

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clarithromycine Sandoz 250 mg, filmomhulde tabletten  
Clarithromycine Sandoz 500 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg claritromycine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 6,8 mg lactose en 0,13 mmol (3,06 mg) natrium.

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg claritromycine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 10,3 mg lactose en 0,27 mmol (6,12 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, langwerpige, convexe, gecoate tabletten met aan beide zijden een breukgleuf.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Clarithromycine Sandoz is bestemd voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder voor de behandeling van onderstaande bacteriële infecties indien deze veroorzaakt zijn door claritromycine-gevoelige bacteriën (zie rubrieken 4.4 en 5.1):

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

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

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

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

#### 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.

#### Kinderen jonger dan 12 jaar

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 claritromycinesuspensies 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 *Helicobacter pylori* bij volwassenen:

Bij patiënten met gastro-duodenale zweren veroorzaakt door *H. pylori* infecties kan claritromycine tijdens de eradicationtherapie 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 ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min). Bij patiënten met een verminderde nierfunctie met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min moet de dosering van claritromycine gehalveerd worden, bijv. 250 mg eenmaal per dag of bij ernstigere infecties 250 mg tweemaal per dag. De behandeling mag bij deze patiënten niet langer duren dan 14 dagen.

#### Patiënten met een leverfunctiestoornis:

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

#### Duur van de behandeling:

De duur van de behandeling met claritromycine is afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt en moet voor elke patiënt individueel door de arts bepaald te worden.

- De gebruikelijke duur van de behandeling is 6 tot 14 dagen.
- De behandeling dient voor tenminste 2 dagen te worden voortgezet 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 eradication van *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 toedienen

Clarithromycine Sandoz 250/500 mg filmomhulde tabletten kunnen onafhankelijk van de maaltijd worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere macrolide antibiotica of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdig gebruik van claritromycine en één van de volgende middelen is gecontraïndiceerd: astemizol, cisapride, domperidon, pimozide en terfenadine, aangezien dit een verlenging van het QT-interval en hartritmestoornissen, waaronder ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren en Torsades de Pointes tot gevolg kan hebben (zie rubriek 4.4 en 4.5).
- Gelijktijdige toediening van ticagrelor, ivabradine of renolazine.
- Gelijktijdige toediening van claritromycine en ergotalkaloïden (bijv. ergotamine of dihydroergotamine) is gecontraïndiceerd, 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 en verworven QT-verlenging) of ventriculaire aritmie, inclusief torsade de pointes (zie rubriek 4.4 en 4.5).
- Claritromycine mag niet tegelijk worden gebruikt met de HMG-CoA-reductaseremmers (statines) lovastatine of simvastatine, welke voornamelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (lovastatine of simvastatine), vanwege het verhoogde risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4 en 4.5).
- Gelijktijdige toediening van claritromycine en lomitapide is gecontraïndiceerd (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).
- Claritromycine mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstig leverfalen in combinatie met een nierfunctiestoornis.
- Net als bij andere sterke CYP3A4 remmers dient claritromycine niet te worden gebruikt bij patiënten die ook colchicine gebruiken.
- Gelijktijdige toediening van claritromycine en oraal midazolam zijn gecontraïndiceerd (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).

Clarithromycine wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door de lever. 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 een matige tot ernstige nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornissen, waaronder verhoogde leverenzymen, hepatocellulaire en/of cholestatiche hepatitis, met of zonder geelzucht, zijn gerapporteerd bij gebruik van claritromycine. Deze leverfunctiestoornis kan ernstig zijn en is meestal omkeerbaar,

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.

Pseudomembraneuze colitis is gemeld bij bijna alle antibacteriële middelen, inclusief macroliden, en kan in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Door *Clostridium difficile* veroorzaakte diarree (CDAD) is gemeld bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief claritromycine, en deze kan in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis. De behandeling met antibacteriële middelen verandert de

normale darmflora, die kan leiden tot overmatige groei van *C. difficile*. Bij alle patiënten die diarree melden na gebruik van antibiotica dient rekening gehouden te worden met CDAD. Een zorgvuldige anamnese is noodzakelijk, aangezien meer dan twee maanden na de toediening van antibacteriële middelen nog CDAD is gemeld. Daarom dient staken van de claritromycinebehandeling te worden overwogen, ongeacht de indicatie. Er dient een microbiële test te worden gedaan en met een adequate behandeling te worden begonnen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen moeten vermeden worden.

Nadat het middel in de handel is gebracht is colchicinetoxiciteit gemeld na gelijktijdig gebruik van claritromycine en colchicine, vooral bij ouderen, en soms bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij enkele van deze patiënten is overlijden gemeld (zie rubriek 4.5). Gelijktijdige toediening van claritromycine en colchicine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden met betrekking tot de gelijktijdige toediening van claritromycine en triazolobenzodiazepinen zoals triazolam en intraveneus of buccaal (oromucosaal) midazolam (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van claritromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, vooral met aminoglycosiden. Tijdens en na de behandeling dient de vestibulaire en gehoorfunctie te worden gecontroleerd.

