


## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**


## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clarithromycin Krka 250 mg filmomhulde tabletten  
 Clarithromycin Krka 500 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

250 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg clarithromycine.  
 500 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg clarithromycine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

250 mg: ovale, biconvexe, licht bruingeel filmomhulde tabletten van 15-15,2 mm lang en 8 mm breed.  
 500 mg: ovale, biconvexe, licht bruingeel filmomhulde tabletten van 19,5-19,8 mm lang en 10 mm breed.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Clarithromycin Krka filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van de volgende bacteriële infecties bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder, wanneer veroorzaakt door clarithromycine-gevoelige bacteriën (zie rubriek 4.4 en 5.1):

- Bacteriële faryngitis
- Lichte tot matige door de gemeenschap verworven pneumonie
- Acute bacteriële sinusitis (adequaat gediagnosticeerd)
- Acute exacerbatie van chronische bronchitis
- Huidinfecties en infecties van de weke weefsels van milde tot matige ernst
- In een geschikte combinatie met antibacteriële therapeutische regimes en een geschikt zweerhelende agens voor de uitroeiing van *Helicobacter pylori* bij patiënten met *Helicobacter pylori*-geassocieerde ulcera (zie rubriek 4.2).

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De dosering van Clarithromycin Krka filmomhulde tabletten is afhankelijk van het type en de ernst van de infectie en moet in elk geval bepaald worden door de arts.

#### Patiënten met infecties ter hoogte van de luchtwegen, de huid en de weke delen:

*Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)*

De gebruikelijke aanbevolen dosering van clarithromycine bij volwassenen is één 250 mg tablet tweemaal daags. In ernstigere infecties kan de dosering worden verhoogd tot 500 mg tweemaal daags.

PI_Text068462_ 1	– Updated:	Page 2 of 21
---------------------	------------	--------------


De gebruikelijke behandelingsduur is 6 tot 14 dagen.

*Kinderen jonger dan 12 jaar*

Het gebruik van clarithromycine tabletten is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 12 jaar. Klinische studies zijn uitgevoerd met behulp van clarithromycine pediatrische suspensie bij kinderen van 6 maanden tot 12 jaar oud. Daarom dienen kinderen onder de 12 jaar oud de clarithromycine pediatrische suspensie (granulaat voor orale suspensie) te gebruiken.

Uitroeiing van *H. pylori* bij patiënten met duodenale ulcera (volwassenen):

De gebruikelijke behandelingsduur bedraagt 6 tot 14 dagen.

Drievoudige Therapie:

Clarithromycine (500 mg) tweemaal daags en lansoprazol 30 mg tweemaal daags dient te worden gegeven met amoxicilline 1000 mg tweemaal daags.

Drievoudige Therapie:

Clarithromycine (500 mg) tweemaal daags en lansoprazol 30 mg tweemaal daags dient te worden gegeven met metronidazol 400 mg tweemaal daags.

Drievoudige Therapie:

Clarithromycine (500 mg) tweemaal daags en omeprazol 40 mg per dag moet worden gegeven met amoxicilline 1000 mg tweemaal daags of metronidazol 400 mg tweemaal daags.

Drievoudige therapie:

Clarithromycine (500 mg) tweemaal daags dient te worden gegeven met amoxicilline 1000 mg tweemaal daags en omeprazol 20 mg dagelijks.

Tweevoudige Therapie:

De gebruikelijke dosering van clarithromycine is 500 mg driemaal daags. Clarithromycine dient te worden toegediend met orale omeprazol 40 mg eenmaal daags. De pivotale studie werd uitgevoerd met omeprazol 40 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen. Ondersteunende studies zijn uitgevoerd met omeprazol 40 mg eenmaal daags gedurende 14 dagen.

Er moet rekening gehouden worden met de nationale aanbevelingen voor de uitroeiing van *H. pylori*.

Ouderen: Zoals bij volwassenen.

Nierfunctiestoornis:

Bij patiënten met nierfunctiestoornis met een creatinineklaring minder dan 30 ml/min, moet de dosering clarithromycine met de helft worden verminderd, dat wil zeggen 250 mg eenmaal daags, of 250 mg tweemaal daags bij ernstigere infecties. Bij deze patiënten mag de behandeling niet langer dan 14 dagen worden voortgezet.

Wijze van toediening:

De tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt met een voldoende hoeveelheid vloeistof (bv. Een glas water).

Clarithromycin Krka filmomhulde tabletten kunnen onafhankelijk van voedselinname gegeven worden.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor clarithromycine, voor andere macroliden of voor een van de in rubriek 6.1

PI_Text068462_ 1	– Updated:	Page 3 of 21
---------------------	------------	--------------


vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van claritromycine en ergotamine of dihydroergotamine is gecontra-indiceerd, omdat dit kan leiden tot ergot-toxiciteit.

