

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clarithromycine SUN 250 mg filmomhulde tabletten  
Clarithromycine SUN 500 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Clarithromycine SUN 250 mg filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 250 mg claritromycine.  
Clarithromycine SUN 500 mg filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 500 mg claritromycine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Clarithromycine SUN 250 mg filmomhulde tabletten: licht gele, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten bedrukt aan één zijde met "C1" en zonder bedrukking aan de andere zijde.

Clarithromycine SUN 500 mg filmomhulde tabletten: licht gele, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten met een breukgleuf aan beide zijden en bedrukt aan één zijde met "C" en "2" aan beide zijden van de breukgleuf en zonder bedrukking aan de andere zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Clarithromycine SUN is geïndiceerd voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder voor de behandeling van de volgende bacteriële infecties, indien veroorzaakt door claritromycine-gevoelige bacteriën (zie ook rubriek 4.4 en 5.1):

- Bacteriële faryngitis,
- Acute bacteriële sinusitis,
- Acute bacteriële verergering van chronische bronchitis,
- Milde tot matige pneumonie, opgelopen buiten het ziekenhuis,
- Lichte tot matig ernstige infecties van de huid en weke delen, zoals folliculitis, cellulitis en erysipelas.

Clarithromycine SUN kan in een juiste combinatie met antibacteriële middelen en een geschikt middel tegen maagzweren voor de eradicatie van *H. pylori* ook worden gebruikt bij patiënten met maagzweren als gevolg van *H. pylori* (zie rubriek 4.2.).

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

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

De dosering van Claritromycine SUN is afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt en moet altijd door de arts bepaald worden.

Er zijn tabletten van 250 mg en 500 mg beschikbaar.

### Volwassenen en adolescenten (vanaf 12 jaar)

De gebruikelijke dosis is 250 mg tweemaal daags.

Bij ernstige infecties kan de dosis verhoogd worden tot tweemaal daags 500 mg.

### *Pediatrische patiënten*

Het gebruik van claritromycine filmomhulde tabletten wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 12 jaar. Gebruik voor hun claritromycine suspensies.

Er zijn klinische onderzoeken uitgevoerd met pediatrische claritromycine suspensies bij kinderen van 6 maanden tot 12 jaar oud.

Voor kinderen die meer dan 30 kg wegen kan de dosering voor volwassenen en adolescenten toegepast worden.

### Ouderen

Zoals bij volwassenen.

### Eliminatie van *H. pylori* bij volwassenen

Bij patiënten met gastro-duodenale zweren veroorzaakt door een *H. pylori* infectie kan claritromycine tijdens de eradicatortherapie gebruikt worden in een dosering van tweemaal daags 500 mg in combinatie met tweemaal daags 1000 mg amoxicilline en tweemaal daags 20 mg omeprazol.

### Dosering bij verminderde nierfunctie

Gewoonlijk zijn dosisaanpassingen niet nodig, behalve bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min). Indien aanpassing van de dosering nodig is, moet de totale dagdosis gehalveerd worden, bijvoorbeeld 250 mg eenmaal daags of 250 mg tweemaal daags bij meer ernstige infecties. Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met matig verminderde nierfunctie (creatinine klaring 30-60 ml/min).

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

### Patiënten met een leverfunctiestoornis

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

### Duur van de behandeling

De duur van de behandeling met Claritromycine SUN is afhankelijk van de toestand van de patiënt en dient in elk geval bepaald te worden door een arts.

- De gebruikelijke duur van de behandeling is 6 tot 14 dagen.
- De behandeling dient tenminste gedurende 2 dagen gecontinueerd te worden nadat de symptomen verdwenen zijn.
- Bij *Streptococcus pyogenes* (groep A bèta-hemolytische streptococcus) infecties dient de behandeling tenminste 10 dagen te duren.
- Een combinatiebehandeling voor de eradicatie van een *H. pylori* infecties, bijvoorbeeld tweemaal daags 500 mg claritromycine (twee tabletten van 250 mg of één tablet van 500 mg) in combinatie met tweemaal daags 1000 mg amoxicilline en tweemaal daags 20 mg omeprazol dient 7 dagen te worden voortgezet.

