

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clarithromycine Sandoz suspensie 125 mg/5 ml, granulaat voor orale suspensie
Clarithromycine Sandoz suspensie 250 mg/5 ml, granulaat voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Clarithromycine Sandoz suspensie 125 mg/5 ml, granulaat voor orale suspensie

Na reconstitutie bevat 1 ml orale suspensie 25 mg claritromycine, 5 ml orale suspensie bevat 125 mg claritromycine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 5 ml geconstitueerde suspensie bevat 2,4 g sucrose

Clarithromycine Sandoz suspensie 250 mg/5 ml, granulaat voor orale suspensie

Na reconstitutie bevat 1 ml orale suspensie 50 mg claritromycine, 5 ml orale suspensie bevat 250 mg claritromycine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 5 ml geconstitueerde suspensie bevat 2,4 g sucrose .

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat voor orale suspensie.

Wit tot beige granulaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Clarithromycine Sandoz suspensie is geïndiceerd voor volwassenen, jongeren en kinderen van 6 maanden tot 12 jaar voor de behandeling van de volgende acute en chronische infecties, wanneer deze veroorzaakt worden door voor claritromycine gevoelige bacteriën:

- Infecties van de bovenste luchtwegen zoals tonsillitis/faryngitis, als alternatief indien bèta-lactam antibiotica niet geschikt zijn.
- Acute otitis media bij kinderen.
- Infecties van de onderste luchtwegen zoals pneumonie verkregen buiten het ziekenhuis.
- Sinusitis en acute exacerbatie van chronische bronchitis bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.
- Huidinfecties en infecties van weke delen van milde tot gemiddelde ernst.

In een passende combinatie met een antibacteriële behandeling en een geschikt ulcer helend middel voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* bij volwassen patiënten met *Helicobacter pylori* gerelateerde ulcers (zie rubriek 4.2).

Er dient rekening te worden gehouden met de officiële richtlijnen met betrekking tot het correcte gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van claritromycine is afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt en dient altijd vastgesteld te worden door een arts.

Volwassenen en adolescenten:

- Standaarddosering: De gebruikelijke dosering is 250 mg tweemaal daags.
- Hoog gedoseerde behandeling (ernstige infecties): de gebruikelijke dosis kan verhoogd worden tot 500 mg tweemaal daags bij ernstige infecties.

*Eradicatie van *Helicobacter pylori* bij volwassenen:*

Bij patiënten met gastro-duodenale ulcers veroorzaakt door een *Helicobacter pylori* infectie, kan claritromycine als onderdeel van de eerste lijn tripletherapie gebruikt worden in een dosis van 500 mg tweemaal daags. De nationale aanbevelingen voor de eradicatie van de *Helicobacter pylori* moeten in overweging worden genomen.

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie:

De maximale aanbevolen dosering moet proportioneel verminderd worden afhankelijk van de renale insufficiëntie.

Bij een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min, moet de dosering gehalveerd worden tot 250 mg éénmaal daags of bij zeer ernstige infecties tot 250 mg tweemaal daags. De behandeling mag bij deze patiënten niet langer dan 14 dagen duren.

Kinderen van 6 maanden tot 12 jaar:

De gebruikelijke dosering is 7,5 mg/kg tweemaal daags.

Voor Claritromycine Sandoz suspensie 125 mg/5 ml:

Gewicht	Leeftijd	Dosering
8 - 11 kg	1 - 2 jaar	2,5 ml tweemaal daags
12 - 19 kg	2 - 4 jaar	5,0 ml tweemaal daags
20 - 29 kg	4 - 8 jaar	7,5 ml tweemaal daags
30 - 40 kg	8 - 12 jaar	10,0 ml tweemaal daags

Voor Claritromycine Sandoz suspensie 250 mg/5ml:

Gewicht	Leeftijd	Dosering
12 - 19 kg	2 - 4 jaar	2,5 ml tweemaal daags
20 - 29 kg	4 - 8 jaar	3,75 ml tweemaal daags
30 - 40 kg	8 - 12 jaar	5,0 ml tweemaal daags

Kinderen lichter dan 8 kg dienen op basis van hun lichaamsgewicht te worden behandeld. Er is klinisch onderzoek gedaan met claritromycine in een pediatrie suspensie bij kinderen van 6 maanden tot 12 jaar. Daarom dienen kinderen jonger dan 12 jaar claritromycine in een pediatrie

suspensie te gebruiken (granules voor orale suspensie). Er is beperkte ervaring met de behandeling van claritromycine bij kinderen jonger dan 6 maanden.

