

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clarithromycine Doc Generici 500 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een filmomhulde tablet bevat 500 mg claritromycine.

Hulpstof(fen) met bekend effect: natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lichtgele, capsulevormige, filmomhulde tabletten voorzien van de inscriptie “CLA500” aan de ene zijde en “APO” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Clarithromycine is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen in de leeftijd van 12 jaar en ouder. (Formuleringen alleen voor volwassenen, bijv. tabletten).

Clarithromycine is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende acute en chronische bacteriële infecties, indien veroorzaakt door organismen die gevoelig zijn voor claritromycine.

- infecties van de bovenste luchtwegen, zoals tonsillitis/faryngitis, als alternatief wanneer β -lactam antibiotica niet geschikt zijn.
- acute otitis media bij kinderen.
- infecties van de onderste luchtwegen, zoals pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis.
- sinusitis en acute exacerbatie van chronische bronchitis bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar.
- huidinfecties en infecties van weke delen in een passende combinatie met een antibacteriële behandeling en een geschikt ulcer-helend middel voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* bij volwassen patiënten met ulcera geassocieerd met *Helicobacter pylori* (zie rubriek 4.2).

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van claritromycine is afhankelijk van het type en de ernst van de infectie en dient altijd vastgesteld te worden door een arts.

Volwassenen en adolescenten (inclusief ouderen)

Standaarddosis: de gebruikelijke dosis is 250 mg tweemaal daags ('s morgens en 's avonds).

Hoog gedoseerde behandeling (bij ernstige infecties): de gebruikelijke dosis kan verhoogd worden tot 500 mg tweemaal daags bij ernstige infecties.

Pediatriische patiënten (ouder dan 12 jaar):

Gebruik als voor volwassenen.

Eradicatie van Helicobacter pylori bij volwassenen

Bij patiënten met gastroduodenale ulcera veroorzaakt door een Helicobacter pylori infectie, wordt claritromycine als onderdeel van de eerstelijns-triple-therapie toegediend in een dosering van 500 mg tweemaal daags. Er dient rekening te worden gehouden met de nationale aanbevelingen voor Helicobacter pylori eradicatie.

Dosering bij renale insufficiëntie

Doorgaans zijn dosisaanpassingen niet noodzakelijk, behalve in patiënten met ernstige renale insufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min (< 0,5 ml/s)). Indien aanpassing van de dosering nodig is, moet de totale dagdosis gehalveerd worden, b.v. 250 mg eenmaal daags of 250 mg tweemaal daags bij meer ernstige infecties. Deze patiënten mogen niet langer dan 14 dagen worden behandeld.

Pediatriische patiënten (tot 12 jaar oud):

De aanbevolen dosis is 7,5 mg/kg tweemaal daags ('s morgens en 's avonds).

<u>Gewicht</u>	<u>Dosering</u>
30 - 40 kg	250 mg tweemaal daags

Het gebruik van claritromycine in de vorm van tabletten wordt afgeraden voor kinderen jonger dan 12 jaar met een lichaamsgewicht van minder dan 30 kg. Gebruik claritromycine pediatriische suspensie daar dit meer geschikt is voor deze patiënten.

Er zijn klinische studies uitgevoerd met behulp van een claritromycine pediatriische suspensie bij kinderen van 6 maanden tot 12 jaar oud. Daarom dienen kinderen jonger dan 12 jaar claritromycine pediatriische suspensie (granules of suspensie voor oraal gebruik) te gebruiken.

Voor de indicatie pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis is geen effectiviteit vastgesteld bij kinderen jonger dan 3 jaar.

Bij patiënten met nierfunctiestoornis met creatinineklaring van minder dan 30 ml/min, dient de claritromycinedosering met de helft te worden verminderd, *d.w.z.* eenmaal daags 250 mg of tweemaal daags 250 mg bij ernstiger infecties. De behandeling dient niet langer dan 14 dagen te duren bij deze patiënten.

.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling met claritromycine is afhankelijk van het type en de ernst van de infectie en moet altijd worden vastgesteld door een arts.

- De gebruikelijke duur van de behandeling bij kinderen jonger dan 12 jaar is 5 tot 10 dagen (pediatriische suspensieformulering).
- De gebruikelijke duur van de behandeling bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar is 6 tot 14 dagen (formulering alleen voor volwassenen).
- De therapie dient na het verdwijnen van de symptomen voor ten minste twee dagen te worden gecontinueerd.
- Bij Streptococcus pyogenes (als bèta-hemolytische streptokokken-) infecties dient de therapie ten minste 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 7 dagen voortgezet worden.

Wijze van toediening

De tabletten moeten worden doorgeslikt met tenminste een half glas water.

Clarithromycine kan onafhankelijk van voedsel worden ingenomen. Voedsel is niet van invloed op de biologische beschikbaarheid. Voedsel vertraagt slechts enigszins het begin van de absorptie van clarithromycine.

De aanbevolen doseringen zijn niet allemaal mogelijk met dit product, echter er zijn producten met een lagere sterkte dan 500 mg beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

- Clarithromycine is gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor clarithromycine, voor andere macrolide antibiotica of voor één van de in rubriek 6 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdige toediening van clarithromycine en ergotamine of dihydro-ergotamine is gecontra-indiceerd, daar dit kan resulteren in ergototoxiciteit (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening van clarithromycine en één van de volgende middelen is gecontra-indiceerd: astemizol, cisapride, pimozide en terfenadine omdat dit kan resulteren in een verlenging van het QT-interval (congenitaal of een gedocumenteerd verlengd QT-interval) en hartaritmieën, inclusief ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren en torsade de pointes (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening met ticagrelor, ivabradine of ranolazine is gecontra-indiceerd.
- Clarithromycine dient niet te worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van verlenging van het QT-interval (congenitale of gedocumenteerde verkregen verlenging van het QT-interval) of ventriculaire hartaritmie, inclusief torsades de pointe (zie rubriek 4.4 en 4.5).
- Clarithromycine dient niet gelijktijdig met HMG-CoA reductaseremmers (statinen) die extensief worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (lovastatine of simvastatine) te worden gebruikt in verband met het verhoogde risico op myopathie, inclusief rabdomyolyse (zie rubriek 4.5).
- Zoals met andere sterke CYP3A4-remmers dient clarithromycine niet te worden gebruikt bij patiënten die colchicine innemen.
- Clarithromycine dient niet te worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie in combinatie met nierinsufficiëntie.
- Clarithromycine dient niet te worden gegeven aan patiënten met elektrolytstoornis (hypokaliëmie of hypomagnesiëmie vanwege het risico op verlenging van het QT-interval).
- Gelijktijdige toediening van clarithromycine en lomitapide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De arts dient clarithromycine niet voor te schrijven aan zwangere vrouwen zonder de voordelen zorgvuldig af te wegen tegen het risico, met name tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Clarithromycine wordt voornamelijk uitgescheiden door de lever. Daarom dient men voorzichtig te zijn met het toedienen van het antibioticum aan patiënten met leverfunctiestoornis. Men dient ook voorzichtig te zijn met het toedienen van clarithromycine aan patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornis.