#### Wijze van toediening

Claritromycine SUN filmomhulde tabletten kunnen onafhankelijk van de maaltijd worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor macrolide antibiotica of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdig gebruik van claritromycine en één van de volgende middelen 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 *torsades de pointes* (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Gelijktijdige toediening van ticagrelor, ivabradine of ranozaline.
- Gelijktijdige toediening van claritromycine en ergotamine of dihydro-ergotamine is gecontra-indiceerd, aangezien dit kan leiden tot ergototoxiciteit (zie rubriek 4.5).
- Claritromycine mag niet worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van een verlengd QT-interval (congenitaal of bewezen verworven QT-verlenging) of ventriculaire aritmie, inclusief torsade de pointes (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Claritromycine mag niet tegelijk worden gebruikt met de HMG-CoA reductaseremmers (statines), die uitgebreid gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (lovastatine of simvastatine), vanwege het verhoogde risico op myopathie, waaronder rbdomyolyse (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Claritromycine dient niet te worden gegeven aan patiënten met elektrolytstoornis (hypokaliëmie of hypomagnesiëmie vanwege het risico op verlenging van het QT-interval).
- Gelijktijdig gebruik van claritromycine en oraal midozalam is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
- Claritromycine mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstig leverfalen in combinatie met nierfunctiestoornissen.
- Net als andere sterke CYP3A4-remmers dient claritromycine niet gebruikt te worden bij patiënten die colchicine gebruiken (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Gelijktijdige toediening van claritromycine en lomitapide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

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

- De arts dient geen claritromycine voor te schrijven aan zwangere vrouwen zonder een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen, vooral gedurende de eerste drie maanden van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).
- Claritromycine wordt hoofdzakelijk door de lever gemetaboliseerd. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van dit antibioticum bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Voorzichtigheid is ook geboden bij gebruik van claritromycine bij patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornis.
- Leverfunctiestoornissen, waaronder verhoogde leverenzymen en hepatocellulaire en/of cholestatische hepatitis, met of zonder geelzucht, zijn gemeld met claritromycine. Deze leverfunctiestoornis kan ernstig zijn en is meestal reversibel. Er zijn gevallen van fataal leverfalen gemeld (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten kunnen eerder een leveraandoening hebben gehad of andere hepatotoxische geneesmiddelen hebben gebruikt. Patiënten moet worden aangeraden met de behandeling te stoppen en hun arts te raadplegen als er tekenen en symptomen van een leverziekte ontstaan zoals anorexie, geelzucht, donkere urine, pruritus of een gevoelige buik.
- Pseudo-membraneuze colitis is gemeld bij bijna alle antibacteriële middelen, inclusief macroliden, en kan in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. *Clostridium difficile* geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief claritromycine, en kan in ernst variëren van milde diarree tot fatale colitis. Behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale darmflora, dit kan leiden tot overmatige groei van *C. Difficile*. CDAD moet worden overwogen bij alle patiënten die diarree krijgen na gebruik van antibiotica. Een zorgvuldige anamnese is noodzakelijk daar het optreden van CDAD na meer dan twee maanden na de toediening van antibacteriële middelen is gemeld. Daarom dient stoppen met de behandeling met claritromycine te worden overwogen, ongeacht de indicatie. Er dienen microbiële tests te worden uitgevoerd en een adequate behandeling te worden gestart. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen dienen te worden vermeden.
- Er zijn postmarketing meldingen van colchicine toxiciteit met gelijktijdig gebruik van claritromycine en colchicine geweest, met name bij ouderen, soms bij patiënten met nierinsufficiëntie. Een aantal van deze patiënten is overleden (zie rubriek 4.5). Gelijktijdige toediening van colchicine en claritromycine is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).
- Men dient voorzichtig te zijn met betrekking tot gelijktijdige toediening van claritromycine en triazolbenzodiazepines, zoals triazolam en intraveneus of buccaal (oromucosaal) midazolam (zie rubriek 4.5).
- Men dient voorzichtig te zijn met betrekking tot gelijktijdige toediening van claritromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, met name met aminoglycosiden. De vestibulaire en gehoorfunctie dient tijdens en na de behandeling te worden gemonitord.

#### Cardiovasculaire voorvallen

Bij patiëntendie 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 torsades 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, pimozide 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 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:

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

#### Huidinfecties en infecties van weke delen van milde tot matige ernst:

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

In 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.