Voor de indicatie pneumonie verkregen buiten het ziekenhuis is het effect bij kinderen tot 3 jaar niet gedocumenteerd.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie met een creatinineklaring < 30 ml/min is, moet de dosis worden gehalveerd, b.v. 7,5 mg/kg éénmaal daags, en de behandeling mag niet langer dan 14 dagen duren.

Duur van de behandeling:

De duur van de behandeling met claritromycine is afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt. De duur van de behandeling wordt altijd vastgesteld door een arts.

- De gebruikelijke duur bij kinderen tot 12 jaar is 5 tot 10 dagen.
- De gebruikelijke duur bij volwassenen en adolescenten is 6 tot 14 dagen.
- De therapie dient na het verdwijnen van de symptomen tenminste twee dagen te worden gecontinueerd.
- Bij *streptococcus pyogenes* (bèta-haemolytische streptokokken) infecties dient de therapie tenminste 10 dagen te duren.
- Combinatietherapie voor de eradicatie van een *Helicobacter pylori* infectie, bijvoorbeeld 500 mg claritromycine tweemaal daags in combinatie met amoxicilline 1000 mg tweemaal daags en omeprazol 20 mg tweemaal daags, moet gedurende zeven dagen voortgezet worden.

Wijze van toediening:

Voor toediening moeten de granules gereconstitueerd worden met water, zie rubriek 6.6. Voor het toedienen na reconstitutie wordt gebruik gemaakt van een orale PE/PP-spuit met volumeaanduiding of een PP-maatlepel.

De granules van de orale suspensie kunnen een bittere nasmaak veroorzaken wanneer deze in de mond achterblijven. Dit kan worden vermeden door onmiddellijk na de inname van de suspensie iets te eten of te drinken.

Clarithromycine kan onafhankelijk van voedsel ingenomen worden. Voedsel heeft geen effect op de biologische beschikbaarheid. Voedsel vertraagt alleen in geringe mate de start van de absorptie van claritromycine.

4.3 Contra-indicaties

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

Gelijktijdige toediening van claritromycine met een van onderstaande geneesmiddelen is gecontra-indiceerd: astemizol, cisapride, domperidon, pimozide en terfenadine. Dit kan leiden tot verlenging van het QT-interval en cardiale aritmie, inclusief ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie en torsade de pointes (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige toediening van ticagrelor, ivabradine of ranolazine.

Gelijktijdige toediening van claritromycine en ergotalkaloïden (bijv. ergotamine of dihydroergotamine) is gecontra-indiceerd, aangezien dit kan leiden tot ergototoxiciteit (zie rubriek 4.5).

Clarithromycine mag niet worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van een verlengd QT-interval (congenitale of gedocumenteerde verworven QT-verlenging) of ventriculaire aritmie, inclusief torsade de pointes (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Clarithromycine mag niet tegelijk worden gebruikt met HMG-CoA-reductaseremmers (statines), 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 gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Clarithromycine mag niet worden toegediend aan patiënten met een elektrolytstoornis (hypokaliëmie of hypomagnesiëmie vanwege het risico van verlenging van het QT-interval).

Clarithromycine 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 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).