Er zijn gevallen van fataal leverfalen (zie rubriek 4.8) gerapporteerd. Sommige patiënten kunnen reeds bestaande leverziekte hebben gehad of hebben andere hepatotoxische geneesmiddelen ingenomen. Men dient patiënten te adviseren te stoppen met de behandeling en contact op te nemen met hun arts wanneer zich tekenen en symptomen van leverziekte ontwikkelen zoals anorexia, geelzucht, donkere urine, pruritus of een gevoelige buik.

Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Bij een slechte nierfunctie dient de dosis te worden verlaagd, afhankelijk van de mate van nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Bij oudere patiënten dient met mogelijke nierinsufficiëntie rekening gehouden te worden.

Pseudo-membraneuze colitis is gerapporteerd bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief macroliden, en kan in ernst variëren van mild tot levensbedreigend. *Clostridium difficile* geassocieerde diarree (CDAD) is gerapporteerd bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief claritromycine, en kan in ernst variëren van milde diarree tot fatale colitis. Behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale flora van het colon. Dit kan leiden tot overvloedige groei van *C. difficile*. CDAD moet worden overwogen bij alle patiënten die diarree krijgen na gebruik van antibiotica. Een zorgvuldige anamnese is noodzakelijk daar het optreden van CDAD na meer dan twee maanden na de toediening van antibacteriële middelen is gemeld. Daarom dient stoppen met de behandeling met claritromycine te worden overwogen, ongeacht de indicatie. Er dienen microbiële tests te worden uitgevoerd en een adequate behandeling te worden gestart. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen dienen te worden vermeden.

Er zijn postmarketing meldingen van colchicinetoxiciteit met gelijktijdig gebruik van claritromycine en colchicine geweest, met name bij ouderen, waarbij sommige zich voordeden bij patiënten met nierinsufficiëntie. Een aantal van deze patiënten is overleden (zie rubriek 4.5). Gelijktijdige toediening van claritromycine en colchicine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Men dient voorzichtig te zijn met betrekking tot gelijktijdige toediening van claritromycine en triazolobenzodiazepinen, zoals triazolam en midazolam (zie rubriek 4.5).

Men dient voorzichtig te zijn met betrekking tot gelijktijdige toediening van claritromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, met name met aminoglycosiden. De vestibulaire en gehoorfunctie dient tijdens en na de behandeling te worden gemonitord.

Cardiovasculaire voorvallen

Bij behandeling met macroliden waaronder claritromycine zijn verlengde cardiale repolarisatie en een verlengd QT-interval gezien, wat een risico geeft op het ontstaan van cardiale aritmie en torsades de pointes (zie rubriek 4.8). Omdat de volgende situaties kunnen leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (waaronder torsade de pointes), moet claritromycine met voorzichtigheid worden gebruikt bij de volgende patiënten:

- patiënten met een kransslagaderaandoening, ernstige hartinsufficiëntie, geleidingsstoornissen of klinisch relevante bradycardie;
- Claritromycine mag niet worden gegeven aan patiënten met hypokaliëmie (zie rubriek 4.3);
- patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen met een QT-verlengend effect gebruiken (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 een aangeboren of gedocumenteerde verworven verlenging van het QT-interval 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: Met het oog op de opkomende resistentie van *Streptococcus pneumoniae* tegen macroliden, is het belangrijk dat gevoeligheidstests worden uitgevoerd bij het voorschrijven van claritromycine voor buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie. Bij in een ziekenhuis opgelopen pneumonie dient claritromycine te worden gebruikt in combinatie met aanvullende geschikte antibiotica.

Huidinfecties en infecties van weke delen van milde tot matige ernst: Deze infecties worden meestal veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes*, die beide resistent kunnen zijn voor macroliden. Daarom is het belangrijk gevoeligheidstests uit te voeren. In gevallen waarin geen bèta-lactam antibiotica kunnen worden gebruikt (bijv. allergie), zijn andere antibiotica, zoals clindamycine, mogelijk de eerste keuze als geneesmiddel. Op dit moment lijken macroliden alleen een rol te spelen bij een aantal huidinfecties en infecties van weke delen, zoals die, die worden veroorzaakt door *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris, en erysipelas en in situaties waarin geen penicillinebehandeling kan worden gebruikt.

In geval van ernstige acute overgevoeligheidsreacties, zoals anafylaxie, ernstige cutane bijwerkingen (SCAR) (bijv. acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), het syndroom van Stevens-Johnson, 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.

Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van claritromycine wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die het cytochroom CYP3A4 enzym induceren (zie rubriek 4.5).

HMG-CoA reductaseremmers (statinen): gelijktijdig gebruik van claritromycine met lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Men dient voorzichtig te zijn met het voorschrijven van claritromycine met andere statinen. Rhabdomyolyse is gerapporteerd bij patiënten die claritromycine en statinen innemen. Patiënten dienen te worden gemonitord op tekenen en symptomen van myopathie. In situaties waarin het gelijktijdige gebruik van claritromycine met statinen niet kan worden vermeden, is het raadzaam de laagst geregistreerde dosis van de statine voor te schrijven. Gebruik van een statine die niet afhankelijk is van CYP3A-metabolisme (bijv. fluvastatine) kan in overweging worden genomen (zie rubriek 4.5).