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

Gelijktijdige toediening van clarithromycine en één van de volgende werkzame stoffen is gecontra-indiceerd: astemizol, cisapride, domperidon, pimozide en terfenadine, omdat dit kan leiden tot QT-verlenging en hartritmestoornissen, waaronder ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie en torsade de pointes (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Clarithromycine mag niet worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van QT-verlenging (aangeboren of bewezen verworven QT-verlenging) of ventriculaire aritmie, waaronder torsade de pointes (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

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

Gelijktijdige toediening met ticagrelor, ivabradine of ranolazine is gecontra-indiceerd.

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

Clarithromycine dient niet gelijktijdig te worden gebruikt met HMG-CoA-reductaseremmers (statines), die op grote schaal worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (lovastatine of simvastatine), vanwege het verhoogde risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse (zie rubriek 4.5).

Zoals met andere sterke CYP3A4-remmers mag clarithromycine niet worden gebruikt bij patiënten die colchicine nemen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Clarithromycine mag niet worden gebruikt bij patiënten die lijden aan ernstig leverfalen in combinatie met een verminderde nierfunctie.

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

Het gebruik van een antimicrobiële therapie, zoals clarithromycine, voor de behandeling van een *H. pylori* infectie kan organismen selecteren die geneesmiddel-resistent zijn.

De arts mag clarithromycine niet voorschrijven aan zwangere vrouwen zonder een zorgvuldige afweging van de voordelen tegenover de risico's, vooral tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

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

Clarithromycine wordt hoofdzakelijk door de lever gemetaboliseerd. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van het antibioticum aan patiënten met een gestoorde leverfunctie. Voorzichtigheid is ook geboden bij het toedienen van clarithromycine aan patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornissen, waaronder verhoogde leverenzymen, en hepatocellulaire en / of cholestatische hepatitis, met of zonder geelzucht, zijn gemeld met clarithromycine. Deze leverfunctiestoornis kan ernstig zijn en is meestal omkeerbaar. Er zijn gevallen van fataal leverfalen gemeld (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten hadden een bestaande leverziekte of gebruikten andere


hepatotoxische geneesmiddelen. Patiënten moeten worden geadviseerd om de behandeling te staken en contact op te nemen met hun arts als er zich tekenen of symptomen van een leveraandoening ontwikkelen zoals anorexie, geelzucht, donkere urine, pruritus of een pijnlijke buik.

Pseudomembraneuze colitis is gerapporteerd met bijna alle antibacteriële middelen inclusief macroliden, en kan in ernst variëren van matig tot levensbedreigend. Clostridium difficile-geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen waaronder claritromycine en kan in ernst variëren van milde diarree tot fatale colitis. Een behandeling met antibacteriële middelen wijzigt de normale flora in het colon, wat kan leiden tot overgroei van *C. difficile*. CDAD dient in overweging te worden genomen bij alle patiënten die diarree ontwikkelen na gebruik van antibiotica. Een zorgvuldige beoordeling van de medische geschiedenis is noodzakelijk aangezien er meer dan twee maanden na toediening van antibacteriële middelen nog meldingen zijn gedaan van CDAD. Daarom moet stopzetting van de behandeling met clarithromycine worden overwogen, ongeacht de indicatie. Er moet een microbiologisch onderzoek verricht worden en een gepaste behandeling worden gestart. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, moeten vermeden worden.

Er zijn post-marketing meldingen geweest van colchicinetoxiciteit bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine en colchicine, vooral bij ouderen, soms bij patiënten met nierinsufficiëntie. Sterfgevallen zijn gemeld bij sommige van deze patiënten (zie rubriek 4.5). Gelijktijdige toediening van clarithromycine en colchicine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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

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

#### Cardiovasculaire bijwerkingen

Verlenging van het QT-interval, dat de effecten op cardiale repolarisatie weerspiegelt, wat een risico op het ontwikkelen van hartritmestoornissen en torsade de pointes met zich meebrengt, is waargenomen bij patiënten die behandeld werden met macroliden, waaronder clarithromycine (zie rubriek 4.8). Vanwege een verhoogd risico op QT-verlenging en ventriculaire aritmieën (inclusief torsade de pointes), is het gebruik van clarithromycine gecontra-indiceerd: bij patiënten die astemizol, cisapride, domperidon, pimozone en terfenadine gebruiken; bij patiënten met hypokaliëmie; en bij patiënten met een voorgeschiedenis van QT-verlenging of ventriculaire hartritmestoornissen (zie rubriek 4.3).