Clarithromycine wordt hoofdzakelijk door de lever gemetaboliseerd. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van claritromycine 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 cholestatische 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

Verlenging van cardiale repolarisatie en QT-interval, wat een risico op het ontstaan van cardiale aritmieën en torsades de pointes geeft, zijn waargenomen bij behandeling met macroliden, inclusief claritromycine (zie rubriek 4.8). Derhalve kunnen de volgende situaties leiden tot een verhoogd risico voor ventriculaire aritmie (inclusief torsade de pointes), en dient claritromycine met voorzichtigheid gebruikt te worden bij de volgende patiënten:

- Patiënten met coronaire hartziekte, ernstige hartinsufficiëntie, geleidingsstoornissen of klinisch relevante bradycardie.
- Patiënten met een elektrolytenstoornis. Claritromycine mag niet worden gegeven aan patiënten met hypokaliëmie (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, pimozide en terfenadine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- Claritromycine mag niet worden gebruikt bij patiënten met congenitale of bewezen 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*, 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 meteen met spoed een passende behandeling worden ingesteld.

Clarithromycine 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 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 sulfonyleureumderivaten) 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.

Patiënten die overgevoelig zijn voor lincomycine of clindamycine kunnen ook overgevoelig zijn voor claritromycine. Voorzichtigheid is geboden als claritromycine aan deze patiënten wordt voorgeschreven.

De claritromycinedosis moet worden verlaagd bij patiënten met nierinsufficiëntie, afhankelijk van de mate van insufficiëntie (zie sectie 4.2). Bij oudere patiënten moet men rekening houden met een mogelijke nierinsufficiëntie.

Clarithromycine is een CYP3A4 remmer. Gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die hoofdzakelijk via dit enzym worden gemetaboliseerd moet daarom alleen in uiterste noodzaak worden overwogen (zie sectie 4.5).

Exacerbatie of verergering van myasthenia gravis kan optreden.

Clarithromycine Sandoz suspensie bevat sucrose en natrium

Dit geneesmiddel bevat 2,4 g sucrose per 5 ml gebruiksklare suspensie. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij patiënten met diabetes mellitus.

Patiënten met de zeldzame erfelijke fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per doseringseendheid, 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

Geneesmiddelen die CYP3A 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, zou het beoogde therapeutische effect verminderd kunnen worden 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, vanwege het risico op een verlengd QT-interval en hartritmestoornissen, waaronder ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren en torsades de pointes (zie rubriek 4.3 en 4.4). Het gebruik van claritromycine is ook gecontra-indiceerd met ergotalkaloiden, 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 en 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 met het cytochroom-P450 systeem zijn o.a. fenytoïne, theofylline en valproaat.

Corticosteroiden

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

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 electrocardiogram 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.

Ciclosporine, tacrolimus en sirolimus

Gelijktijdig gebruik van oraal claritromycine en cyclosporine of tacrolimus heeft geleid tot een meer dan tweevoudige verhoging van de C_{\min} -concentraties van zowel cyclosporine als tacrolimus. Gelijkaardige effecten zijn ook te voorzien voor sirolimus. Wanneer een behandeling wordt gestart met claritromycine bij patiënten die reeds behandeld worden met één van deze immunosuppressiva, dienen de plasmaconcentraties cyclosporine, tacrolimus of sirolimus zorgvuldig gecontroleerd te worden en dient, indien nodig, de dosis verlaagd te worden. Wanneer claritromycine bij deze patiënten wordt gestopt, is zorgvuldige controle van de plasmaconcentraties van cyclosporine, tacrolimus of sirolimus opnieuw nodig om de dosisaanpassing te begeleiden.

Orale anticoagulantia (zoals: warfarine, rivaroxaban en apixaban)

Het gebruik van clarithromycine bij patiënten die warfarine gebruiken, kan leiden tot een versterkte invloed van de effecten van warfarine.

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).

De prothrombintijd dient regelmatig gecontroleerd te worden bij die patiënten (zie rubriek 4.4 en 4.8).

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

Clarithromycine (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} , AUC₀₋₂₄ 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 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 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 (250 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 presystemische 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, waaronder 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, 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 zidovudineconcentraties. 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.

Andere ototoxische geneesmiddelen, vooral aminoglycosiden

Bij gelijktijdige toediening van claritromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, vooral met aminoglycosiden, dienen gedurende en na de behandeling de vestibulaire en gehoorfuncties te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

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 bij 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 op 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.