#### Cardiovasculaire voorvallen

Verlengde cardiale repolarisatie en verlengd QT-interval, wat een risico geeft op hartritmestoornissen en torsade de pointes, werden waargenomen bij behandeling met macroliden zoals claritromycine (zie rubriek 4.8). Daarom dient, omdat de volgende situaties kunnen leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmie (inclusief torsade de pointes), claritromycine met voorzichtigheid worden gebruikt bij de volgende patiënten:

- Patiënten met een kransslagaderaandoening, ernstige cardiale insufficiëntie, geleidingsstoornissen of klinisch relevante bradycardie.
- Patiënten met stoornissen in de elektrolytenbalans. Claritromycine dient niet te worden gegeven aan patiënten met hypokaliëmie of hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.3).
- Patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening van claritromycine met astemizol, cisapride, pimozone en terfenadine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- Claritromycine mag niet worden gebruikt bij patiënten met congenitale of bewezen en verworven QT-verlenging of een voorgeschiedenis van ventriculaire aritmie (zie rubriek 4.3).

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

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

Lichte tot matig ernstige huid- en wekedeleninfecties: Deze infecties worden meestal veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes*, die beide resistent kunnen zijn tegen macroliden. Daarom is het belangrijk de gevoeligheid te testen. In gevallen waarin bètalactam-antibiotica niet gebruikt kunnen worden (bv. allergie), kunnen andere antibiotica, zoals clindamycine, het geneesmiddel

van eerste keuze zijn. Momenteel lijken macroliden alleen een rol te spelen bij bepaalde infecties van huid en weke delen, zoals infecties die worden veroorzaakt door *Corynebacterium minutissimum* (erythrasma), acne vulgaris en erysipelas, en in situaties waarin geen penicilline kan worden gebruikt.

Bij ernstige acute overgevoeligheidsreacties, zoals anafylaxie, ernstige cutane bijwerkingen (SCAR) (bijv. acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), het syndroom van Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse en geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), moet de behandeling met claritromycine onmiddellijk worden gestaakt en moet met spoed een passende behandeling worden ingesteld.

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

HMG-CoA-reductaseremmers (statines): Gelijktijdig gebruik van claritromycine met lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig voorschrijven van claritromycine met andere statines. Rhabdomyolyse is gemeld bij patiënten die claritromycine gelijktijdig met statines gebruikten. De patiënten dienen gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van myopathie. Wanneer gelijktijdig gebruik van claritromycine met statines niet kan worden vermeden, wordt het aanbevolen om de laagst geregistreerde dosis van de statine voor te schrijven. Het gebruik van een statine die niet afhankelijk is van het CYP3A-metabolisme (bv. 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 bloedglucosespiegel zorgvuldig te controleren (zie rubriek 4.5).

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). 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). De INR en de protrombinetijd dienen frequent te worden gecontroleerd zolang de patiënten tegelijk claritromycine en orale anticoagulantia krijgen.

Behandeling van *H. pylori* met elke anti-microbiële therapie, zoals claritromycine kan selecteren voor geneesmiddelresistente organismen.

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

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

Clarithromycine Sandoz bevat lactose en natrium.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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

Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per doseringseenheid, 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, pimozide en terfenadine

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

Macroliden blijken het metabolisme van terfenadine te veranderen, wat leidt tot verhoogde terfenadinespiegels, die soms in verband worden gebracht met cardiale aritmie, 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 zuurmetabooliet 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 claritromycinetabletten (tweemaal daags 500 mg), werd de AUC van midazolam 7 keer verhoogd na orale toediening. Gelijktijdige toediening van oraal midazolam en claritromycine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

##### HMG-CoA Reductase remmers (statines)

Gelijktijdig gebruik van claritromycine met lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) omdat deze statines uitgebreid worden gemetaboliseerd door CYP3A4 en gelijktijdige behandeling met claritromycine de plasmaconcentratie van deze middelen verhoogt, waardoor het risico op myopathie toeneemt, waaronder rhabdomyolyse. Er zijn meldingen ontvangen van rhabdomyolyse bij patiënten die claritromycine gelijktijdig met deze statines gebruikten. Indien behandeling met claritromycine niet kan worden vermeden, moet de behandeling met lovastatine of simvastatine tijdens de behandeling worden gestaakt.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij het voorschrijven van claritromycine met statines. In situaties waarbij het gelijktijdig gebruik van claritromycine met statines niet kan worden vermeden, wordt aanbevolen om de laagst geregistreerde dosis van de statine voor te schrijven. Gebruik van een statine die niet afhankelijk is van het CYP3A metabolisme (bijvoorbeeld fluvastatine) kan worden overwogen. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van myopathie.