Verder moet clarithromycine met voorzichtigheid worden gebruikt in het volgende:

- Patiënten met een coronaire hartziekte, ernstige hartinsufficiëntie, geleidingsstoornissen of klinisch relevante bradycardie.
- Patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken die verband houden met QT-verlenging andere dan die gecontra-indiceerd zijn.

Epidemiologische onderzoeken naar het risico op ongewenste cardiovasculaire uitkomsten met macroliden hebben variabele resultaten opgeleverd. Enkele observationele onderzoeken hebben een zeldzaam 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 afgewogen worden tegen de voordelen van behandeling.

Pneumonie: Aangezien er resistentie van de *Streptococcus pneumoniae* optreedt voor macroliden is het belangrijk dat de gevoeligheid getest wordt wanneer clarithromycine wordt voorgeschreven voor


een buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie. In geval van in het ziekenhuis opgelopen pneumonie moet clarithromycine toegediend worden in combinatie met bijkomende geschikte antibiotica.

Infecties van de huid en weke delen van milde tot matige ernst: Deze infecties worden meestal veroorzaakt door de *Staphylococcus aureus* en de *Streptococcus pyogenes*, die beide resistent kunnen zijn voor macroliden. Daarom is het belangrijk dat de gevoeligheid onderzocht wordt. In gevallen waar  $\beta$ -lactam-antibiotica niet gebruikt kunnen worden (bijv. bij allergie) zijn andere antibiotica zoals clindamycine het geneesmiddel van eerste keuze. Momenteel worden macroliden enkel geacht een rol te spelen in bepaalde infecties van de huid en de weke delen zoals infecties veroorzaakt door de *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris en erysipelas en in situaties waar een behandeling met penicilline niet mogelijk is.

In geval van ernstige acute overgevoeligheidsreacties zoals anafylaxie, purpura van Henoch-Schönlein, ernstige huidbijwerkingen (SCAR) (bijv. acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP)), het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse en geneesmiddel gerelateerde uitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)) moet de behandeling met clarithromycine onmiddellijk worden stopgezet en dient dringend met een aangepaste behandeling gestart te worden.

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdige toediening van clarithromycine met geneesmiddelen die het cytochroom CYP3A4 enzym induceren (zie rubriek 4.5).

HMG-CoA reductaseremmers (statines): Gelijktijdig gebruik van clarithromycine met lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van clarithromycine samen met andere statines. Rhabdomyolyse is gemeld bij patiënten die clarithromycine en statines innamen. Patiënten moeten gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van myopathie. In situaties waarin gelijktijdig gebruik van clarithromycine en statines niet te vermijden is, wordt aanbevolen de laagste geregistreerde dosis van het statine voor te schrijven. Het gebruik van een statine dat niet afhankelijk is van het CYP3A-metabolisme (bijv. fluvastatine) kan overwogen worden (zie rubriek 4.5).

Orale hypoglycemische middelen/insuline: Het gelijktijdige gebruik van clarithromycine en orale hypoglycemische middelen (zoals sulfonyleurea) en/of insuline kan resulteren in significante hypoglycemie. Zorgvuldige monitoring van glucose wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Orale anticoagulantia: Er is een risico op ernstige bloeding en een significante verhoging van de International Normalized Ratio (INR) en protrombinetijd wanneer clarithromycine gelijktijdig met warfarine wordt toegediend (zie rubriek 4.5). De INR en protrombinetijden moeten veelvuldig gecontroleerd worden bij patiënten die gelijktijdig clarithromycine en orale anticoagulantia krijgen (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden wanneer clarithromycine 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).

Net als bij andere antibiotica kan langdurig gebruik resulteren in kolonisatie met verhoogde aantallen resistente bacteriën en schimmels. In geval van een superinfectie dient een gepaste therapie te worden gestart.

Er dient ook aandacht geschonken te worden aan het mogelijke optreden van kruisresistentie tussen clarithromycine en andere macroliden zoals lincomycine en clindamycine.

Natrium:

PI_Text068462_1	– Updated:	Page 6 of 21
-----------------	------------	--------------


Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, 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 vanwege mogelijk ernstige effecten door geneesmiddeleninteracties:**

Astemizol, cisapride, domperidon, pimozide en terfenadine Verhoogde cisapride-concentraties zijn gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig met clarithromycine en cisapride behandeld werden. Dit kan resulteren in een verlengd QT-interval en hartritmestoornissen waaronder ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie en torsade de pointes. Gelijkaardige effecten zijn waargenomen bij gelijktijdige toediening van clarithromycine en pimozide (zie rubriek 4.3).