Verapamil

Hypotensie, bradyaritmieën en lactische acidose zijn waargenomen bij patiënten die tegelijk claritromycine en verapamil gebruikten.

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 de zwangerschap is niet vastgesteld.

Afgaande op variabele resultaten verkregen via onderzoeken met dieren en ervaring met mensen kan de mogelijkheid van negatieve effecten op de 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 een zwangerschap niet geadviseerd zonder de voordelen zorgvuldig af te wegen tegen de risico's.

Borstvoeding

Clarithromycine 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. Het kan derhalve voorkomen dat de zuigeling zodanig last krijgt van diarree en schimmelinfectie van de muceuze membranen dat de borstvoeding dient te worden gestaakt. De mogelijkheid van sensibilisatie dient te worden overwogen. Het voordeel van de behandeling van de moeder dient te worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor het kind.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van claritromycine op de vruchtbaarheid bij mensen. Vruchtbaarheidsstudies 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. Visuele stoornissen en wazig zicht kunnen een effect hebben 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 of zonder reeds bestaande mycobacteriële infecties.

b. Tabel van de samenvatting van de bijwerkingen

Onderstaande paragraaf geeft een overzicht van bijwerkingen die zijn gemeld in klinische onderzoeken en verkregen uit post-marketing ervaring met alle farmaceutische vormen van claritromycine (granulaat voor orale suspensie, filmomhulde tabletten en tabletten met verlengde 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.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: cellulitis¹, candidiasis, gastro-enteritis², infectie³, vaginale infectie.

Niet bekend*: pseudomembraneuze colitis, erysipelas.

Bloed- en lymfestelaandoeningen

Soms: leukopenie, neutropenie⁴, trombocytemie³, eosinofilie⁴

Niet bekend*: agranulocytose, trombocytopenie.

Imuunsysteemaandoeningen*

Soms: Anafylactoïde reactie¹, overgevoeligheid.

Niet bekend*: anafylactische reacties, angio-oedeem.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: anorexie, verminderde eetlust.

Psychische stoornissen

Vaak: slapeloosheid

Soms: angst, nervositeit³

Niet bekend*: psychose, verwardheid⁵, depersonalisatie, depressie, desoriëntatie, hallucinatie, abnormale dromen, manie.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: dysgeusie, hoofdpijn.

Soms: bewustzijnsverlies¹, dyskinesie¹, duizeligheid, slaperigheid⁵, tremor.

Niet bekend*: convulsie, ageusie, parosmie, anosmie, paresthesie.

Oogaandoeningen

Niet bekend*: visuele stoornis, wazig zien

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: vertigo, gehoorstoornis, tinnitus.

Niet bekend*: doofheid.

Hartaandoeningen

Soms: hartstilstand¹, atriumfibrillatie¹, QT-verlenging op het electrocardiogram, extrasystolie¹, palpitaties.

Niet bekend*: Torsade de pointes, ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie.

Bloedvataandoeningen

Vaak: vasodilatatie¹

Niet bekend*: hemorragie.

Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen

Soms: astma¹, epistaxis², pulmonair embolisme¹

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: diarree, braken, dyspepsie, misselijkheid, buikpijn.

Soms: esofagitis¹, gastro-oesofageale reflux ziekte², gastritis, stomatitis, glossitis, opgezetten buik⁴, constipatie, droge mond, eructatie, flatulentie, proctalgie.

Niet bekend*: pancreatitis, reversibele tand- en tongverkleuring.

Lever- en galaandoeningen

Vaak: abnormale leverfunctietest.

Soms: cholestase⁴, hepatitis⁴, verhoogd alanine-aminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd gamma-glutamyltransferase⁴.

Niet bekend*: leverfalen, hepatocellulaire geelzucht.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huiduitslag, hyperhidrose.

Soms: bulleuze dermatitis¹, pruritus, urticaria, maculopapulaire huiduitslag.