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 (bv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, St. Janskruid) kunnen het metabolisme van claritromycine induceren. Dit kan leiden tot subtherapeutische claritromycinespiegels en daardoor een verminderde werkzaamheid. Bovendien kan controle van de plasmaspiegels van de CYP3A-inductor nodig zijn, omdat deze laatste verhoogd kunnen zijn vanwege de remming van CYP3A door claritromycine (zie ook de relevante productinformatie over de 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 actieve stoffen is bekend of wordt vermoed dat ze de concentraties van claritromycine in het bloed beïnvloeden; aanpassing van de dosering van claritromycine of overwegen van een alternatieve behandeling kan nodig zijn.

#### Efavirenz, nevirapine, rifampicine, rifabutin en rifapentine

Krachtige inductoren van het cytochroom-P450-metabolisme, zoals efavirenz, nevirapine, rifampicine, rifabutin en rifapentine, kunnen het metabolisme van claritromycine versnellen en daardoor de plasmaspiegels van claritromycine verlagen, terwijl die van 14-OH-claritromycine, een metaboliet die ook microbiologisch actief is, worden verhoogd. Aangezien de microbiologische activiteiten van claritromycine en 14-OH-claritromycine bij verschillende bacteriën verschillend zijn, kan het beoogde therapeutische effect verminderd zijn bij gelijktijdige toediening van claritromycine en enzyminductoren.

#### Etravirine

Blootstelling aan claritromycine werd door etravirine verlaagd, maar de concentraties van de actieve metaboliet, 14-OH-claritromycine, werd verhoogd. Omdat 14-OH-claritromycine een lagere activiteit heeft tegen Mycobacterium avium complex (MAC), kan de totale activiteit tegen dit pathogeen veranderd zijn; daarom moeten alternatieven voor claritromycine voor de behandeling van MAC worden overwogen.

#### Fluconazol

Gelijktijdige toediening van fluconazol 200 mg per dag en claritromycine 500 mg tweemaal daags aan 21 gezonde vrijwilliger leidde tot een verhoging van de gemiddelde minimale steady-state-concentratie van claritromycine ( $C_{min}$ ) en de oppervlakte onder de curve (AUC) van resp. 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 Ritonavir (200 mg elke 8 uur) en claritromycine (500 mg elke 12 uur) resulteerde in een duidelijke inhibitie van het metabolisme van claritromycine. De claritromycine  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  en AUC namen toe met resp. 31%, 182% en 77% bij gelijktijdige toediening met ritonavir. De vorming van de actieve 14-OH-hydroxymetaboliet werd bijna volledig geremd. Waarschijnlijk is bij patiënten met een normale nierfunctie geen algehele dosisverlaging vereist, vanwege de grote therapeutische breedte van claritromycine. Echter, bij patiënten met een nierfunctiestoornis dient een dosisverlaging overwogen te worden. Bij patiënten met een creatinineklaring van 30 tot 60 ml/min moet de claritromycinedosis met 50% worden verlaagd, en bij een creatinineklaring < 30 ml/min met 75%. Claritromycinedoseringen van meer dan 1 gram per dag mogen niet gelijktijdig met ritonavir worden toegediend.

Soortgelijke dosisverlagingen dienen overwogen te worden bij patiënten met een verminderde nierfunctie als ritonavir wordt gebruikt als farmacokinetische versterker met andere HIV-proteaseremmers, inclusief atazanavir en saquinavir (zie rubriek hieronder, bidirectionele geneesmiddelinteracties).

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

### Op CYP3A gebaseerde interacties

Gelijktijdige toediening van claritromycine, waarvan bekend is dat het CYP3A remt, en een geneesmiddel dat voornamelijk door CYP3A wordt gemetaboliseerd, kan gepaard gaan met een verhoging van de concentraties van dat geneesmiddel, waardoor zowel de therapeutische effecten als de bijwerkingen van dat middel kunnen toenemen of worden verlengd. Het gebruik van claritromycine is gecontra-indiceerd bij patiënten die CYP3A-substraten astemizol, cisapride, domperidon, pimozide en terfenadine toegediend krijgen, omdat dit een risico heeft op een verlengd QT-interval en hartritmestoornissen, waaronder ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren en torsades de pointes (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Het gebruik van claritromycine is ook gecontra-indiceerd met ergotalkaloïden, oraal midazolam, HMG CoA reductaseremmers die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (bijv. lovastatine en simvastatine), colchicine, ticagrelor, ivabradine en ranolazine (zie rubriek 4.3).

Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van claritromycine bij patiënten die worden behandeld met andere producten waarvan bekend is dat zij CYP3A-enzymsubstraten zijn, met name wanneer het CYP3A-substraat een smalle veiligheidsmarge heeft (bijv. carbamazepine) en/of het substraat extensief wordt gemetaboliseerd door dit enzym.

