tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 50 filmomhulde tabletten.
Claritromycine Teva 500 filmomhulde tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen à 10 en 14 filmomhulde tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 50 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem

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

**CLARITROMYCINE TEVA 250 MG
CLARITROMYCINE TEVA 500 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 maart 2021
Bladzijde : 24

RVG 29081, filmomhulde tabletten 250 mg
RVG 29082, filmomhulde tabletten 500 mg

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 28 januari 2005
Datum van laatste verlenging: 28 januari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 4.6: 20 maart 2021

0321.8v.FN