Orale hypoglycaemica/Insuline: Het gelijktijdige gebruik van claritromycine en orale hypoglycaemica (zoals sulfonyleureumverbindingen) en/of insuline kan resulteren in significante hypoglykemie. Zorgvuldige controle van glucose wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Orale anticoagulantia: 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). Er bestaat een risico van ernstige hemorragie en aanzienlijke verhogingen in International Normalized Ratio (INR) en protrombinetijd wanneer claritromycine gelijktijdig wordt toegediend met warfarine (zie rubriek 4.5). INR en protrombinetijden dienen regelmatig te worden gecontroleerd terwijl patiënten claritromycine en orale anticoagulantia gelijktijdig gebruiken.

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

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

Let op de mogelijkheid van kruisresistentie tussen claritromycine en andere macrolidegeneesmiddelen, evenals lincomycine en clindamycine.

Claritromycine Doc Generici bevat natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het gebruik van de volgende geneesmiddelen is strikt gecontra-indiceerd in verband met de mogelijkheid van ernstige geneesmiddelinteractie-effecten:

Cisapride, pimozide, astemizol en terfenadine

Verhoogde cisapridespiegels zijn gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig claritromycine en cisapride ontvingen. Dit kan resulteren in verlenging van QT en hartaritmieën inclusief ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie en torsades de pointes. Soortgelijke effecten zijn opgemerkt bij patiënten die gelijktijdig claritromycine en pimozide namen (zie rubriek 4.3).

Van macroliden is gerapporteerd dat zij het metabolisme van terfenadine veranderen. Dit resulteerde in verhoogde terfenadinespiegels, hetgeen soms in verband werd gebracht met hartaritmieën zoals verlengde QT, ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie en torsades de pointes (zie rubriek 4.3). In één onderzoek met 14 gezonde vrijwilligers resulteerde de gelijktijdige toediening van claritromycine en terfenadine in een twee- tot driedubbele verhoging van de serumspiegel van de zuurmetaboliët van terfenadine en in verlenging van het QT-interval, hetgeen geen enkel klinisch merkbaar effect had. Soortgelijke effecten zijn opgemerkt bij gelijktijdige toediening van astemizol en andere macroliden.

Ergotamine/dihydro-ergotamine

Postmarketing meldingen geven aan dat gelijktijdige toediening van claritromycine met ergotamine of dihydro-ergotamine in verband is gebracht met acute ergototoxiciteit, gekenmerkt door vasospasme en ischemie van de extremiteiten en andere weefsels inclusief het centrale zenuwstelsel. Gelijktijdige toediening van claritromycine en deze geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

HMG-CoA-reductaseremmers:

Gelijktijdig gebruik van claritromycine met lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) omdat deze statinen extensief worden gemetaboliseerd door CYP3A4 en gelijktijdige behandeling met claritromycine de plasmaconcentratie ervan verhoogt, waardoor het risico op myopathie, inclusief rabdomyolyse wordt verhoogd. Er zijn rapporten van rabdomyolyse ontvangen voor patiënten die claritromycine gelijktijdig met deze statinen innemen. Wanneer behandeling met claritromycine niet kan worden vermeden, moet behandeling met lovastatine of simvastatine gedurende de behandeling worden opgeschort.

Men dient voorzichtig te zijn met het voorschrijven van claritromycine met statinen. In situaties waarin het gelijktijdige gebruik van claritromycine met statinen niet kan worden vermeden, is het raadzaam de laagst geregistreerde dosis van de statine voor te schrijven. Gebruik van een statine die niet afhankelijk is van CYP3A-metabolisme (bijv. fluvastatine) kan in overweging worden genomen. Patiënten dienen te worden gemonitord op tekenen en symptomen van myopathie.

Het gebruik van claritromycine is ook gecontra-indiceerd bij ticagrelor, ivabradine en ranolazine (zie rubriek 4.3).

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

Effecten van andere geneesmiddelen op claritromycine

Geneesmiddelen die CYP3A4 induceren (bijv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, producten die sint-janskruid bevatten) kunnen claritromycinemetabolisme induceren. Dit kan resulteren in subtherapeutische claritromycinespiegels die leiden tot verminderde werkzaamheid. Bovendien kan het nodig zijn de plasmaspiegels van de CYP3A-inductor te controleren daar deze verhoogd kunnen zijn als gevolg van de CYP3A-remming door claritromycine (zie ook de relevante productinformatie voor de toegevoegde CYP3A4-remmer). Gelijktijdige toediening van rifabutine en claritromycine leidt tot een toename van de rifabutine en een afname van de claritromycine serumspiegels met een toename van het risico op uveïtis.

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

Efavirenz, nevirapine, rifampicine, rifabutine en rifapentine

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

Een 39% afname in AUC van claritromycine en een 34% toename in AUC van de actieve 14-OH-hydroxymetaboliet is gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van claritromycine met de CYP3A4-inductor efavirenz.

Etravirine

De blootstelling aan claritromycine werd verminderd door etravirine; concentraties van de actieve metaboliet, 14-OH-claritromycine, werden echter verhoogd. Doordat 14-OH-claritromycine verminderde activiteit tegen Mycobacterium avium complex (MAC) heeft, kan de totale activiteit tegen deze pathogeen veranderd zijn; daarom dienen alternatieven voor claritromycine te worden overwogen voor de behandeling van MAC.

Fluconazol

Gelijktijdige toediening van dagelijks 200 mg fluconazol en tweemaal daags 500 mg claritromycine aan 21 gezonde vrijwilligers leidde tot verhogingen in de gemiddelde steady-state minimum claritromycine concentratie (C_{min}) en gebied onder de curve (AUC) van respectievelijk 33% en 18%. Steady-state-concentraties van de werkzame metaboliet 14-OH-claritromycine werden niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening van fluconazol. Aanpassing van de claritromycinedosis is niet nodig.

Ritonavir

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

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

Interactie bij eradicatie van Helicobacter pylori regimens

Hoewel de plasmaconcentraties van claritromycine en omeprazol verhoogd kunnen zijn indien ze gelijktijdig worden ingenomen, is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk. Bij de aanbevolen doseringen is er geen klinisch relevante interactie tussen claritromycine en lansoprazol. Verhoogde

plasmaconcentraties van claritromycine kunnen ook voorkomen indien het gelijktijdig met antacida of ranitidine wordt ingenomen. Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk. Er zijn geen farmacokinetische interacties met relevante antibiotica die worden gebruikt bij H. pylori eradicaat therapie.