Doseringsaanpassingen kunnen in overweging worden genomen en wanneer mogelijk, dienen serumconcentraties van geneesmiddelen die primair worden gemetaboliseerd door CYP3A nauwlettend te worden gecontroleerd bij patiënten die gelijktijdig claritromycine ontvangen.

Van de volgende geneesmiddelen of geneesmiddelklassen is bekend of bestaat het vermoeden dat zij worden gemetaboliseerd door hetzelfde CYP3A-isozym: alprazolam, carbamazepine, cilostazol, ciclosporine, disopyramide, ibrutinib, methylprednisolon, midazolam (intraveneus), omeprazol, orale anticoagulantia (bijv. warfarine, rivaroxaban, apixaban), atypische anti-psychotica (bijv. quetiapine), kinidine, rifabutine, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam en vinblastine.

Geneesmiddelen die door gelijksoortige mechanismen via andere iso-enzymen interactie vertonen binnen het cytochroom-P450-systeem zijn o.a. fenytoïne, theofylline en valproaat.

### Corticosteroïden

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

### 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).

### Anti-aritmica

Er zijn gevallen met torsade de pointes gemeld bij patiënten die claritromycine kregen tegelijk met kinidine of disopyramide. Als claritromycine tegelijk met deze middelen wordt toegediend moet een elektrocardiogram worden uitgevoerd om de QT-verlenging te controleren. De plasmaspiegels van kinidine of disopyramide moeten zorgvuldig worden gecontroleerd tijdens de therapie met claritromycine.

Er zijn post-marketing meldingen van hypoglykemie bij gelijktijdig gebruik van claritromycine en disopyramide. Daarom dient de bloedsuikerspiegel te worden gecontroleerd tijdens gelijktijdig gebruik van claritromycine en disopyramide.



### Orale antidiabetica/insuline

Bij bepaalde bloedglucoseverlagende middelen, zoals nateglinide en repaglinide, kan remming van het CYP3A enzym door claritromycine betrokken raken en hypoglykemie veroorzaken bij gelijktijdig gebruik. Een zorgvuldige controle van de 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.

### Theophylline, carbamazepine

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

### Triazolobenzodiazepines (bv. alprazolam, midazolam, triazolam)

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, en met een factor 7 na orale toediening. Gelijktijdige toediening van oraal midazolam en claritromycine dient vermeden te worden. Als intraveneus midazolam tegelijk met claritromycine wordt toegediend moet de patiënt zorgvuldig gecontroleerd worden om dosisaanpassing mogelijk te maken. Afgifte van de actieve stof van midazolam via de oromucosale route, die de pre systemische eliminatie van de werkzame stof zou kunnen omzeilen, zal waarschijnlijk resulteren in een vergelijkbare interactie als die wordt waargenomen na intraveneuze toediening in plaats van orale toediening. 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 gemeld, evenals effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) (bv. slaperigheid en verwardheid) tijdens gelijktijdig gebruik van claritromycine en triazolam. Aanbevolen wordt om de patiënt te controleren op toegenomen farmacologische effecten op het CZS.

### **Andere geneesmiddelinteracties**

### Aminoglycosiden

Voorzichtigheid is geboden met betrekking tot gelijktijdige toediening van claritromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, vooral met aminoglycosiden (zie rubriek 4.4).

### Colchicine

Colchicine is een substraat voor zowel CYP3A als de effluxtransporter, P-glycoproteïne (Pgp). Van claritromycine en andere macroliden is bekend dat ze CYP3A en Pgp remmen. Als claritromycine en colchicine tegelijk worden toegediend kan remming van Pgp en/of CYP3A door claritromycine leiden tot een verhoogde blootstelling aan colchicine (zie rubriek 4.3 en 4.4).

### Digoxine

Van digoxine wordt gedacht dat het een substraat is van de effluxtransporter, P-glycoproteïne (Pgp). Van claritromycine is bekend dat het Pgp remt. Wanneer claritromycine en digoxine gelijktijdig worden toegediend, kan de remming van Pgp door claritromycine leiden tot een verhoogde blootstelling aan digoxine. Nadat 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 claritromycinetabletten en zidovudine aan met HIV geïnfecteerde volwassen patiënten kan leiden tot verlaagde steady-state zidovudinespiegels. Omdat claritromycine lijkt te interfereren met de absorptie van gelijktijdig toegediend oraal zidovudine, kan deze interactie grotendeels voorkomen worden door de doseringen van claritromycine en zidovudine te spreiden, zodat de middelen met een tussenpoos van 4 uur kunnen worden toegediend. Deze interactie lijkt niet op te treden bij pediatrische patiënten met HIV die de claritromycinesuspensie gebruiken met zidovudine of dideoxyinosine. Deze interactie treedt waarschijnlijk niet op als claritromycine via een intraveneuze infusie wordt toegediend.