Van macroliden is gerapporteerd dat ze het metabolisme van terfenadine kunnen veranderen resulterend in een verhoogde concentratie van terfenadine. Dit kan leiden tot hartritmestoornissen zoals een verlenging van het QT-interval, ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie en torsade de pointes (zie rubriek 4.3). In een onderzoek bij 14 gezonde vrijwilligers resulteerde het gelijktijdig toedienen van clarithromycine en terfenadine in een twee- tot drievoudige verhoging van de plasmaspiegel van de zuurmetaboliet van terfenadine en in een verlenging van het QT-interval zonder klinisch waarneembare effecten. Gelijkaardige effecten zijn waargenomen bij gelijktijdige toediening van astemizol en andere macroliden.

##### Ergotamine/dihydroergotamine

Post-marketing meldingen laten zien dat gelijktijdig gebruik van clarithromycine en ergotamine of dihydroergotamine in verband is gebracht met acute ergototoxiciteit gekenmerkt door vasospasmen en ischemie van de ledematen en andere weefsels waaronder het centraal zenuwstelsel. Gelijktijdige gebruik van clarithromycine en deze geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

##### Orale midazolam

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

##### HMG-CoA reductaseremmers (statines)

Gelijktijdig gebruik van clarithromycine met lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) omdat deze statines uitgebreid gemetaboliseerd worden door CYP3A4 en gelijktijdige toediening van clarithromycine de plasmaconcentratie ervan doet toenemen. Dit verhoogt het risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse. Er zijn gevallen van rhabdomyolyse gemeld bij patiënten die clarithromycine gelijktijdig met deze statines gebruikten. Als behandeling met clarithromycine niet te vermijden is, dient de behandeling met lovastatine of simvastatine gedurende de behandelingskuur te worden opgeschort.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van clarithromycine samen met statines. In situaties waarin gelijktijdig gebruik van clarithromycine en statines niet te vermijden is, wordt aanbevolen de laagste geregistreerde dosis van het statine voor te schrijven. Het gebruik van een statine dat niet afhankelijk is van het CYP3A-metabolisme (bijv. fluvastatine) kan overwogen worden. Patiënten moeten gecontroleerd worden 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 clarithromycine**

PI_Text068462_ 1	– Updated:	Page 7 of 21
---------------------	------------	--------------


Geneesmiddelen die CYP3A induceren (bijv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, Sint-Janskruid) kunnen het metabolisme van clarithromycine induceren. Dit kan tot subtherapeutische concentraties van clarithromycine leiden en daardoor tot een gereduceerde werkzaamheid. Bovendien zou de controle van de plasmaconcentratie van de CYP3A-inductor noodzakelijk kunnen zijn omdat die verhoogd zou kunnen zijn doordat clarithromycine CYP3A remt (zie ook de desbetreffende productinformatie van de toedienende CYP3A4 inductor). Gelijktijdige toediening van rifabutine en claritromycine resulteerde in een toename van rifabutine en een verlaging van de claritromycineserumspiegels samen met een verhoogd risico op uveïtis.

Van de volgende geneesmiddelen is bekend of bestaat het vermoeden dat ze de concentratie clarithromycine in de circulatie beïnvloeden; aanpassen van de dosering clarithromycine of het overwegen van een andere behandeling 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 clarithromycine versnellen en daardoor de plasmaspiegels van clarithromycine verlagen, terwijl die van 14-OH-clarithromycine, een metaboliet die ook microbiologisch actief is, verhoogd worden. Omdat de microbiologische activiteiten van clarithromycine en van 14-OH-clarithromycine verschillend zijn voor verschillende bacteriën, kan het verwachte therapeutisch effect verminderd zijn tijdens gelijktijdige toediening van clarithromycine en enzyminductoren.

#### Etravirine

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

#### Fluconazol

Gelijktijdige toediening van 200 mg fluconazol per dag en 500 mg clarithromycine tweemaal daags aan 21 gezonde vrijwilligers leidde tot een verhoging van de gemiddelde minimum steady-state concentratie (C<sub>min</sub>) van clarithromycine en oppervlakte onder de curve (AUC) van respectievelijk 33% en 18%. Steady-state concentraties van de actieve metaboliet 14-OH-clarithromycine werden niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening met fluconazol. Er is geen dosisaanpassing van clarithromycine nodig.

#### Ritonavir

Een farmacokinetische studie heeft aangetoond dat het metabolisme van clarithromycine duidelijk geremd wordt bij gelijktijdige toediening van 200 mg ritonavir om de 8 uur en 500 mg clarithromycine om de 12 uur. De C<sub>max</sub>, de C<sub>min</sub> en de AUC namen met respectievelijk 31%, 182% en 77% toe bij gelijktijdige toediening van ritonavir. De vorming van de 14-hydroxymetaboliet werd bijna volledig geremd. Vanwege het grote therapeutische venster van clarithromycine is een dosisverlaging niet nodig voor patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie dient de volgende dosisaanpassing te worden overwogen: bij patiënten met een CLCR van 30 tot 60 ml/min dient de dosering van clarithromycine verminderd te worden met 50%, bij patiënten met een CLCR van minder dan 30 ml/min dient de dosering van clarithromycine te worden verminderd met 75%. Een dosering van meer dan 1 g/dag clarithromycine mag niet gelijktijdig met ritonavir worden toegediend. Vergelijkbare doseringsaanpassingen dienen te worden overwogen bij patiënten met een verminderde nierfunctie waarbij ritonavir wordt gebruikt als farmacokinetische versterker van een andere HIV proteaseremmer, met inbegrip van atazanavir en saquinavir (zie onderstaande rubriek, bidirectionele geneesmiddelinteracties).