Effect van claritromycine op andere geneesmiddelen

Interacties op CYP3A-basis

Gelijktijdige toediening van claritromycine, waarvan bekend is dat het CYP3A en het transporteiwit P-glycoproteïne remt, en een geneesmiddel dat voornamelijk wordt gemetaboliseerd door CYP3A kan gepaard gaan met verhogingen in geneesmiddelconcentraties die zowel therapeutische effecten als bijwerkingen van het gelijktijdige geneesmiddel zou kunnen verhogen of verlengen. 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, astemizol, carbamazepine, cilostazol, cisapride, ciclosporine, disopyramide, ergotalkaloïden, lovastatine, methylprednisolon, midazolam, omeprazol, orale anticoagulantia (bijv. warfarine), atypische anti-psychoptica (bijv. quetiapine), pimozide, kinidine, rifabutine, sildenafil, simvastatine, tacrolimus, terfenadine, triazolam en vinblastine, maar deze lijst is niet uitputtend. Geneesmiddelen die door middel van soortgelijke mechanismen via andere isozymen binnen het cytochroom P450 systeem interactie geven omvatten fenytoïne, theofylline en valproaat.

Corticosteroiden

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

Anti-arrhythmica

Er zijn postmarketing meldingen geweest van torsades de pointes bij gelijktijdig gebruik van claritromycine en kinidine of disopyramide. Electrocardiogrammen dienen te worden gecontroleerd op QT-verlenging tijdens gelijktijdige toediening van claritromycine met deze geneesmiddelen. Serumspiegels van kinidine en disopyramide dienen te worden gecontroleerd tijdens behandeling met claritromycine.

Er zijn postmarketing meldingen van hypoglykemie bij de gelijktijdige toediening van claritromycine en disopyramide geweest. Daarom dienen bloedglucosepiegels te worden gemonitord tijdens gelijktijdige toediening van claritromycine en disopyramide.

Hydroxychloroquine en chloroquine

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

Orale hypoglycaemica/Insuline

Bij bepaalde hypoglykemische geneesmiddelen zoals nateglinide en repaglinide kan bij gelijktijdig gebruik remming van het CYP3A-enzym door claritromycine betrokken zijn en zou hypoglykemie kunnen veroorzaken bij gelijktijdig gebruik. Zorgvuldige controle van glucose wordt aanbevolen.

Omeprazol

Claritromycine (500 mg om de 8 uur) werd in combinatie met omeprazol (40 mg per dag) gegeven aan volwassen proefpersonen. De steady-state plasmaconcentraties van omeprazol werden verhoogd (C_{max} , AUC_{0-24} , en $t_{1/2}$ stegen met respectievelijk 30%, 89% en 34%), door de gelijktijdige toediening van claritromycine. De gemiddelde 24-uurs maag-pH-waarde was 5,2 wanneer omeprazol afzonderlijk werd toegediend en 5,7 wanneer omeprazol gelijktijdig werd toegediend met claritromycine.

Sildenafil, tadalafil en vardenafil

Elk van deze fosfodiesteraseremmers wordt, ten minste ten dele, gemetaboliseerd door CYP3A, en CYP3A kan worden geremd door gelijktijdig toegediend claritromycine. Gelijktijdige toediening van claritromycine met sildenafil, tadalafil of vardenafil zou waarschijnlijk resulteren in verhoogde blootstelling aan fosfodiesteraseremmer. Vermindering van de dosering van sildenafil, tadalafil en vardenafil dient in overweging te worden genomen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met claritromycine.

Theofylline, carbamazepine

Resultaten van klinische onderzoeken geven aan dat er een bescheiden, maar statistisch significante ($p \leq 0,05$) verhoging in circulerende theofylline- of carbamazepinespiegels was wanneer een van deze geneesmiddelen gelijktijdig met claritromycine werd toegediend. Dosisreductie dient mogelijk in overweging te worden genomen.

Tolterodine

De primaire metaboliseroute voor tolterodine is via de 2D6-isoform van cytochroom P450 (CYP2D6). In een subset van de populatie zonder CYP2D6 is de geïdentificeerde metaboliseroute echter via CYP3A. In deze populatiesubset resulteert remming van CYP3A in significant hogere serumconcentraties van tolterodine. Een verlaging van de tolterodinedosering kan nodig zijn in aanwezigheid van CYP3A-remmers, zoals claritromycine in de populatie van CYP2D6-arme metaboliseerders.

Triazolobenzodiazepinen (bijv. alprazolam, midazolam, triazolam)

Wanneer midazolam gelijktijdig werd toegediend met claritromycinetabletten (tweemaal daags 500 mg), werd de AUC van midazolam 2,7 keer verhoogd na intraveneuze toediening van midazolam en 7 keer na orale toediening. Gelijktijdige toediening van oraal midazolam en claritromycine dient te worden vermeden. Wanneer intraveneus midazolam gelijktijdig wordt toegediend met claritromycine moet de patiënt nauwlettend worden gemonitord om dosisaanpassing mogelijk te maken. Dezelfde voorzorgen dienen ook van toepassing te zijn op andere benzodiazepinen die worden gemetaboliseerd door CYP3A, inclusief triazolam en alprazolam. Voor benzodiazepinen die niet afhankelijk zijn van CYP3A voor hun eliminatie (temazepam, nitrazepam, lorazepam), is een klinisch belangrijke interactie met claritromycine onwaarschijnlijk.

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

Ciclosporine, tacrolimus en sirolimus

Gelijktijdig gebruik van claritromycine oraal en ciclosporine of tacrolimus resulteert in een meer dan 2-voudige toename van de C_{min} plasmaconcentraties van zowel ciclosporine en tacrolimus. Dezelfde effecten zijn ook te verwachten ten aanzien van sirolimus. Bij het starten van de behandeling met claritromycine bij patiënten die behandeld worden met elk van deze immunosuppressiva dienen de

ciclosporine-, tacrolimus- of sirolimusspiegels nauwgezet bewaakt te worden en de dosering verlaagd indien nodig. Wanneer de behandeling met claritromycine bij deze patiënten wordt gestaakt is nauwgezette controle van de plasmaspiegels van ciclosporine, tacrolimus of sirolimus opnieuw noodzakelijk om de dosis zo nodig weer aan te passen.

Orale anticoagulantia (zoals warfarine, rivaroxaban, apixaban)

Warfarine

Het gebruik van claritromycine bij patiënten die warfarine gebruiken kan leiden tot een versterkt anticoagulerend effect. Bij deze patiënten dient daarom de protrombine tijd regelmatig gecontroleerd te worden.

Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's)

Het DOAC's dabigatran en edoxaban zijn een substraat voor de efflux van transporteiwit P-gp. Rivaroxaban en

apixaban worden gemetaboliseerd via CYP3A4 en zijn tevens substraten voor P-gp.

Voorzichtigheid moet worden geboden wanneer claritromycine gelijktijdig wordt toegediend met deze middelen, met name bij patiënten met een hoog risico op bloedingen (zie rubriek 4.4).

Andere geneesmiddelinteracties

Aminoglycosiden

Voorzichtigheid is geboden met betrekking tot gelijktijdige toediening van claritromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, met name 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 zij CYP3A en Pgp remmen. Wanneer claritromycine en colchicine samen worden toegediend, kan remming van Pgp en/of CYP3A door claritromycine leiden tot verhoogde blootstelling aan colchicine (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Digoxine

Van digoxine wordt aangenomen dat het een substraat is voor effluxtransporter, P-glycoproteïne (Pgp). Van claritromycine is bekend dat het Pgp remt. Wanneer claritromycine en digoxine samen worden toegediend, kan remming van Pgp door claritromycine leiden tot verhoogde blootstelling aan digoxine. Verhoogde digoxineserumconcentraties bij patiënten die gelijktijdig claritromycine en digoxine ontvingen zijn ook gerapporteerd bij postmarketingbewaking. Sommige patiënten hebben klinische tekenen vertoond die overeenkomen met digoxinetoxiciteit, inclusief mogelijk fatale aritmieën. Serumdigoxineconcentraties dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd terwijl patiënten gelijktijdig digoxine en claritromycine ontvangen.

Zidovudine

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

Fenytöine en valproaat

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

aanbevolen bij gelijktijdige toediening met claritromycine. Er zijn verhoogde serumspiegels gerapporteerd.

Geneesmiddelinteracties op beide middelen

Atazanavir

Zowel claritromycine als atazanavir zijn substraten en remmers van CYP3A, en er zijn aanwijzingen voor een geneesmiddelinteractie op beide middelen. Gelijktijdige toediening van claritromycine (tweemaal daags 500 mg) met atazanavir (eenmaal daags 400 mg) resulteerde in een tweevoudige verhoging van blootstelling aan claritromycine en een 70% verlaging van blootstelling aan 14-OH-claritromycine, met een 28% verhoging van de AUC van atazanavir. In verband met de grote therapeutische breedte voor claritromycine, zou geen dosisverlaging nodig zijn bij patiënten met een normale nierfunctie. Voor patiënten met matige nierfunctie (creatinineklaring 30 tot 60 ml/min) dient de claritromycinedosis met 50% te worden verlaagd. Voor patiënten met creatinineklaring <30 ml/min dient de dosis claritromycine met 75% te worden verlaagd met behulp van een geschikte claritromycine formulering. Claritromycinedoses van meer dan 1.000 mg per dag dienen niet tegelijkertijd te worden toegediend met proteaseremmers.

Calciumkanaalblokkers

Men dient voorzichtig te zijn met betrekking tot de gelijktijdige toediening van claritromycine en calciumkanaalblokkers die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (bijv. verapamil, amlodipine, diltiazem) in verband met het risico op hypotensie. Plasmaconcentraties van claritromycine evenals calciumkanaalblokkers kunnen stijgen als gevolg van de interactie. Hypotensie, bradyaritmieën en lactacidose zijn opgemerkt bij patiënten die gelijktijdig claritromycine en verapamil innemen.

Itraconazol

Zowel claritromycine als itraconazol zijn substraten en remmers van CYP3A, dit leidt tot een geneesmiddelinteractie op beide middelen. Claritromycine kan de plasmaspiegels van itraconazol verhogen, terwijl itraconazol de plasmaspiegels van claritromycine kan verhogen. Patiënten die gelijktijdig itraconazol en claritromycine gebruiken dienen nauwlettend te worden gemonitord op tekenen en symptomen van verhoogd of verlengd farmacologisch effect.

Saquinavir

Zowel claritromycine als saquinavir zijn substraten en remmers van CYP3A, en er zijn aanwijzingen voor een geneesmiddelinteractie op beide middelen. Gelijktijdige toediening van claritromycine (tweemaal daags 500 mg) en saquinavir (zachte gelatine capsules, driemaal daags 1200 mg) aan 12 gezonde vrijwilligers resulteerde in een steady-state AUC en C_{max} -waarden van saquinavir die 177% en 187% hoger waren dan die, die werden gezien bij alleen saquinavir. Claritromycine AUC en C_{max} -waarden waren ongeveer 40% hoger dan die werden gezien bij alleen claritromycine. Wanneer de twee geneesmiddelen gedurende korte tijd gelijktijdig worden toegediend in de bestudeerde doses/formuleringen is geen dosisaanpassing nodig. Observaties van geneesmiddelinteractie-onderzoeken met behulp van de zachte gelatine capsuleformulering zijn mogelijk niet representatief voor de effecten die zijn opgemerkt met behulp van de harde saquinavir gelatine capsule. Observaties van geneesmiddelinteractie-onderzoeken die werden uitgevoerd met alleen saquinavir zijn mogelijk niet representatief voor de effecten die werden gezien bij behandeling met saquinavir/ritonavir. Wanneer saquinavir gelijktijdig met ritonavir wordt toegediend, dient men de mogelijke effecten van ritonavir op claritromycine te overwegen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van claritromycine voor gebruik tijdens zwangerschap is niet vastgesteld. Op basis van variabele resultaten die zijn verkregen uit onderzoeken bij dieren en ervaring met mensen kan de mogelijkheid van negatieve effecten op embryofetale ontwikkeling niet worden uitgesloten.

Sommige observationele onderzoeken die de blootstelling aan claritromycine tijdens het eerste en tweede trimester evalueren, hebben een verhoogd risico op een miskraam gerapporteerd in vergelijking met geen antibioticagebruik of ander antibioticagebruik tijdens dezelfde periode. De beschikbare epidemiologische onderzoeken over het risico op grote aangeboren afwijkingen bij gebruik van macroliden, waaronder claritromycine, tijdens de zwangerschap leveren tegenstrijdige resultaten op.