Claritromycine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het cytochroom CYP3A4 enzym remmen (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 CYP3A metabolisme (bijv. fluvastatine) kan worden overwogen (zie rubriek 4.5).

#### Orale hypoglykemische middelen/Insuline:

Gelijktijdig gebruik van claritromycine en orale hypoglykemische middelen (zoals sulfonylureumderivaten) en/of insuline kan leiden tot een aanzienlijke hypoglykemie. Aanbevolen wordt om de glucosespiegel zorgvuldig te controleren.

#### Orale anticoagulantia:

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

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

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

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

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

#### Natrium:

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

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

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

#### Astemizol, cisapride, domperidon, pimozone, en terfenadine

Er zijn verhoogde cisapridespiegels gemeld bij patiënten die tegelijk claritromycine en cisapride kregen. Dit kan leiden tot verlenging van het QT-interval en cardiale aritmieën, inclusief ventriculaire tachycardie, ventriculair fibrilleren en torsade de pointes. Gelijksoortige effecten zijn waargenomen bij patiënten die tegelijk claritromycine en pimozone gebruikten (zie rubriek 4.3).

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

#### Ergotamine / dihydro-ergotamine

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

#### Oraal midazolam

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

#### HMG-CoA reductaseremmers (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 CYP3A4 metabolisme (bijv. fluvastatine) kan worden overwogen. 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).

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

Middelen die CYP3A4 induceren (bijvoorbeeld rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, sint-janskruid) kunnen het metabolisme van claritromycine induceren. Dit

kan leiden tot subtherapeutische claritromycinespiegels en daardoor een verminderde werkzaamheid. Bovendien kan controle van de plasmaspiegels van de CYP3A-inductor nodig zijn, omdat deze laatste verhoogd kunnen zijn vanwege de remming van CYP3A door claritromycine (zie ook de relevante productinformatie over de toegediende CYP3A4-inductor). Gelijktijdige toediening van rifabutine en claritromycine leidde tot een verhoging van rifabutine serumspiegels en verlaging van claritromycine serumspiegels, en een verhoogd risico van uveïtis.

Van onderstaande geneesmiddelen is bekend of wordt vermoed dat zij de circulerende concentraties van claritromycine beïnvloeden; aanpassing van de claritromycinedosering of overweging van alternatieve behandelingen kan nodig zijn.

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

Krachtige inductoren van het cytochroom P450 metabolismesysteem zoals efavirenz, nevirapine, rifampicine, rifabutine en rifapentine kunnen het metabolisme van claritromycine versnellen en daardoor de plasmaspiegels van claritromycine verlagen, terwijl die van 14-OH-claritromycine, een metaboliet die ook microbiologisch actief is, worden verhoogd. Daar de microbiologische activiteiten van claritromycine en 14-OH-claritromycine verschillend zijn voor verschillende bacteriën, zou het bedoelde therapeutische effect kunnen worden aangetast tijdens gelijktijdige toediening van claritromycine en enzyminductoren.

#### Etravirine

Blootstelling aan claritromycine werd verlaagd door etravirine; concentraties van de actieve metaboliet, 14-OH-claritromycine, werden echter verhoogd. Omdat 14-OH-claritromycine een verminderde werking heeft tegen *Mycobacterium avium* complex (MAC), kan de overall activiteit tegen dit pathogeen veranderd zijn; daarom dienen alternatieven voor claritromycine overwogen te worden voor de behandeling van MAC.

#### Fluconazol

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

#### Ritonavir

Een farmacokinetische studie heeft aangetoond dat de gelijktijdige toediening van 200 mg ritonavir om de acht uur en 500 mg claritromycine om de 12 uur resulteerde in een duidelijke remming van het metabolisme van claritromycine. De claritromycine  $C_{max}$  steeg 31%,  $C_{min}$  steeg 182% en AUC steeg met 77% bij gelijktijdige toediening van ritonavir. Er werd een in wezen volledige remming van de vorming van 14-OH-claritromycine opgemerkt. In verband met de grote therapeutische breedte van claritromycine, zou geen dosisverlaging nodig zijn bij patiënten met een normale nierfunctie. Voor mensen met nierfunctiestoornis dienen echter de volgende dosisaanpassingen te worden overwogen: Voor patiënten met CLCR 30 tot 60 ml/min dient de dosis claritromycine met 50% te worden verlaagd. Voor patiënten met CLCR <30 ml/min dient de dosis claritromycine met 75% te worden verlaagd. Claritromycinedoses van meer dan 1 gram/dag dienen niet tegelijkertijd met ritonavir te



worden toegediend.