### Fenytoïne en valproaat

Er zijn spontane of gepubliceerde meldingen gedaan van interacties van CYP3A-remmers, inclusief claritromycine, met geneesmiddelen waarvan wordt aangenomen dat ze niet door CYP3A worden gemetaboliseerd (bv. fenytoïne en valproaat). Aanbevolen wordt om van deze geneesmiddelen de serumspiegels te bepalen als ze tegelijk met claritromycine worden toegediend. Er zijn verhoogde serumspiegels gemeld.

## **Bidirectionele geneesmiddelinteracties**

### Atazanavir

Zowel claritromycine als atazanavir zijn substraten en remmers van CYP3A, en er zijn aanwijzingen voor een bidirectionele geneesmiddelinteractie. Gelijktijdige toediening van claritromycine (500 mg tweemaal daags) met atazanavir (400 mg eenmaal daags) leidde tot een tweevoudige toename van de blootstelling aan claritromycine, en een afname met 70% van de blootstelling aan 14-OH-claritromycine, waarbij de AUC van atazanavir met 28% toenam. Vanwege het brede therapeutische venster van claritromycine is geen dosisverlaging nodig bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een matige 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 met gebruik van de correcte claritromycineformulering. Doseringen van claritromycine die hoger zijn dan 1000 mg per dag mogen niet tegelijk met proteaseremmers worden toegediend.

### Calciumantagonisten

Voorzichtigheid is geboden met betrekking tot de gelijktijdige toediening van claritromycine en calciumantagonisten die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (bijv. verapamil, amlodipine, diltiazem) vanwege het risico van hypotensie. De plasmaconcentraties van claritromycine en calciumantagonisten kan toenemen door de interactie. Hypotensie, bradyaritmieën en lactaatacidose zijn waargenomen bij patiënten die gelijktijdig claritromycine en verapamil gebruikten.

#### Itraconazol

Zowel claritromycine als itraconazol zijn substraten en remmers van CYP3A, wat leidt tot een bidirectionele geneesmiddelinteractie. Claritromycine kan de plasmaspiegels van itraconazol verhogen, en itraconazol kan de plasmaspiegels van claritromycine verhogen. Patiënten die tegelijk itraconazol en claritromycine gebruiken dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden op tekenen of symptomen van een toegenomen of verlengd farmacologisch effect.

#### Saquinavir

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

#### Hydroxychloroquine en chloroquine

Clarithromycine 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.

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

#### **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 kunnen mogelijk ongewenste effecten op de embryofoetale ontwikkeling niet worden uitgesloten. Sommige observationele onderzoeken die de blootstelling aan claritromycine tijdens het eerste en tweede trimester evalueren, hebben een verhoogd risico op een miskraam gerapporteerd in vergelijking met geen antibioticagebruik of ander antibioticagebruik tijdens dezelfde periode. De beschikbare epidemiologische onderzoeken over het risico op grote aangeboren afwijkingen bij gebruik van macroliden, waaronder claritromycine, tijdens de zwangerschap leveren tegenstrijdige resultaten op. Daarom wordt het gebruik tijdens zwangerschap niet aanbevolen zonder zorgvuldig de voordelen en de risico's tegen elkaar af te wegen.

#### **Borstvoeding**

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

#### **Vruchtbaarheid**

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van claritromycine op de vruchtbaarheid bij mensen. Vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten hebben geen bewijs van schadelijke effecten aangetoond.

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van claritromycine op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke bijwerkingen zoals duizeligheid, draaierigheid, verwardheid en desoriëntatie, die kunnen optreden bij dit geneesmiddel, voordat patiënten gaan autorijden of gaan machines bedienen. Visusstoornissen en wazig zicht kunnen van invloed zijn op het vermogen van een patiënt om te rijden of machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

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

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

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

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

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

<b>Systeem/ orgaanklassen</b>	<b>Zeer vaak <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Vaak <math>\geq 1/100</math> tot <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Soms <math>\geq 1/1.000</math> tot <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Niet bekend* (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens)</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>			Cellulitis <sup>1</sup> , candidiasis, gastro- enteritis <sup>2</sup> , infectie <sup>3</sup> , vaginale infectie	Pseudomembra- neuze colitis, erysipelas
<b>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</b>			Leukopenie, neutropenie <sup>4</sup> , thrombocytopenie <sup>3</sup> , eosinofilie <sup>4</sup>	Agranulocytose, thrombocytopenie