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

Borstvoeding

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

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

Er zijn geen gegevens over het effect van claritromycine op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Men dient rekening te houden met de mogelijkheid van duizeligheid, draaierigheid, verwardheid en desoriëntatie die zich kunnen voordoen met de medicatie alvorens patiënten een voertuig besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De zeer vaak voorkomende bijwerkingen met betrekking tot behandeling met claritromycine voor zowel volwassen als pediatrie patiënten zijn buikpijn, diarree, misselijkheid, braken en smaakverandering. Deze bijwerkingen zijn gewoonlijk mild in intensiteit en komen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van macrolide-antibiotica. (zie rubriek b van rubriek 4.8)

Er was geen significant verschil in de incidentie van deze gastro-intestinale bijwerkingen tijdens klinische onderzoeken tussen de patiëntpopulatie al dan niet met reeds bestaande mycobacteriële infecties.

b. Getabelleerde samenvatting van bijwerkingen

De volgende tabel toont bijwerkingen die zijn gerapporteerd in klinische onderzoeken en uit postmarketingervaring met tabletten met directe afgifte, granulaat voor orale suspensie, poeder voor oplossing voor injectie, tabletten met verlengde afgifte en tabletten met gereguleerde afgifte. De reacties die ten minste mogelijk werden geacht in verband met claritromycine worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie waarbij de volgende conventie werd gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (bijwerkingen van na het in de handel brengen; kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroepering worden bijwerkingen op volgorde van afnemende ernst weergegeven wanneer de ernst kon worden bepaald.

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en		Monoliasis	Cellulitis ¹ , candidiasis,	Pseudo-

parasitaire aandoeningen		van de mondholte	gastroenteritis ² , infectie ³ , vaginale infectie	membraneuze colitis, erysipelas
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Leukopenie, neutropenie ⁴ , trombocytose ³ , eosinofilie ⁴	Agranulocytose, trombocytopenie
Immuunsysteem-aandoeningen ⁵			Anafylactoïde reactie ¹ , overgevoeligheid	Anafylactische reactie, angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Anorexia, verminderde eetlust	
Psychische stoornissen		Slapeloosheid	Angst, nervositeit ³	Psychotische stoornis, verwardheid, depersonalisatie, depressie, desoriëntatie, hallucinatie, abnormale dromen, manie
Zenuwstelselaandoeningen		Dysgeusie, hoofdpijn, smaakverandering	Verlies van bewustzijn ¹ , dyskinesie ¹ , duizeligheid, slaperigheid ⁶ , tremor	Convulsie, ageusie, parosmie, anosmie, paresthesie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo, gehoorverlies, tinnitus	Doofheid
Hartaandoeningen			Hartstilstand ¹ , atriale fibrillatie ¹ , electrocardiogram met verlengde QT ⁷ , extrasystoles ¹ , palpitaties	Torsade de pointes ⁷ , ventriculaire tachycardie ⁷ , ventrikelfibrilleren
Bloedvataandoeningen		Vasodilatatie ¹		Hemorragie ⁸
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Astma ¹ , epistaxis ² , longembolie ¹	
Maagdarmsstelsel aandoeningen		Diarree ⁹ , braken, dyspepsie, misselijkheid, buikpijn	Esofagitis ¹ , gastro-oesofageale refluxziekte ² , gastritis, proctalgie ² , stomatitis, glossitis, buikdistensie ⁴ , constipatie, droge mond, eructatie, flatulentie,	Acute pancreatitis, tongverkleuring, gebitsverkleuring
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctie-test	Cholestase ⁴ , hepatitis ⁴ , alanine-aminotransferase	Leverfalen ¹⁰ , geelzucht, hepatocellulair

			verhoogd, aspartaatamino-transferase verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd ⁴	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag, hyperhidrose	Dermatitis bulleus ¹ , pruritus, urticaria, uitslag maculopapulair ³	Syndroom van Stevens-Johnson ⁵ , toxische epidermale necrolyse ⁵ , geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acne, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
Skeletspierstelsel - en bindweefsel-aandoeningen			Spierspasmen ³ , spierskeletstijfheid ¹ , myalgie ² , artralgie	Rabdomyolyse ^{2,11} , myopathie
Nier- en urinewegaandoeningen			Bloedcreatinine verhoogd ¹ , bloedureum verhoogd ¹	Nierfalen, interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen	Injectie plaatsflebitis ¹	Pijn op de injectieplek ¹ , ontsteking van de injectieplek ¹	Malaise ⁴ , pyrexie ³ , astenie, pijn op de borst ⁴ , koude rillingen ⁴ , vermoeidheid ⁴	
Onderzoeken			Albumine globuline verhouding abnormaal ¹ , alkalische fosfatase in bloed verhoogd ⁴ , bloedlactaatdehydrogenase verhoogd ⁴	International Normalized Ratio (INR) verhoogd ⁸ , protrombinetijd verlengd ⁸ , urinekleur abnormaal

¹ ADR's alleen gerapporteerd voor de formulering voor poeder voor oplossing voor injectie

² ADR's alleen gerapporteerd voor de tabletformulering met verlengde afgifte

³ ADR's alleen gerapporteerd voor het granulaat voor orale suspensieformulering

⁴ ADR's alleen gerapporteerd voor de tabletformulering met directe afgifte

^{5,7,9,10} Zie rubriek a)

^{6,8,11} Zie rubriek c)

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

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

Er zijn zeldzame rapporten van claritromycine tabletten met verlengde afgifte in de ontlasting geweest, waarvan er veel voorkwamen bij patiënten met anatomische (inclusief ileostomie of colostomie) of functionele maagdarmsstoornissen met verkorte GI-passagetijden. In een aantal rapporten zijn tabletresiduen gevonden in de context van diarree. Het is raadzaam dat patiënten die tabletresidu in de ontlasting en geen verbetering in hun aandoening ondervinden dienen te worden overgeschakeld op een andere claritromycineformulering (bijv. suspensie) of een ander antibioticum.

Speciale populatie: Bijwerkingen bij immuno-gecompromitteerde patiënten (zie rubriek e)

d. Pediatriche patiënten

Er zijn klinische studies uitgevoerd met behulp van een pediatriche claritromycine suspensie bij kinderen van 6 maanden tot 12 jaar oud. Daarom dienen kinderen jonger dan 12 jaar pediatriche claritromycine suspensie te gebruiken. Er zijn onvoldoende gegevens om een doseringsregime aan te bevelen voor gebruik van de claritromycine IV-formulering bij patiënten jonger dan 18 jaar.