Niet bekend*: ernstige cutane bijwerkingen (SCAR) (bijv. acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)), Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acne.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Soms: spierspasmus³, musculoskeletale stijfheid¹ en myalgia²

Niet bekend*: rhabdomyolyse^{2,6} en myopathie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: verhoogd bloedcreatinine¹, verhoogd bloedureum¹

Niet bekend*: nierfalen, interstitiële nefritis.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: flebitis op de injectieplaats¹

Vaak: pijn op de injectieplaats¹, ontsteking op de injectieplaats¹

Soms: malaise⁴, pyrexie³, asthenie, pijn op de borst⁴, rillingen⁴ vermoeidheid⁴.

Onderzoeken

Soms: Abnormale albumine globuline ratio¹, verhoogd bloed alkalinefosfatase⁴, verhoogd bloed lactaatdehydrogenase⁴

Niet bekend*: verhoogde INR (International normalised ratio)[#], verlengde protrombinetijd, abnormale kleur van de urine.

¹ bijwerkingen alleen gemeld bij de poeder voor oplossing voor injectie

² bijwerkingen alleen gemeld bij de tabletten met verlengde afgifte

³ bijwerkingen alleen gemeld bij het granulaat voor orale suspensie

⁴ bijwerkingen alleen gemeld bij de tabletten met directe afgifte

^{5,6} 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

Bij 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).

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.

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.

4.9 Overdosering

Symptomen van intoxicatie:

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 8 gram claritromycine.

Behandeling van intoxicatie:

Er is geen speciaal antidotum bij overdosering. Net zoals met andere macroliden. Serumspiegels van claritromycine kunnen niet door hemodialyse of peritoneaal dialyse verlaagd worden.

De ongewenste effecten bij overdosering dienen met onmiddellijke verwijdering van niet-geabsorbeerd geneesmiddel en ondersteunende maatregelen behandeld te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie

Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, Macroliden. ATC code: J01FA09.

Werkingsmechanisme

Clarithromycine, een semi-synthetisch derivaat van erythromycine oefent zijn antibacteriële werking uit door te binden aan de 50s ribosomale sub-unit van gevoelige bacteriën en door onderdrukking van de eiwitsynthese. Het is zeer potent tegen een grote variatie van aërobe en anaërobe grampositieve en gramnegatieve organismen. De minimale remmende concentraties (MIC's) van claritromycine liggen in het algemeen twee maal lager dan de MIC's voor erythromycine.

De 14-(R)-hydroxy metaboliet van claritromycine, een product van het metabolisme van de moederstof bij mensen heeft eveneens antimicrobiële activiteit. De MIC's van deze metaboliet zijn gelijk aan of twee maal hoger dan de MIC's van de moedercomponent, behalve voor *H. Influenzae*, waarvoor de 14-hydroxy metaboliet twee maal zo actief is als de moedercomponent.

PK/PD relatie

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

Resistentiemechanisme

De mechanismen van verworven resistentie bij macroliden zijn: de uitstroom van actief bestanddeel door een actief pompmechanisme, een induceerbare of constitutieve productie van methylase enzym dat het ribosomale doel modificeert, hydrolyse van de macroliden door esterases, chromosomale mutaties die een 50s ribosomaal eiwit veranderen.

Kruisresistentie tussen claritromycine en andere macroliden en clindamycine en lincomycine kunnen daarom voorkomen. Methicilline-resistente en oxacilline-resistente staphylococci (MSRA) en penicilline-resistente *Streptococcus pneumoniae* zijn resistent tegen alle huidige beschikbare bèta-lactam antibiotica en macroliden zoals claritromycine.

Breekpunten

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

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>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5

Gevoeligheid

De resistentie prevalentie voor bepaalde soorten kan geografisch en in de tijd verschillen en lokale informatie over resistentie is derhalve wenselijk, in het bijzonder wanneer ernstige infecties worden behandeld. Indien noodzakelijk dient er advies van een expert te worden ingewonnen wanneer de lokale resistentie prevalentie zodanig is dat het gebruik van claritromycine voor sommige types van infectie twijfelachtig is.