<b>Systeem/ orgaanklassen</b>	<b>Zeer vaak ≥1/10</b>	<b>Vaak ≥ 1/100 tot &lt; 1/10</b>	<b>Soms ≥1/1.000 tot &lt; 1/100</b>	<b>Niet bekend* (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens)</b>
<b>Immuun- systeem- aandoeningen<sup>5</sup></b>			Anafylactoïde reactie <sup>1</sup> , overgevoeligheid	Anafylactische reactie, angio- oedeem
<b>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</b>			Anorexia, verminderde eetlust	
<b>Psychische stoornissen</b>		Slapeloosheid	Angst, nervositeit <sup>3</sup>	Psychose, verwardheid <sup>5</sup> , depersonalisatie, depressie, desoriëntatie, hallucinaties abnormale dromen, manie
<b>Zenuwstelsel- aandoeningen</b>		Dysgeusie, hoofdpijn	Bewustzijnsverlies <sup>1</sup> , dyskinesie <sup>1</sup> , duizeligheid, slapeloosheid <sup>6</sup> , tremor	Convulsies, ageusie, parosmie, anosmie, paresthesie
<b>Oogaandoening en</b>				Visuele beperking Wazig zicht
<b>Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen</b>			Vertigo, verminderd gehoor, tinnitus	Doofheid
<b>Hart- aandoeningen</b>			Hartstilstand <sup>1</sup> , atriumfibrillatie <sup>1</sup> , QT- verlenging op het elektrocardiogram, extrasystolie <sup>1</sup> , palpitaties	Torsade de pointes, ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie
<b>Bloedvat- aandoeningen</b>		Vasodilatie <sup>1</sup>		Hemorragie
<b>Ademhallings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</b>			Astma <sup>1</sup> , epistaxis <sup>2</sup> , pulmonair embolisme <sup>1</sup>	

<b>Systeem/ orgaanklassen</b>	<b>Zeer vaak ≥1/10</b>	<b>Vaak ≥ 1/100 tot &lt; 1/10</b>	<b>Soms ≥1/1.000 tot &lt; 1/100</b>	<b>Niet bekend* (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens)</b>
<b>Maagdarm- stelsel- aandoeningen</b>		Diarree, braken, dyspepsie, misselijkheid, abdominale pijn	Esofagitis <sup>1</sup> , Gastro-oesofageale reflux ziekte <sup>2</sup> , gastritis, proctalgie <sup>2</sup> , stomatitis, glossitis, opgezette buik <sup>4</sup> , constipatie, droge mond, eructatie, flatulentie	Acute pancreatitis, tongverkleuring, tandverkleuring
<b>Lever- en gal- aandoeningen</b>		Abnormale leverfunctietesten	Cholestase <sup>4</sup> , hepatitis <sup>4</sup> , verhoogd alanine- aminotransferase, verhoogd aspartaat- aminotransferase, verhoogd gamma- glutamyltransferase <sup>4</sup>	Leverfalen, hepatocellulaire geelzucht
<b>Huid- en onderhuid- aandoeningen</b>		Uitslag, hyperhidrose	Bulleuze dermatitis <sup>1</sup> , pruritus, urticaria, maculopapulaire rash <sup>3</sup>	Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR) (bijv. acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)), Stevens-Johnson syndroom <sup>5</sup> , toxische epidermale necrolyse <sup>5</sup> , geneesmiddelen- uitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acne
<b>Bot-, skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen</b>			Spierspasmes <sup>3</sup> , musculoskeletale stijfheid <sup>1</sup> , myalgia <sup>2</sup>	Rhabdomyolyse <sup>2,6</sup> , myopathie

<b>Systeem/ orgaanklassen</b>	<b>Zeer vaak ≥1/10</b>	<b>Vaak ≥ 1/100 tot &lt; 1/10</b>	<b>Soms ≥1/1.000 tot &lt; 1/100</b>	<b>Niet bekend* (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens)</b>
<b>Nier- en urine- aandoeningen</b>			Verhoogd bloedcreatinine <sup>1</sup> , Verhoogd bloedureum <sup>1</sup>	Nierfalen, interstitiële nefritis
<b>Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen</b>	Flebitis op de injectieplaats <sup>1</sup>	Pijn op de injectieplaats <sup>1</sup> , ontsteking op de injectieplaats <sup>1</sup>	Malaise <sup>4</sup> , pyrexie <sup>3</sup> , asthenie, pijn op de borst <sup>4</sup> , rillingen <sup>4</sup> , vermoeidheid <sup>4</sup>	
<b>Onderzoeken</b>			Abnormale albumine globuline ratio <sup>1</sup> , verhoogd bloed alkalinefosfatase <sup>4</sup> , verhoogd bloed lactaatdehydrogena- se <sup>4</sup>	Verhoogde INR, verlengde protrombinetijd, abnormale kleur van de urine

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

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

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

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

<sup>5, 6</sup> zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

\* Omdat deze reacties vrijwillig worden gerapporteerd door een populatie van onbekende grootte, is het niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van de frequentie of om een verband aan te tonen met blootstelling aan medicijnen. De blootstelling van de patiënt wordt geschat op meer dan 1 miljard behandelingsdagen voor claritromycine.

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

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

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

Nadat het middel in de handel is gebracht zijn geneesmiddelinteracties gemeld, evenals effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) (bv. slaperigheid en verwardheid) tijdens gelijktijdig gebruik van claritromycine en triazolam. Aanbevolen wordt om de patiënt te controleren op toegenomen farmacologische effecten op het CZS (zie rubriek 4.5).