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

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

### CYP3A-gerelateerde interacties

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

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 torsades de pointes (zie rubriek 4.3 en 4.4).

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

Claritromycine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die met andere middelen worden behandeld die een substraat zijn voor CYP3A, vooral als het CYP3A substraat een smalle veiligheidsmarge heeft (bijvoorbeeld carbamazepine) en/of het substraat uitgebreid door dit enzym wordt gemetaboliseerd.

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

Geneesmiddelen of geneesmiddelklassen 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, rivaroxaban, apixaban), atypische antipsychotica (bijv. quetiapine), kinidine, rifabutine, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam en vinblastine.

Geneesmiddelen die door middel van soortgelijke mechanismen via andere isozymen binnen het cytochroom P450 systeem interactie geven omvatten fenytoïne, theofylline en valproaat.

### Anti-aritmica

Er zijn post-marketing meldingen geweest van *torsades de pointes* bij gelijktijdig gebruik van claritromycine met kinidine of disopyramide. Elektrocardiogrammen dienen te worden gecontroleerd op QT-verlenging tijdens gelijktijdige toediening van

claritromycine met deze geneesmiddelen. Serumspiegels van kinidine en disopyramide dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens 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 nateglinide en repaglinide, 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 in combinatie met omeprazol (40 mg per dag) aan gezonde volwassen vrijwilligers toegediend. De steady-state plasmaconcentraties van omeprazol namen toe ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  en  $t_{1/2}$  namen toe met resp. 30%, 89% en 34%) bij gelijktijdige toediening van claritromycine. De gemiddelde 24-uurs gastrische pH-waarde was 5,2 als alleen omeprazol werd toegediend, en 5,7 als omeprazol tegelijk met claritromycine werd toegediend.

#### Sildenafil, tadalafil en vardenafil

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

#### Theofylline, carbamazepine

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

#### Tolterodine

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

#### Triazolobenzodiazepines (b.v. alprazolam, midazolam, triazolam)

Als midazolam tegelijk met claritromycine tabletten (500 mg tweemaal daags) werd toegediend, was de AUC van midazolam met een factor 2,7 toegenomen na intraveneuze toediening van midazolam. Als intraveneus midazolam tegelijk met claritromycine wordt toegediend moet de patiënt zorgvuldig gecontroleerd worden om dosisaanpassing mogelijk te maken. 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 voorzorgsmaatregelen gelden ook voor andere benzodiazepines die via CYP3A worden gemetaboliseerd, inclusief triazolam en alprazolam. Voor benzodiazepines die niet via CYP3A worden gemetaboliseerd (temazepam, nitrazepam, lorazepam) is een klinisch relevante interactie met claritromycine onwaarschijnlijk.

Nadat het middel in de handel is gebracht zijn geneesmiddelinteracties en effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) (bijvoorbeeld slaperigheid en verwardheid) gemeld bij gelijktijdig gebruik van claritromycine en triazolam. Geadviseerd wordt om de patiënt te controleren op toegenomen farmacologische effecten op het CZS.

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

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

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

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.

#### Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's)

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

### **Andere geneesmiddelinteracties**

#### Aminoglycosiden

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 CYP3A als de efflux transporter P-glycoproteïne (Pgp). Van claritromycine en andere macroliden is bekend dat ze CYP3A en Pgp remmen. Als claritromycine en colchicine tegelijk worden toegediend kan remming van Pgp en/of CYP3A door claritromycine leiden tot een verhoogde blootstelling aan colchicine. Gelijktijdig gebruik van claritromycine en colchicine is gecontra-indiceerd (zie

rubriek 4.3 en 4.4).

#### Digoxine

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

#### Zidovudine

Gelijktijdige orale toediening van claritromycine tabletten en zidovudine aan HIV-geïnfecteerde volwassenen kan leiden tot verlaagde steady-state zidovudine spiegels. Daar claritromycine de absorptie van gelijktijdig toegediende orale zidovudine lijkt te verstoren, kan deze interactie grotendeels worden vermeden door de claritromycine en zidovudine te alterneren om een tussenpoos van 4 uur tussen elke medicatie mogelijk te maken. Deze interactie schijnt zich niet voor te doen bij pediatrische met HIV geïnfecteerde patiënten die claritromycine suspensie gebruiken met zidovudine of dideoxyinosine. Deze interactie is onwaarschijnlijk wanneer claritromycine via intraveneuze infusie wordt toegediend.