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

e. Andere speciale populaties

Immunogecompromitteerde patiënten

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

Bij volwassen patiënten waren de meest frequent door patiënten die werden behandeld met totale dagelijkse doses van 1.000 mg en 2.000 mg claritromycine gerapporteerde bijwerkingen: misselijkheid, braken, smaakverandering, buikpijn, diarree, uitslag, flatulentie, hoofdpijn, constipatie, gehoorstoornis, serumglutamaatoxaalacetaattransaminase (SGOT) en serumglutamaatpyruvaattransaminase (SGPT) verhogingen. Aanvullende incidenten met lage frequentie omvatten dyspneu, slapeloosheid en droge mond. De incidenties waren vergelijkbaar voor patiënten die werden behandeld met 1.000 mg en 2.000 mg, maar over het algemeen ongeveer 3 tot 4 keer zo frequent voor die patiënten die totale dagelijkse doses ontvingen van 4.000 mg claritromycine.

Bij deze immunogecompromitteerde patiënten werden evaluaties van laboratoriumwaarden gemaakt door het analyseren van die waarden buiten het ernstig afwijkende niveau (d.w.z. de extreem hoge of lage limiet) voor de specifieke test. Op basis van deze criteria, had ongeveer 2% tot 3% van die patiënten die 1.000 mg of 2000 mg claritromycine per dag ontvingen ernstig abnormaal verhoogde SGOT- en SGPT-spiegels en abnormaal lage witte bloedcel- en bloedplaatjestellingen. Een lager percentage van patiënten in deze twee doseringsgroepen had ook verhoogde serumureumspiegels (BUN). Iets hogere incidenties van abnormale waarden werden opgemerkt voor patiënten voor alle parameters behalve witte bloedcel.

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 wijzen erop dat de inname van grote hoeveelheden claritromycine naar verwachting maagdarmsymptomen kan opleveren. Eén patiënt die een voorgeschiedenis van bipolaire stoornis had nam acht gram claritromycine in en vertoonde veranderde mentale toestand, paranoia gedrag, hypokaliëmie en hypoxemie.

Behandeling van intoxicatie:

Bijwerkingen bij overdosering dienen te worden behandeld door de prompte eliminatie van niet-geabsorbeerd geneesmiddel en ondersteunende maatregelen. Zoals bij andere macroliden, zullen claritromycine serumspiegels naar verwachting niet merkbaar worden beïnvloed door hemodialyse of peritoneale dialyse.

Ernstige acute allergische reacties, zoals anafylactische shock, kunnen in zeldzame gevallen optreden. Bij de eerste verschijnselen van overgevoeligheidsreacties dient de behandeling met claritromycine te worden gestaakt en passende maatregelen dienen onmiddellijk te worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: macroliden, ATC-code: J01F A09

Werkingsmechanisme:

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

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.

Resistentiemechanismen:

Resistentie tegen macrolide antibiotica wordt gemedieerd door een verandering van bindingsplaats van het macrolide, een wijziging van het antibioticum en/of een actieve efflux van het antibioticum.

De resistentie kan worden teweeggebracht door chromosomen of plasmiden, geïnduceerd worden of constitutief bestaan. In macrolide-resistente bacteriën worden enzymen gemaakt die leiden tot methylering van adenine op het ribosomale RNA. Claritromycine is een sterke inductor van dit enzym. Als gevolg daarvan wordt de binding van het antibioticum aan de 50s ribosomale subunit geremd. Door methylering van deze 50s ribosomale subunit bindingsplaats zijn macrolide-resistente micro-organismen in het algemeen kruisresistent tegen lincosamides (bijv. lincomycine) en streptogramine B. Ook bestaat de mogelijkheid van kruisresistentie tussen claritromycine en andere macroliden (bijv. erytromycine en azitromycine), en ook met clindamycine.

Daarnaast hebben macroliden een bacteriostatische werking doordat ze de peptidyltransferase van ribosomen remmen.

De meeste meticillineresistente stafylokokkenstammen en penicilline-resistente *Streptococcus pneumoniae* zijn ook resistent tegen macroliden zoals claritromycine.

Superinfectie met andere resistente micro-organismen kan optreden na behandeling van gevoelige pathogenen met claritromycine.

Breekpunten

Door de Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI, voorheen NCCLS) zijn in 2004 de volgende gevoeligheidsbreekpunten bepaald voor claritromycine:

- *Staphylococcus spp.*: $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ - gevoelig, $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ - resistent
- *Haemophilus spp.*: $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ - gevoelig, $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ - resistent
- *Streptococcus pneumoniae*: $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$ - gevoelig, $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ - resistent

- *Streptococcus spp.*, anders dan *S. pneumoniae*: $\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$ - gevoelig, $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ - resistent
- *Helicobacter pylori*: $\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$ - gevoelig, $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ - resistent

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor bepaalde stammen. Lokale informatie over resistentie is derhalve wenselijk, in het bijzonder wanneer ernstige infecties worden behandeld. Waar nodig dient advies van een expert te worden gezocht wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat de geschiktheid van het middel in ten minste sommige typen infecties twijfelachtig is.

Stammen die meestal gevoelig zijn
Aërobe gram-positieve micro-organismen
<i>Streptococcus</i> groep A
<i>Streptococcus</i> groep B
<i>Streptococcus</i> groep C, F, G
Aërobe gram-negatieve micro-organismen
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Anaërobe micro-organismen
<i>Bacteriodes</i> spp.
<i>Clostridium</i> spp., anders dan <i>Clostridium difficile</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Peptococcus</i> / <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Overige micro-organismen
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Stammen waarvoor verkregen resistentie een probleem kan opleveren
Aërobe gram-positieve micro-organismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicilline-gevoelig)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
Aërobe gram-negatieve micro-organismen
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
Inherent resistente organismen
Aërobe gram-positieve micro-organismen
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilline-resistent of erytromycine-resistent)
Overige micro-organismen
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

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

Overige informatie

Gevoeligheid en resistentie van *Streptococcus pneumoniae* en *Streptococcus* spp. voor claritromycine kunnen worden voorspeld door testen met erytromycine.