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

Gewoonlijk gevoelige soorten
Grampositieve aëroben
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
Gramnegatieve aëroben
<i>Haemophilus influenzae</i> ^s
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Helicobacter pylori</i> ²
Anderen micro-organismen
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> ^o
<i>Legionella pneumophila</i> ^o

<i>Mycobacterium avium</i> [°]
<i>Mycobacterium chelonae</i>
<i>Mycobacterium intrazellulare</i> [°]
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn
Grampositieve aëroben
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicilline-gevoelig)
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicilline-resistent) ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Inherente resistente organismen
Gramnegatieve aëroben
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
[°] De bijgewerkte gegevens waren niet beschikbaar tijdens de vrijgave van de tabellen. Primaire literatuur, wetenschappelijke standaard literatuur en therapeutische aanbevelingen suggereren gevoeligheid. [§] Inherente gevoeligheid van het merendeel van de isolaten toont tussenliggende resistentie. ⁺ Ten minste een gebied toont resistentiewaarden hoger dan 50%. ¹ In sommige onderzoeken zijn de resistentiewaarden > 10% ² De resistentiewaarde is > 10% bij de voorbehandelde patiënten

Overige informatie

De meeste beschikbare klinische gegevens uit gecontroleerde gerandomiseerde klinische studies demonstreren dat met claritromycine 500 mg tweemaal daags in combinatie met een ander antibioticum zoals amoxicilline of metronidazol en bijvoorbeeld omeprazol (gegeven als standaard dosering) gedurende 7 dagen, meer dan 80% eradicatie van *H. pylori* bereikt wordt bij patiënten met gastro-duodenale zweren. Zoals verwacht werd een significant lagere eradicatie gezien in patiënten met metronidazol-resistente *H. pylori* stammen. Vandaar dat met lokale informatie over de prevalentie van resistentie en lokale therapeutische richtlijnen rekening dient te worden gehouden bij de keus voor een geschikte combinatie als *H. pylori* eradicatie therapie. Verder dient bij patiënten met persisterende infectie met de mogelijkheid van secundaire resistentie (bij patiënten met primair gevoelige stammen) voor een antibioticum rekening te worden gehouden indien opnieuw behandeld wordt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Clarithromycine wordt snel en goed geabsorbeerd vanuit het maag-darmkanaal – voornamelijk vanuit het jejunum - maar ondergaat een ruim firstpass metabolisme na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van een 250 mg claritromycine tablet is ongeveer 50%. De biologische beschikbaarheid van de suspensie is identiek aan of iets hoger dan de biologische beschikbaarheid van de tabletten. Het farmacokinetische profiel van de suspensie bij kinderen komt overeen met het farmacokinetische profiel bij volwassenen. Voedsel vertraagt de absorptie in geringe mate, maar beïnvloedt de biologische beschikbaarheid niet. Claritromycine mag daarom worden toegediend zonder een voedselinname waarschuwing.

Als gevolg van zijn chemische structuur (6-O-methyl-erytromycine) is claritromycine zeer resistent tegen afbraak door maagzuur. Piek plasmaspiegels van 1 - 2 µg/ml claritromycine werden gezien bij volwassenen na orale toediening van 250 mg tweemaal daags. Na toediening van 500 mg claritromycine tweemaal daags werd een piek plasmaspiegel van 2,8 µg/ml verkregen. Bij kinderen werden de volgende steady-state parameters waargenomen na de negende dosis van een doseerschema

van 7,5 mg/kg tweemaal daags op gemiddelde van claritromycine: C_{max} 4,60 µg/ml, AUC 15,7 µg.uur/ml en T_{max} 2,8 uur. De overeenkomstige waarden voor de 14-OH metaboliet waren respectievelijk: 1,64 µg/ml, 6,69 µg.uur/ml en 2,7 uur.

Na toediening van 250 mg claritromycine tweemaal daags bereikte de microbiologisch actieve 14-hydroxy metaboliet maximale plasmaconcentraties van 0,6 µg/ml. Steady-state wordt bereikt binnen twee dagen na eerste dosering.