#### Fenytoïne en valproaat

Er zijn spontane of gepubliceerde meldingen geweest van interacties van CYP3A-remmers, inclusief claritromycine met geneesmiddelen waarvan werd gedacht dat zij niet werden gemetaboliseerd door CYP3A (bijv. fenytoïne en valproaat). Voor deze geneesmiddelen worden serumspiegelbepalingen aanbevolen bij gelijktijdige toediening met claritromycine. Er zijn verhoogde serumspiegels gerapporteerd.

#### Hydroxychloroquine en chloroquine

Claritromycine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die deze geneesmiddelen ontvangen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, vanwege de mogelijkheid op hartaritmieën en ernstige cardiovasculaire bijwerkingen.

#### Corticosteroiden

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

### **Bidirectionele geneesmiddeleninteracties**

#### Atazanavir

Zowel claritromycine als atazanavir zijn substraten en remmers van CYP3A, en er zijn aanwijzingen voor een bidirectionele geneesmiddelinteractie. Gelijktijdige toediening van claritromycine (500 mg tweemaal daags) met atazanavir (400 mg éénmaal daags) leidde tot een tweevoudige toename van de blootstelling aan claritromycine, en een afname met 70% van de blootstelling aan 14-OH-claritromycine, waarbij de AUC van

atazanavir met 28% toenam. Vanwege het brede therapeutische venster van claritromycine is geen dosisverlaging nodig bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30 tot 60 ml/min) moet de dosis claritromycine met 50% worden verlaagd. Bij patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min moet de dosis claritromycine met 75% worden verlaagd, gebruik makend van een hiervoor geschikte claritromycine formulering. Doseringen van claritromycine die hoger zijn dan 1000 mg per dag mogen niet tegelijk met proteaseremmers worden toegediend.

#### 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, leidend tot een bidirectionele geneesmiddelinteractie. Claritromycine kan de plasmaspiegels van itraconazol verhogen, en itraconazol kan de plasmaspiegels van claritromycine verhogen. Patiënten die tegelijk itraconazol en claritromycine gebruiken dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden op tekenen of symptomen van een toegenomen of verlengd farmacologisch effect.

#### Saquinavir

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

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

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van claritromycine op de vruchtbaarheid van mensen. Bij ratten wijzen de beperkte gegevens niet op enig effect op de vruchtbaarheid.

### Zwangerschap

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

Daarom wordt het gebruik tijdens zwangerschap niet geadviseerd zonder de voordelen zorgvuldig af te wegen tegen de risico's.

### Borstvoeding

De veiligheid van het gebruik van claritromycine tijdens het geven van borstvoeding 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 beschikbaar over het effect van claritromycine op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Bij het uitvoeren van deze activiteiten dient men rekening te houden met het eventueel optreden van bijwerkingen zoals duizeligheid, vertigo, verwarring en desoriëntatie.

## 4.8 Bijwerkingen

### a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

### b. Tabel van de samenvatting van de bijwerkingen

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

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

Stelsel/Orgaanklasse	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ )	Niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Celulitis <sup>1</sup> , candidiasis, gastroenteritis <sup>2</sup> , infectie <sup>3</sup> , vaginale infectie	Pseudomembraneuze colitis, erysipelas
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Leukopenie, neutropenie <sup>4</sup> , trombocytopenie <sup>3</sup> , eosinophilie <sup>4</sup>	Agranulocytose, trombocytopenie
Immuunsysteem-aandoeningen			Anafylactoïde reactie <sup>1</sup> , overgevoeligheid	Anafylactische reactie, angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Anorexie, verminderde eetlust	