Er zijn zeldzame meldingen geweest van claritromycine tabletten met 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 patiëntengroepen: Bijwerkingen bij immunogecompromitteerde patiënten (zie rubriek e)

#### ***d. Pediatriche patiënten***

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

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

#### ***e. Andere speciale patiëntengroepen***

##### *Immunogecompromitteerde patiënten*

Bij patiënten met AIDS en andere immunogecompromitteerde patiënten die gedurende een lange tijd werden behandeld met de hogere doseringen van claritromycine voor mycobacteriële infecties was het vaak moeilijk een onderscheid te maken tussen bijwerkingen die mogelijk verband hielden met de toediening van claritromycine enerzijds en onderliggende tekenen van HIV of bijkomende ziekte anderzijds.

Bij volwassen patiënten waren de meest gemelde bijwerkingen van claritromycine met een totale dosering van 1000 mg en 2000 mg: misselijkheid, braken, smaakverandering, buikpijn, diarree, rash, flatulentie, hoofdpijn, obstipatie, gehoorstoornis, verhoging van serum-glutamaat-oxaalacetaat-transaminase (SGOT) en serum-glutamaat-pyruvaat-transaminase (SGPT). Dyspneu, slapeloosheid en droge mond kwamen ook voor, in een lage frequentie. De incidenties waren vergelijkbaar voor patiënten die 1000 mg en 2000 mg kregen, maar kwamen doorgaans ongeveer 3 tot 4 maal vaker voor bij patiënten die een totale dosering van 4000 mg claritromycine kregen.

Bij deze immunogecompromitteerde patiënten werden de laboratoriumwaarden geëvalueerd door analyse van deze waarden buiten het ernstig afwijkende niveau (d.w.z. de extreem hoge of lage grens) voor de specifieke test. Op basis van deze criteria had ongeveer 2% tot 3% van de patiënten die 1000 mg of 2000 mg claritromycine kregen last van ernstig abnormale verhoogde spiegels van SGOT en SGPT, en abnormaal lage hoeveelheden witte bloedcellen en bloedplaatjes. Een lager percentage patiënten in deze twee doseringsgroepen had ook een verhoogde bloedureumstikstofspiegel. Een iets hogere incidentie van abnormale waarden werd aangetroffen bij patiënten die 4000 mg per dag kregen; dit gold voor alle parameters behalve het aantal witte bloedcellen.

##### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

#### **4.9 Overdosering**

Rapporten hebben aangetoond dat de inname van grote hoeveelheden claritromycine gastro-intestinale klachten tot gevolg hebben. Eén patiënt, met een bipolaire stoornis, vertoonde een veranderde mentale status, paranoïde gedrag, hypokaliëmie en hypoxemie na inname van acht gram claritromycine.



De ongewenste effecten bij overdosering dienen met onmiddellijke verwijdering van niet-geabsorbeerd geneesmiddel en ondersteunende maatregelen behandeld te worden. Net zoals met andere macroliden, kan de hoeveelheid claritromycine in het serum niet verminderd worden door hemo- of peritoneaaldialyse.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, macroliden.  
ATC code: J01FA09.

Werkingsmechanisme:

Clarithromycine is een semi-synthetisch derivaat van erythromycine A. De antibacteriële werking wordt uitgeoefend door te binden aan de 50s ribosomale sub-unit 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 14-hydroxy-metabooliet van claritromycine heeft ook een antimicrobiële werking. De MIC's van deze metabooliet zijn gelijk aan of tweemaal zo hoog als die van de oorspronkelijke stof, behalve bij *H. influenzae*, waar de 14-hydroxy-metabooliet 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:

De resistentiemechanismen tegen macrolide antibiotica omvatten o.a. een verandering van de doelplaats van het antibioticum, of zijn gebaseerd op een wijziging en/of een actieve efflux van het antibioticum. De resistentie kan worden teweeggebracht door chromosomen of plasmiden, opgewekt worden of reeds bestaan. Macrolide-resistente bacteriën produceren enzymen die leiden tot methylering van restanten adenine op het ribosomale RNA en vervolgens tot remming van de binding van het antibioticum aan het ribosoom. Macrolide-resistente organismen zijn meestal kruisresistent tegen lincosamides en streptogramine B vanwege methylering van de ribosomale bindingsplaats. Claritromycine behoort ook tot de middelen die dit enzym sterk induceren. Bovendien hebben macroliden een bacteriostatische werking doordat ze de peptidyltransferase van ribosomen remmen. Een volledige kruisresistentie bestaat tussen claritromycine, erythromycine en azitromycine. Methicilline resistente stafylococci en penicilline resistente *Streptococcus pneumoniae* zijn resistent tegen macroliden zoals claritromycine.