## Het effect van clarithromycine op andere geneesmiddelen

### CYP3A-gerelateerde interacties

Gelijktijdige toediening van clarithromycine, een bekende CYP3A-remmer, met een geneesmiddel dat hoofdzakelijk gemetaboliseerd wordt door CYP3A, kan leiden tot verhoging in de concentratie van het andere geneesmiddel, waardoor de werking en de bijwerkingen van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel versterkt of verlengd kunnen worden.

Het gebruik van claritromycine is gecontra-indiceerd bij patiënten die de CYP3A-substraten astemizol, cisapride, domperidon, pimozide en terfenadine krijgen vanwege het risico op QT-verlenging en hartritme stoornissen, waaronder ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie en torsades de pointes (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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

Voorzichtigheid is geboden als claritromycine gelijktijdig wordt toegediend met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP3A-enzymsubstraten zijn, vooral als het CYP3A-substraat een smalle veiligheidsmarge heeft (bijv. Carbamazepine) en / of het substraat extensief wordt gemetaboliseerd door dit enzym. Dosisaanpassingen kunnen worden overwogen, en waar mogelijk moeten serumconcentraties van geneesmiddelen die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd, nauwlettend worden gecontroleerd bij patiënten die gelijktijdig clarithromycine krijgen. Geneesmiddelen of klassen van geneesmiddelen waarvan bekend is of vermoed wordt dat ze worden gemetaboliseerd door hetzelfde CYP3A-iso-enzym omvatten (maar deze lijst is niet volledig) alprazolam, carbamazepine, cilostazol, ciclosporine, disopyramide, ibrutinib, methylprednisolon, midazolam (intraveneus), omeprazol, orale anticoagulantia bijv. warfarine, rivaroxaban, apixaban), atypische antipsychotica (bijv. quetiapine), kinidine, rifabutine, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam en vinblastine.

Tot de geneesmiddelen die interacties kunnen geven door gelijkaardige mechanismen via andere isoenzymes binnen het cytochroom P450 systeem behoren fenytoïne, theofylline en valproaat.

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

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

### Anti-aritmica

Er zijn post-marketing meldingen van torsade de pointes bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine en kinidine of disopyramide. Elektrocardiogrammen moeten gecontroleerd worden op verlenging van het QT-interval tijdens gelijktijdig gebruik van clarithromycine en deze geneesmiddelen. De serumconcentraties van kinidine of disopyramide dienen eveneens regelmatig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met claritromycine.

Er zijn post-marketing meldingen geweest van hypoglycemie bij gelijktijdige toediening van clarithromycine en disopyramide. Daarom moet de bloedglucosespiegel gecontroleerd worden tijdens gelijktijdige toediening van clarithromycine en disopyramide.

### Hydroxychloroquine en chloroquine


Clarithromycine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die deze geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen vanwege het potentieel om hartritmestoornissen en ernstige cardiovasculaire bijwerkingen te veroorzaken.

#### Orale hypoglycemische middelen/insuline

Bij sommige hypoglycemische middelen zoals nateglinide en repaglinide, is het mogelijk dat het CYP3A-enzym geremd wordt door clarithromycine en bij gelijktijdig gebruik kan dit hypoglycemie veroorzaken. Een nauwgezette monitoring van de glucosespiegel wordt aanbevolen.

#### Omeprazol

Bij gezonde volwassenen werd gelijktijdig clarithromycine (500 mg om de 8 uur) en omeprazol (40 mg per dag) toegediend. De steady-state plasmaconcentraties van omeprazol waren verhoogd bij gelijktijdige toediening van clarithromycine (C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-24</sub>, en t<sub>1/2</sub> verhoogden respectievelijk met 30%, 89% en 34%). De gemiddelde 24-uurs-waarde van de pH van de maag bedroeg 5,2 bij toediening van alleen omeprazol en 5,7 bij gelijktijdige toediening van omeprazol en clarithromycine.