Psychische stoornissen		Slapeloosheid	Angst, nervositeit <sup>3</sup>	Psychose, verwardheid <sup>5</sup> , depersonalisatie, depressie, desoriëntatie, hallucinatie, abnormale dromen, manie
Zenuwstelselaandoeningen		Dysgeusie, hoofdpijn, smaakverandering	Bewustzijnsverlies <sup>1</sup> , dyskinesie <sup>1</sup> , duizeligheid, slaperigheid <sup>5</sup> , tremor	Convulsies, ageusie, parosmie, anosmie, paresthesie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo, gehoorverlies, tinnitus	Doofheid
Hartaandoeningen			Hartstilstand <sup>1</sup> , atriumfibrillatie <sup>1</sup> , electrocardiogram met verlengde QT, extrasystolie <sup>1</sup> , palpities	Torsades de pointes, ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie
Bloedvataandoeningen		Vasodilatatie <sup>1</sup>		Hemorragie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Astma <sup>1</sup> , epistaxis <sup>2</sup> , longembolie <sup>1</sup>	
Maagdarmsstelsel- Aandoeningen		Diarree, braken, dyspepsie, misselijkheid, buikpijn	Oesofagitis <sup>1</sup> , gastrooesofageale refluxziekte <sup>2</sup> , gastritis, proctalgie <sup>2</sup> , stomatitis, glossitis, opgezette buik <sup>4</sup> , constipatie, droge mond, eructatie, flatulentie	Acute pancreatitis, tongverkleuring, tandverkleuring
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctietest	Cholestase <sup>4</sup> , hepatitis <sup>4</sup> , alanine aminotransferase verhoogd, aspartaat aminotransferase verhoogd, gamma glutamyltransferase verhoogd <sup>4</sup>	Leverfalen, hepatocellulaire geelzucht



Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, hyperhidrose	Bulleuze dermatitis <sup>1</sup> , pruritus, urticaria, maculopapulaire rash <sup>3</sup>	Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelen-uitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acne, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
Bot, -skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Spierspasmen <sup>3</sup> , spierskeletstijfheid <sup>1</sup> , myalgie <sup>2</sup>	Rabdomyolyse <sup>2, 6</sup> , myopathie
Nier en urinewegaandoeningen			Verhoogd bloedcreatinine <sup>1</sup> , verhoogd bloedureum <sup>1</sup>	Nierfalen, interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Flebitis op de injectieplaats <sup>1</sup>	Pijn op de injectieplaats <sup>1</sup> , ontsteking op de injectieplaats <sup>1</sup>	Malaise <sup>4</sup> , pyrexie <sup>3</sup> , asthenie, pijn op de borst <sup>4</sup> , koude rillingen <sup>4</sup> , vermoeidheid <sup>4</sup>	
Onderzoeken			Abnormale albumine-globuline ratio <sup>1</sup> , Verhoogd bloed alkalinefosfatase <sup>4</sup> , verhoogd bloed lactaatdehydrogenase <sup>4</sup>	International normalised ratio verhoogd, protrombinetijd verlengd, abnormale urinekleur

\*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 bij de poeder voor oplossing voor Injectie

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

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

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

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

### **c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen**

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

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

Er zijn postmarketing rapporten van geneesmiddelinteracties en effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) (bijv. slaperigheid en verwardheid) bij het gelijktijdige gebruik van claritromycine en triazolam. Monitoren van de patiënt op verhoogde farmacologische effecten op het CZS wordt geadviseerd (zie rubriek 4.5).

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

Bijzondere patiënten groepen: Bijwerkingen bij immuno-gecompromitteerde patiënten (zie rubriek e)

#### **d. *Pediatrische patiënten***

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

Frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting dezelfde als bij volwassenen.

#### **e. *Andere speciale populaties***

##### *Immunogecompromitteerde patiënten*

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

Bij volwassen patiënten waren de meest frequent door patiënten die werden behandeld met totale dagelijkse doses van 1000 mg claritromycine gerapporteerde bijwerkingen: misselijkheid, braken, smaakverandering, buikpijn, diarree, huiduitslag, flatulentie, hoofdpijn, constipatie, gehoorstoornis, Serum Glutamaat Oxaalacetaat Transaminase (SGOT) en Serum Glutamaat Pyruvaat Transaminase (SGPT) verhogingen. Aanvullende bijwerkingen met lage frequentie omvatten dyspneu, slapeloosheid en droge mond.