### **Breekpunten**

Volgende EUCAST zijn de volgende breekpunten van toepassing op claritromycine:

Pathogenen	Gevoelig (mg/l)	Resistent (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Groepen A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>S pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>H influenzae</i>	≤ 1	> 32
<i>M catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5

### 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 groep A</i>
<i>Streptococcus groep B</i>
<i>Streptococcus groep C, F, G</i>
<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>Stafylococcus 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>Stafylococcus 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 uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd – vooral uit het jejunum– maar het middel ondergaat een uitgebreid first-pass metabolisme na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van een claritromycinetablet van 250 mg is ongeveer 50%. Voedsel vertraagt de absorptie enigszins, maar heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid. Daarom kan claritromycine onafhankelijk van de maaltijd worden gegeven. Door de chemische structuur (6-O-

methyletritromycine) wordt claritromycine nauwelijks afgebroken door maagzuur. Bij volwassenen werd een maximale plasmaconcentratie van 1 – 2 µg/ml claritromycine waargenomen na orale toediening van tweemaal daags 250 mg. Na toediening van tweemaal daags 500 mg was de maximale plasmaconcentratie 2,8 µg/ml.

Na toediening van 250 mg claritromycine tweemaal daags bereikt de microbiologisch actieve 14-hydroxymetabooliet een maximale plasmaconcentratie van 0,6 µg/ml. De steady-state wordt binnen 2 dagen na toediening bereikt.

#### *Distributie*

Claritromycine dringt goed in de diverse compartimenten door, met een schijnbaar distributievolume van 200-400 l. In sommige weefsels bereikt claritromycine een concentratie die enkele malen hoger ligt dan die van het circulerende geneesmiddel. Zowel in de tonsillen als in longweefsel zijn verhoogde concentraties waargenomen. Claritromycine dringt ook door in het maagslijm.

Bij therapeutische concentraties is claritromycine voor ongeveer 80% gebonden aan plasma-eiwitten.

#### Biotransformatie en eliminatie

Claritromycine wordt snel en uitgebreid in de lever gemetaboliseerd. Dit omvat vooral een N-dealkylering, oxidatie en stereospecifieke hydroxylering op plaats C 14.

De farmacokinetiek van claritromycine is niet lineair vanwege verzadiging van het hepatische metabolisme bij hoge doseringen. De eliminatiehalfwaardetijd nam na toediening van tweemaal daags 250 mg claritromycine toe van 2-4 uur tot 5 uur na tweemaal daags 500 mg. De halfwaardetijd van de actieve 14-hydroxymetabooliet ligt tussen de 5 en 6 uur na toediening van tweemaal daags 250 mg claritromycine.

Na orale toediening van radioactieve claritromycine werd 70 – 80% van de radioactiviteit in de feces aangetroffen. Ongeveer 20 – 30% van de claritromycine komt als onveranderde actieve stof in de urine terecht. Dit percentage is hoger bij een hogere dosis. Bij een verminderde nierfunctie zijn de claritromycineconcentraties in het plasma hoger, als de dosis niet wordt verlaagd.

De totale plasmaklaring wordt geschat op ongeveer 700 ml/min bij een renale klaring van ongeveer 170 ml/min.

#### Speciale patiëntengroepen

Verminderde nierfunctie: een verminderde nierfunctie veroorzaakt verhoogde plasmaconcentraties van claritromycine en de actieve metabolieten.

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

Bij 4 weken durende dierproeven bleek de toxiciteit van claritromycine dosisafhankelijk te zijn en verband te houden met de duur van de behandeling. Bij alle soorten werden de eerste tekenen van toxiciteit in de lever waargenomen, waar na 14 dagen beschadigingen werden waargenomen bij honden en apen. De mate van systemische blootstelling in verband met deze toxiciteit is niet in detail bekend, maar de toxische doseringen waren duidelijk hoger dan de voor mensen aanbevolen therapeutische doseringen. Andere aangetaste weefsels waren de maag, de thymus en andere lymfatische weefsels en 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

Kern:

Microkristallijne cellulose (E460)  
Croscarmellose natrium  
Magnesiumstearaat (E470b)  
Gepoederd cellulose  
Colloïdaal watervrij silicium

Filmomhulling:

Hypromellose (E464)  
lactose monohydraat  
titaniumdioxide (E171)  
macrogol 4000

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in PVC/aluminium blisters.

De blisters zijn verpakt in kartonnen doosjes.

*250 mg filmomhulde tabletten*

Verpakkingsgrootten:

7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 50, 60 of 100 filmomhulde tabletten.

*500 mg filmomhulde tabletten*

Verpakkingsgrootten:

7, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 30, 42, 50, 60, 100 of 140 filmomhulde tabletten.

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

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

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

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

RVG 30789 (Clarithromycine Sandoz 250 mg, filmomhulde tabletten).  
RVG 30790 (Clarithromycine Sandoz 500 mg, filmomhulde tabletten).

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 september 2004.  
Datum van laatste verlenging: 11 februari 2009.

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en de opmaak: 2 mei 2024.