#### Sildenafil, tadalafil en vardenafil

Elk van deze fosfodiësteraseremmers wordt, in ieder geval voor een deel, gemetaboliseerd door CYP3A en CYP3A kan geremd worden bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine. Gelijktijdige toediening van clarithromycine met sildenafil, tadalafil of vardenafil zal waarschijnlijk resulteren in verhoogde blootstelling aan de fosfodiësteraseremmers. Doseringverlaging van sildenafil, tadalafil en vardenafil dient overwogen te worden bij gelijktijdig gebruik met clarithromycine.

#### Theofylline, carbamazepine

Uit klinisch onderzoek is gebleken dat er een matige, maar statistisch significante verhoging ( $p < 0,05$ ) optrad van de bloedspiegels van theofylline of carbamazepine bij gelijktijdige toediening van een van deze geneesmiddelen met clarithromycine. Mogelijk moet een dosisverlaging overwogen worden.

#### Tolterodine

Het primaire metabolisme van tolterodine verloopt via de 2D6-isovorm van cytochroom P450 (CYP2D6). Het is echter aangetoond dat in een subgroep van de populatie met CYP2D6-deficientie de route van metabolisering via CYP3A verloopt. In deze populatie subgroep resulteert remming van CYP3A in significant hogere tolterodine serumconcentraties. Het kan nodig zijn de tolterodine dosering te verlagen bij aanwezigheid van CYP3A-remmers, zoals clarithromycine in de groep van CYP2D6 langzame metaboliseerders.

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

Wanneer midazolam gelijktijdig werd toegediend met clarithromycine-tabletten (500 mg tweemaal daags), was de AUC van midazolam 2,7-voudig verhoogd na intraveneuze toediening van midazolam.. Wanneer intraveneus midazolam gelijktijdig met clarithromycine wordt toegediend, dient de patiënt nauwgezet gecontroleerd te worden om in dosisaanpassing te kunnen voorzien. De toediening van midazolam via oromucosale weg, die de pre-systemische eliminatie van het geneesmiddel zou kunnen omzeilen, zal waarschijnlijk resulteren in een vergelijkbare interactie als na intraveneuze midazolam in plaats van orale toediening. Dezelfde voorzorgen dienen te worden genomen voor andere benzodiazepines die gemetaboliseerd worden door CYP3A, waaronder triazolam en alprazolam. Voor benzodiazepines die niet afhankelijk zijn van CYP3A voor hun eliminatie (temazepam, nitrazepam, lorazepam) is een interactie met clarithromycine niet waarschijnlijk. Er zijn post-marketing meldingen geweest van geneesmiddelinteracties en effecten op het centrale zenuwstelsel (bijv. slaperigheid en verwardheid) bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine en triazolam.

Het wordt aanbevolen om patiënten regelmatig te controleren op toename van farmacologische effecten op het centrale zenuwstelsel.

PI_Text068462_1	– Updated:	Page 10 of 21
-----------------	------------	---------------


### Corticosteroïden

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van claritromycine met systemische en inhalatiecorticosteroïden die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd vanwege de mogelijkheid van verhoogde systemische blootstelling aan corticosteroïden. Als gelijktijdig gebruik optreedt, moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd op systemische bijwerkingen van corticosteroïden.

### **Andere geneesmiddeleninteracties**

#### Colchicine

Colchicine is een substraat voor zowel CYP3A als de effluxtransporter, P-glycoproteïne (Pgp). Clarithromycine en andere macroliden zijn gekend voor hun remmende werking op CYP3A en Pgp. Wanneer clarithromycine en colchicine samen toegediend worden, kan de remming van Pgp en/of CYP3A door clarithromycine leiden tot een verhoogde blootstelling aan colchicine (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### Aminoglycosiden

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van clarithromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, in het bijzonder met aminoglycosiden (zie rubriek 4.4).

#### Digoxine

Van digoxine wordt gedacht dat het een substraat is voor de effluxtransporter, P-glycoproteïne (Pgp). Van clarithromycine is bekend dat het Pgp remt. Wanneer clarithromycine en digoxine gelijktijdig gebruikt worden, kan de remming van Pgp door clarithromycine leiden tot verhoogde blootstelling aan digoxine. Verhoogde digoxineserumconcentraties zijn eveneens gerapporteerd tijdens post-marketing surveillance bij patiënten die gelijktijdig clarithromycine en digoxine kregen. Sommige patiënten vertoonden klinische verschijnselen die overeenkwamen met digoxinetoxiciteit, waaronder potentieel fatale aritmieën. Serumdigoxineconcentraties moeten zorgvuldig gecontroleerd worden wanneer patiënten gelijktijdig clarithromycine en digoxine krijgen.