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

claritromycine per dag ontvingen ernstig abnormaal verhoogde SGOT- en SGPT-spiegels en abnormaal lage witte bloedcel- en bloedplaatjestellingen. Een lager percentage van patiënten in deze twee doseringsgroepen had ook verhoogde bloedureumspiegels (BUN).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

### **4.9 Overdosering**

#### Symptomen van intoxicatie:

Rapporten hebben aangetoond dat de inname van grote hoeveelheden claritromycine gastro-intestinale klachten tot gevolg hebben. Symptomen van overdosering komen voornamelijk overeen met het bijwerkingenprofiel. Eén patiënt met een geschiedenis van een bipolaire stoornis nam 8 gram claritromycine in en vertoonde een veranderd mentaal bewustzijn, paranoïde gedrag, hypokaliëmie en hypoxemie.

#### Behandeling van intoxicatie:

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

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

#### **Algemene eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, macroliden, ATC-code: J01F A09.

#### Werkingsmechanisme

Claritromycine is een semi-synthetisch derivaat van erytromycine A. De antibacteriële werking wordt uitgeoefend door te binden aan de 50s ribosomale subunit van gevoelige bacteriën en door onderdrukking van de eiwitsynthese. Het middel is uiterst effectief tegen een breed scala aan aërobe en anaërobe gram-positieve en gram-negatieve organismen. De minimale inhiberende concentraties (MIC's) van claritromycine zijn doorgaans een factor twee lager dan die van erytromycine.

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

#### PK/PD relatie

Voor claritromycine is de AUC/MIC de belangrijkste PK/PD parameter die het beste correleert met de effectiviteit van claritromycine.

#### Resistentiemechanismen

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

Een volledige kruisresistentie bestaat tussen claritromycine, erytromycine en azitromycine. Methicilline resistente stafylokokken en penicilline resistente *Streptococcus pneumoniae* zijn resistent tegen macroliden zoals claritromycine.

#### Breekpunten

Volgende EUCAST (V.14.0, geldig vanaf 2024-01-01) zijn de volgende breekpunten van toepassing op claritromycine:

<b>Breekpunten (MIC, mg/L)</b>		
<b>Micro-organisme</b>	<b>Gevoelig (<math>\leq</math>)</b>	<b>Resistent (<math>&gt;</math>)</b>
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	1	1
<i>Streptococcus</i> spp. <sup>1</sup> (groepen A, B, C en G)	0,25	0,25
<i>S. pneumoniae</i> <sup>1</sup>	0,25	0,25
<i>M. catarrhalis</i> <sup>1</sup>	0,25	0,25
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25	0,25
<i>Kingella kingae</i>	0,5	0,5

<sup>1</sup> Erytromycine kan worden gebruikt om de gevoeligheid voor claritromycine te bepalen.

#### **Gevoeligheid**

De mate van verkregen resistentie voor bepaalde stammen kan geografisch en in de tijd variëren, en plaatselijke informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij behandeling van ernstige infecties. Zonodig dient advies van specialisten te worden ingewonnen als de lokale resistentie zodanig is dat het twijfelachtig is of het middel gebruikt moet worden, tenminste bij sommige types infectie.

Pathogenen waarvoor resistentie een probleem kan zijn: resistentie prevalentie is gelijk aan of groter dan 10% in tenminste één land in de Europese Unie.

<b>Gewoonlijk gevoelige soorten</b>
<b>Aërobe grampositieve micro-organismen</b>
<i>Streptococcus</i> groep A
<i>Streptococcus</i> groep B
<i>Streptococcus</i> groep C, F, G
<b>Aërobe gramnegatieve micro-organismen</b>

<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Legionella spp.</i>
<b>Anaërobe micro-organismen</b>
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus spp.</i>
<i>Clostridium spp. anders dan C. difficile</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<b>Overige micro-organismen</b>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<b>Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn</b>
<b>Aërobe grampositieve micro-organismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> ( Gevoelig voor methicilline)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<b>Aërobe gramnegatieve micro-organismen</b>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
<b>Inherent resistente organismen</b>
<b>Aërobe grampositieve micro-organismen</b>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> resistent tegen methicilline of resistent tegen erythromycine
<b>Overige micro-organismen</b>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

\*voor commentaar aangaande de resistentie: zie 'Resistentiemechanismen'

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Claritromycine wordt snel en goed geabsorbeerd uit het maag-darm stelsel – vooral in het jejunum – maar ondergaat een uitgebreid *first-pass* metabolisme na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van een 250-mg claritromycine tablet is ongeveer 50%. Voedsel vertraagt de absorptie enigszins maar heeft geen invloed op de mate van biologische beschikbaarheid. Claritromycine tabletten kunnen derhalve toegediend worden zonder rekening te houden met voedsel. Vanwege zijn chemische structuur (6-O-Methylerytromycine) is claritromycine behoorlijk resistent tegen afbraak door maagzuur. Piek plasma spiegels van 1 - 2 µg/ml claritromycine zijn waargenomen bij volwassenen na orale toediening van 250 mg tweemaal daags. Na toediening van 500 mg claritromycine tweemaal daags was de piek plasma spiegel 2,8 µg/ml.