Distributie:

Clarithromycine penetreert goed in verschillende compartimenten; met een geschat distributievolume van 200 – 400 L bereikt claritromycine in bepaalde weefsels concentraties die enkele malen hoger liggen dan in het circulerend volume. Verhoogde concentraties zijn gevonden in tonsil- en longweefsel. Claritromycine penetreert ook in het maagslijm.

Clarithromycine is bij therapeutische concentraties voor ongeveer 80% gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie en eliminatie:

Clarithromycine wordt snel en extensief gemetaboliseerd in de lever. Metabolisme vindt voornamelijk plaats via N-dealkylering, oxidatie en stereospecifieke hydroxylatie van positie C14.

De farmacokinetiek van claritromycine is niet-lineair als gevolg van verzadiging van het hepatisch metabolisme bij hoge doseringen. De eliminatie halfwaardetijd werd verhoogd van 2-4 uur na toediening van 250 mg claritromycine tweemaal per dag naar 5 uur na toediening van 500 mg claritromycine tweemaal per dag. Bij een dosering van 250 mg elke 12 uur, varieert de halfwaardetijd van de actieve 14-hydroxy metaboliet tussen 5 en 6 uur.

Na orale toediening van radioactief claritromycine werd 70 - 80% van de radioactiviteit in de feces teruggevonden. Ongeveer 20 - 30% van de hoeveelheid claritromycine wordt als onveranderd actief bestanddeel in de urine teruggevonden. Dit aandeel neemt toe als de dosis wordt verhoogd. Nierinsufficiëntie verhoogt de plasmaspiegels van claritromycine, indien de dosis niet wordt verlaagd. De totale plasmaklaring werd bepaald op ongeveer 700 ml/min, met een renale klaring van ongeveer 170 ml/min.

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie: een verlaagde nierwerking resulteert in een verhoogde plasma concentratie van claritromycine en van de actieve metaboliet.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In 4 weken durende studies met dieren bleek dat de toxiciteit van claritromycine gerelateerd is aan de dosis en aan de duur van de behandeling. Bij alle soorten werden de eerste tekenen van toxiciteit in de lever gezien. Hepatische laesies werden waargenomen bij honden en apen binnen 14 dagen. De systemische expositie niveaus bij deze toxiciteit zijn niet bekend, maar de toxische doses (300 mg/kg/dag) waren duidelijk hoger dan de aanbevolen dosis voor de behandeling van mensen. Andere aangetaste weefsels waren de maag, de thymus en andere lymfatische weefsels en de nieren. Bij bijna therapeutische dosis deden zich conjunctivale injectie en tranenvloed voor bij honden alleen. Bij een zware dosis van 400 mg/kg/dag ontwikkelden sommige honden en apen corneale vertroebeling en/of oedeem. Jeugdige dieren lieten gelijke toxiciteitsprofielen zien ten opzicht van volwassen dieren, desondanks werd verhoogde nefrotoxiciteit waargenomen in neonatale ratten.

In *in vitro*- en *in vivo*-studies met claritromycine zijn geen genotoxische effecten waargenomen. Reproductie toxiciteitsstudies hebben laten zien dat de toediening van claritromycine in doseringen die tweemaal de klinische dosis was bij konijnen (iv) en tien maal de klinische dosis bij apen (po) resulteerde in een verhoogde incidentie van spontane abortussen. Deze doseringen zijn in verband

gebracht met zwangerschapstoxiciteit. Embryotoxiciteit of teratogeniciteit werd niet gerapporteerd na studies op ratten. Cardiovasculaire vervormingen zijn waargenomen bij ratten die werden behandeld met doses van 150 mg/kg/d. Bij muizen die zeventig maal de klinische dosis werd toegediend, trad een hazenlip op met variërende incidenties (3-30%). Claritromycine werd aangetroffen in de moedermelk van dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poloxameer 188
Povidon K-30
Hypromellose
Macrogol 6000
Titanium dioxide (E171)
Metacrylzuur-ethyl acrylaat copolymeer (1:1)
Triethylcitraat
Glycerol monostearaat
Polysorbaat 80
Sucrose
Maltodextrine
Kaliumsorbaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Xanthan gum
Fruit punch smaak (natuurlijke en kunstmatige smaakstoffen, inclusief maltodextrine, gemodificeerd zetmeel, natrium en maltol)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.
Na reconstitutie 14 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Na reconstitutie: Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

60 ml, 120 ml en 240 ml HDPE flacons, met PP-schroefdop (druk en draai) met veiligheidsring, een PE/PP spuit (5 ml) met volumeaanduiding op 2,5 ml; 3,75 ml en 5,0 ml en/of een PP-maatlepel met volumeaanduiding op 1,25 ml; 2,5 ml en 5,0 ml.