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 met lokale therapeutische richtlijnen rekening dient te worden gehouden bij de keus voor een geschikte combinatietherapie voor eradicatie van *H. pylori*. Verder dient bij patiënten met persistenten infecties rekening te worden gehouden met de mogelijke ontwikkeling van secundaire resistentie (bij patiënten met primair gevoelige stammen) voor een antimicrobieel middel indien opnieuw behandeld wordt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt claritromycine snel en goed uit het maagdkanaal geabsorbeerd - vooral uit het duodenum - maar het middel ondergaat een uitgebreid first-pass metabolisme. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 50%. Voedsel vertraagt de absorptie enigszins, maar heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid. Daarom kunnen claritromycine tabletten onafhankelijk van de maaltijd worden gegeven.

Door de chemische structuur (6-O-methyleerytromycine) wordt claritromycine niet afgebroken door maagzuur.

Na orale toediening bij volwassenen werden maximale claritromycine plasmaconcentraties waargenomen van 1 - 2 µg/ml (tweemaal daags 250 mg) en 2,8 µg/ml (tweemaal daags 500 mg). De maximale plasmaconcentratie van de actieve metaboliet 14-hydroxyclearitromycine was respectievelijk 0,6 µg/ml (tweemaal daags 250 mg) en 0,83 tot 0,88 µg/ml (tweemaal daags 500 mg). De farmacokinetiek van claritromycine is niet-lineair, maar de steady-state claritromycine plasmaconcentratie wordt binnen 2 tot 3 dagen na toediening bereikt.

Distributie

Claritromycine dringt goed in de diverse compartimenten door. Bij volwassenen wordt het distributievolume geschat op 200 - 400 l. In weefsels bereikt claritromycine concentraties die verscheidene malen hoger liggen dan die in de circulatie. Zowel in de tonsillen als in longweefsel zijn verhoogde concentraties waargenomen. Claritromycine dringt ook door in het maagslijmvlies.

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

Biotransformatie en eliminatie

Claritromycine wordt snel en in grote mate door de lever gemetaboliseerd door het cytochroom P-450 enzymstelsel. Metabolisme omvat voornamelijk N-dealkylatie, oxidatie en stereospecifieke hydroxylatie op positie C14.

De farmacokinetiek van claritromycine is niet-lineair ten gevolge van verzadiging van het metabolisme in de lever bij hoge doses. Na orale toediening neemt de eliminatiehalfwaardetijd toe van 2 - 4 uur na toediening van 250 mg claritromycine tweemaal daags tot 5 uur na toediening van 500 mg claritromycine tweemaal daags. Na orale toediening van 250 mg claritromycine tweemaal daags was de halfwaardetijd van de actieve metaboliet 14-hydroxyclearitromycine 5 - 6 uur.

Na orale toediening van radioactief gelabeld claritromycine werd 70 - 80% van de radioactiviteit gevonden in de feces. Ongeveer 20 - 30% van de hoeveelheid claritromycine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Dit percentage neemt toe bij toename van de dosis. Bij patiënten met nierinsufficiëntie kunnen claritromycine plasmaconcentraties stijgen als de dosering niet wordt verlaagd.

De totale plasmaklaring van claritromycine is ongeveer 700 ml/min (11,7 ml/s), met een renale klaring van ongeveer 170 ml/min (2,8 ml/s).

Verminderde nierfunctie:

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is een toename waargenomen van de plasmaspiegels van claritromycine en haar actieve metaboliet.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij studies van 4 weken met herhaalde toediening bij dieren bleek de toxiciteit van claritromycine gerelateerd te zijn aan de dosis en aan de duur van de behandeling. Bij alle soorten werden de eerste tekenen van toxiciteit in de lever gezien, waarbij binnen 14 dagen laesies werden waargenomen bij honden en apen. De met deze toxiciteit samenhangende systemische plasmaspiegels zijn niet bekend, maar toxische doseringen (300 mg/kg/dag) waren hoger dan de aanbevolen therapeutische dosering voor de mens.

Andere aangedane weefsels waren de maag, thymus en andere lymfatische weefsels, en de nieren. Bij bijna therapeutische doses trad alleen in honden conjunctivale injectie en lacrimatie op. Bij een dosis van 400 mg/kg/dag ontwikkelden sommige honden en apen corneale opaciteiten en/of oedeem.

Er werden geen mutagene effecten gezien in *in vitro* en *in vivo* studies met claritromycine.

Onderzoeken naar reproductietoxiciteit toonden aan dat de toediening van claritromycine aan konijnen (in doseringen van tweemaal de aanbevolen humane klinische dosering) en apen (in doseringen van tienmaal de aanbevolen humane klinische dosering) leidde tot een verhoogde incidentie van spontane abortussen. Deze doseringen waren duidelijk gerelateerd aan maternale toxiciteit. In teratogeniciteitsstudies met ratten is geen embryotoxiciteit of teratogeniciteit veroorzaakt door claritromycine waargenomen. Wel werden cardiovasculaire misvormingen gezien bij ratten behandeld met doseringen van 150 mg/kg/dag. In studies met muizen trad gespleten verhemelte op met verschillende mate van incidentie (3 - 30%) bij doseringen van 70 maal de aanbevolen humane klinische dosering.

Claritromycine werd aangetroffen in de melk van lacterende dieren.

In 3-dagen oude muizen en ratten waren de LD₅₀ waarden ongeveer de helft van die in volwassen dieren. Jonge dieren vertoonden vergelijkbare toxiciteitsprofielen als volwassen dieren alhoewel in enkele studies verhoogde nefrotoxiciteit is gerapporteerd bij neonatale ratten. Ook zijn geringe reducties in erythrocyten, trombocyten en leukocyten waargenomen bij jonge dieren.

Claritromycine is niet getest op carcinogeniciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet kern:

Croscarmellose natrium (E468)

Microkristallijne cellulose PH 102

Magnesiumstearaat (E572)

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Tabletomhulling:

Hypromellose 2910 E5 (E464)

Macrogol 8000

Titaandioxide (E171)

IJzeroxidegeel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (PVC/PVdC) met 14 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

DOC Generici S.r.l.

Via Turati 40

20121 Milaan

Italië

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

Clarithromycine Doc Generici 500 mg: RVG 34921

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 18 maart 2008

Datum van de laatste verlenging: 30 december 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.3, 4.4 en 4.5: 23 maart 2024