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

### Distributie

Claritromycine dringt goed door in verschillende compartimenten, met een geschat distributievolume van 200-400 L. In sommige weefsels ontstaan claritromycine

concentraties die enkele malen hoger zijn dan de claritromycine concentratie in de bloedbaan. Verhoogde concentraties zijn waargenomen in de amandelen en longweefsel. Claritromycine dringt ook door in het maagmucus.

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

#### Biotransformatie en eliminatie

Claritromycine wordt snel en voor een groot deel gemetaboliseerd in de lever. Het metabolisme bestaat voornamelijk uit N-desalkylering, oxidatie en stereospecifieke hydroxylering op de positie C 14.

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

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

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

#### Speciale patiëntgroepen

Nierfunctiestoornis: een verminderde werking van de nieren resulteert in verhoogde plasma spiegels van claritromycine en de actieve metaboliet.

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

In dierstudies van 4 weken, werd aangetoond dat de toxiciteit van claritromycine gerelateerd is aan de dosering en duur van de behandeling. Bij alle soorten werden de eerste tekenen van toxiciteit waargenomen in de lever, waarbij binnen 14 dagen beschadigingen waargenomen werden bij honden en apen. Het systemisch niveau van blootstelling, gerelateerd aan deze toxiciteit, is niet in detail bekend, maar de toxische doseringen (300 mg/kg/dag) zijn duidelijk hoger dan de therapeutische doseringen die aangeraden worden voor humaan gebruik. Andere aangedane weefsels includeren de maag, schildklier en andere lymfeweefsels evenals de nieren. Bij bijna therapeutische doses deden zich conjunctivale injectie en tranenvloed voor bij honden alleen. Bij een dosis van 400 mg/kg/dag ontwikkelden sommige honden en apen corneale vertroebeling en/of oedeem. Bij ratten die met doses van 150 mg/kg/dag werden behandeld werden cardiovasculaire afwijkingen gevonden. Bij *in vitro* en *in vivo* onderzoek met claritromycine werden geen mutagene effecten gevonden. Onderzoek naar de reproductietoxiciteit toonde aan dat toediening van claritromycine in doseringen die tweemaal zo hoog waren als de klinische dosering bij konijnen (i.v.) en tienmaal de klinische dosering bij apen (p.o.), een toegenomen incidentie van spontane

abortussen veroorzaakte. Deze doseringen waren gerelateerd aan de toxiciteit in het moederdier. Bij onderzoek bij de rat werd geen embryotoxiciteit of teratogeniciteit gevonden. Bij muizen ontstond een gespleten verhemelte bij doseringen die 70 x zo hoog waren als de klinische, en de incidentie varieerde tussen de 3 en 30%.

Clarithromycine werd aangetroffen in de moedermelk van zogende dieren.

Clarithromycine is niet getest op carcinogeniteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Tabletkern:*

Microkristallijne cellulose (E460)  
Croscarmellose natrium (E648)  
Magnesiumstearaat (E470B)  
Povidon (E1201)  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)  
Stearinezuur (E570), talk (E553B)

*Filmomhulling:*

Chinolinegeel (E104)  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Hypromellose (E464)  
Propyleenglycol (E1520)  
Talk (E553B)  
Titaandioxide (E171)  
Vanilline

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

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

Geen speciale bewaartemperatuur.

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

Stripverpakkingen van aluminiumfolie en PVC/PVDC folie in kartonnen omverpakking: 7, 10, 14, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 250 of 500 tabletten per verpakking.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Netherlands

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

Clarithromycine SUN 250 mg filmomhulde tabletten: RVG 29849.  
Clarithromycine SUN 500 mg filmomhulde tabletten: RVG 29850.

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

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 23 maart 2005  
Datum van laatste verlenging: 23 maart 2015

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5: 8 februari 2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)