#### Zidovudine

Gelijktijdige orale toediening van clarithromycine-tabletten en zidovudine aan volwassen patiënten met een HIV-infectie kan leiden tot een verlaagde steady-state concentratie van zidovudine. Omdat clarithromycine de absorptie van tegelijkertijd oraal ingenomen zidovudine blijkt te verhinderen, moeten patiënten een interval van 4 uur aanhouden tussen de inname van deze twee geneesmiddelen. Deze interactie schijnt niet op te treden bij kinderen met een HIV-infectie die clarithromycine in de vorm van suspensie en zidovudine of dideoxyinosine gebruiken. Deze interactie is onwaarschijnlijk wanneer clarithromycine wordt toegediend via een intraveneuze infusie.

#### Fenytoïne en valproaat

Er zijn spontane of gepubliceerde meldingen van interacties met CYP3A-remmers, waaronder clarithromycine, en geneesmiddelen waarvan werd aangenomen dat deze niet gemetaboliseerd worden door CYP3A, waaronder fenytoïne en valproaat. Serumspiegelbepalingen worden aanbevolen voor deze geneesmiddelen wanneer zij gelijktijdig met clarithromycine worden toegediend. Verhoogde serumconcentraties zijn gerapporteerd.

### **Bidirectionele geneesmiddelinteracties**

#### Atazanavir

Zowel clarithromycine als atazanavir zijn substraten en remmers van CYP3A, en er is bewijs van een bidirectionele geneesmiddelinteractie. Gelijktijdig gebruik van clarithromycine (500 mg tweemaal daags) met atazanavir (400 mg eenmaal daags) resulteerde in een 2-voudige verhoging van blootstelling aan clarithromycine en een verlaging van 70% blootstelling aan 14-OH-clarithromycine,


met verhoging van 28% van de AUC van atazanavir. Door de grote therapeutische breedte van clarithromycine is dosisvermindering waarschijnlijk niet nodig bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een matige nierfunctie (creatinineklaring 30 tot 60 ml/min) dient de dosis clarithromycine met 50% verlaagd te worden. Bij patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min dient de dosis clarithromycine met 75% verlaagd te worden, gebruikmakend van een passende clarithromycine formulering.

Clarithromycinedoseringen van meer dan 1000 mg per dag dienen niet gelijktijdig te worden gebruikt met proteaseremmers.

#### Calciumkanaalblokkers

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van clarithromycine met calciumkanaalblokkers die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (bijv. verapamil, amlodipine, diltiazem), wegens het risico op hypotensie. De plasmaconcentratie van clarithromycine en deze van de calciumkanaalblokker kunnen stijgen als gevolg van interactie. Hypotensie, brady-aritmieën en lactatacidose zijn waargenomen bij patiënten die gelijktijdig clarithromycine en verapamil innamen.

#### Itraconazol

Zowel clarithromycine als itraconazol zijn substraten en remmers van CYP3A, resulterend in een bidirectionele geneesmiddelinteractie. Clarithromycine kan de plasmaspiegels van itraconazol verhogen, terwijl itraconazol de plasmaspiegels van clarithromycine kan verhogen. Patiënten die tegelijkertijd itraconazol en clarithromycine innemen, moeten nauwgezet gecontroleerd worden op tekenen of symptomen van een verhoogd of verlengd farmacologisch effect.

#### Saquinavir

Zowel clarithromycine als saquinavir zijn substraten en remmers van CYP3A en er is bewijs van een bidirectionele geneesmiddelinteractie. Gelijktijdige toediening van clarithromycine (500 mg tweemaal daags) en saquinavir (zachte gelatine capsule, 1200 mg driemaal daags) aan 12 gezonde vrijwilligers resulteerde in een steady-state oppervlakte onder de curve (AUC) en maximum concentratiewaarden (Cmax) van saquinavir die 177% en 187% hoger waren dan die bij gebruik van saquinavir alleen. Clarithromycine AUC en Cmax-waarden waren ongeveer 40% hoger dan die bij gebruik van clarithromycine alleen. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer beide geneesmiddelen gedurende een beperkte periode gelijktijdig worden gebruikt in de doses/formuleringen zoals bestudeerd. Waarnemingen uit geneesmiddelinteractiestudies waarbij gebruik gemaakt werd van de zachte gelatine capsule-formulering, zijn mogelijk niet representatief voor de effecten bij het gebruik van saquinavir harde gelatine capsule. Waarnemingen uit geneesmiddelinteractiestudies uitgevoerd met saquinavir allen zijn mogelijk niet representatief voor de effecten zoals gezien bij saquinavir/ritonavir therapie. Wanneer saquinavir tegelijkertijd wordt gebruikt met ritonavir, moet rekening worden gehouden met het potentiële effect van ritonavir op clarithromycine (zie rubriek 4.5: Ritonavir).

Patiënten die orale anticonceptiva gebruiken, moeten worden gewaarschuwd dat als diarree, braken of doorbraakbloedingen optreden, er een kans is op anticonceptie falen.