Claritromycine Sandoz suspensie 125 mg/5 ml

Verpakkingsgrootten:

1 flacon bevat 27,3 g granulaat voor orale suspensie voor 40 ml gereconstitueerde suspensie (benodigde hoeveelheid water: 23,6 ml) of

34,1 g granulaat voor orale suspensie voor 50 ml gereconstitueerde suspensie (benodigde hoeveelheid water: 29,5 ml) of
41,0 g granulaat voor orale suspensie voor 60 ml gereconstitueerde suspensie (benodigde hoeveelheid water: 35,4 ml) of
47,8 g granulaat voor orale suspensie voor 70 ml gereconstitueerde suspensie (benodigde hoeveelheid water: 41,3 ml) of
54,6 g granulaat voor orale suspensie voor 80 ml gereconstitueerde suspensie (benodigde hoeveelheid water: 47,2 ml) of
68,3 g granulaat voor orale suspensie voor 100 ml gereconstitueerde suspensie (benodigde hoeveelheid water: 59,0 ml) of
81,9 g granulaat voor orale suspensie voor 120 ml gereconstitueerde suspensie (benodigde hoeveelheid water: 70,8 ml).
Verpakking van 2 x 60 ml gereconstitueerde suspensie bevat: 2 flacons van elk 41,0 gram granulaat voor orale suspensie voor 2 x 60 ml gereconstitueerde suspensie (benodigde hoeveelheid water 2 x 35,4 ml).

Clarithromycine Sandoz suspensie 250 mg/5 ml

Verpakkingsgrootten:

1 flacon bevat 34,1 g granulaat voor orale suspensie voor 50 ml gereconstitueerde suspensie (benodigde hoeveelheid water: 28,5 ml) of
41,0 g granulaat voor orale suspensie voor 60 ml gereconstitueerde suspensie (benodigde hoeveelheid water: 34,2 ml) of
47,8 g granulaat voor orale suspensie voor 70 ml gereconstitueerde suspensie (benodigde hoeveelheid water: 39,9 ml) of
54,6 g granulaat voor orale suspensie voor 80 ml gereconstitueerde suspensie (benodigde hoeveelheid water: 45,6 ml) of
68,3 g granulaat voor orale suspensie voor 100 ml gereconstitueerde suspensie (benodigde hoeveelheid water: 57,0 ml).
Verpakking van 2 x 60 ml gereconstitueerde suspensie bevat: 2 flacons van elk 41,0 gram granulaat voor orale suspensie voor 2 x 60 ml gereconstitueerde suspensie (benodigde hoeveelheid water 2 x 34,2 ml).

1, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100 flacons.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De flacon dient met twee derde van de totaal benodigde hoeveelheid water te worden gevuld, dan krachtig te worden geschud en met water tot de maatstreep aangevuld te worden en nogmaals geschud te worden. De flacon dient krachtig te worden omgeschud voor elke toediening.

Na reconstitutie met water ontstaat een wit tot beige suspensie.

Als de dosis moet worden gegeven met behulp van de orale doseerspuit, dient de spuitadapter in de flaconhals te worden gedrukt.

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 VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Clarithromycine Sandoz suspensie 125 mg/5 ml, granulaat voor orale suspensie: RVG 30849
Clarithromycine Sandoz suspensie 250 mg/5 ml, granulaat voor orale suspensie: RVG 30850

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 november 2004.
Datum van laatste verlenging: 21 januari 2009.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 1 mei 2024.