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

#### Zwangerschap

De veiligheid van het gebruik van clarithromycine tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Vanwege de variabele resultaten verkregen bij studies met dieren, en ervaring met mensen kan mogelijk ongewenste effecten op de embryofoetale ontwikkeling niet worden uitgesloten. Sommige observationele onderzoeken die de blootstelling aan clarithromycine 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 de zwangerschap niet aanbevolen zonder zorgvuldig de voordelen en de risico's tegen elkaar af te wegen.

#### Borstvoeding

De veiligheid van het gebruik van clarithromycine tijdens de borstvoeding is niet vastgesteld. 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.

#### Vruchtbaarheid

Vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten hebben geen aanwijzingen voor schadelijke effecten opgeleverd (zie rubriek 5.3).

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van clarithromycine op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines, dient rekening gehouden te worden met het mogelijk optreden van duizeligheid, vertigo, verwardheid en desoriëntatie.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### ***a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel***

De vaak en zeer vaak gemelde bijwerkingen van een behandeling met clarithromycine bij zowel volwassenen als kinderen zijn abdominale pijn, diarree, misselijkheid, braken en smaakstoornissen. Deze bijwerkingen zijn meestal van milde aard en stemmen overeen met het gekende veiligheidsprofiel van macrolide-antibiotica (zie punt b onder rubriek 4.8). Klinische onderzoeken gaven geen significant verschil in de incidentie van deze gastro-intestinale bijwerkingen tussen de patiëntenpopulatie met of zonder reeds bestaande mycobacteriële infecties.

#### ***b. Samenvatting van de bijwerkingen in een tabel***

Onderstaande tabel geeft de bijwerkingen weer die in klinische studies en bij post-marketing bevindingen werden gemeld voor clarithromycine in de vorm van tabletten met onmiddellijk afgifte, granulaat voor orale suspensie, poeder voor oplossing voor injectie, tabletten met verlengde afgifte en tabletten met gereguleerde afgifte. De bijwerkingen die minstens als mogelijk gerelateerd aan clarithromycine beschouwd worden, zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en volgende overeengekomen frequenties:

- zeer vaak ( $\geq 1/10$ )
- vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )
- zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- zeer zelden ( $< 1/10.000$ )
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst indien de ernst kon worden vastgesteld.

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Niet bekend*</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>			Cellulitis <sup>1</sup> , candidiasis, gastroenteritis <sup>2</sup> ,	Pseudomembraneuze colitis, erysipelas


			infectie <sup>3</sup> , vaginale infectie	
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			Leukopenie, neutropenie <sup>4</sup> , trombocytemie <sup>3</sup> , eosinofilie <sup>4</sup>	Agranulocytose, trombocytopenie
<b>Immuunsysteem-aandoeningen<sup>5</sup></b>			Anafylactoïde reactie <sup>1</sup> , overgevoeligheid	Anafylactische reactie, angio-oedeem
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			Anorexia, verminderde eetlust	
<b>Psychische stoornissen</b>		Insomnia	Angst, zenuwachtigheid <sup>3</sup>	Psychotische stoornis, Verwardheid <sup>5</sup> , depersonalisatie, depressie, desoriëntatie, hallucinatie, abnormale dromen, manie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Dysgeusie, hoofdpijn	Bewustzijnsverlies <sup>1</sup> , dyskinesie <sup>1</sup> , duizeligheid, slaperigheid <sup>5</sup> , tremor	Convulsie, ageusie, parosmie, anosmie, paresthesie
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>			Vertigo, gehoorverlies, tinnitus	Doofheid
<b>Hartaandoeningen</b>			Hartstilstand <sup>1</sup> , atriale fibrillatie <sup>1</sup> , elektrocardiogram QT verlengd, extrasystoles <sup>1</sup> , palpities	Torsades de pointes, ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Vasodilatatie <sup>1</sup>		Hemorragie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>			Astma <sup>1</sup> , epistaxis <sup>2</sup> , longembolie <sup>1</sup>	
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		Diarree, braken, dyspepsie, nausea, abdominale pijn	Oesofagitis <sup>1</sup> , gastro-oesofageale refluxziekte <sup>2</sup> , gastritis, proctalgie <sup>2</sup> , stomatitis, glossitis, opgezette buik <sup>4</sup> , constipatie, droge mond, oprispingen, flatulentie	Acute pancreatitis, verkleuring van de tong, verkleuring van de tanden


<b>Lever- en galaandoeningen</b>		Abnormale leverfunctie test	Cholestasis <sup>4</sup> , hepatitis <sup>4</sup> , verhoogd alanine aminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd gammaglutamyltransferase <sup>4</sup>	Leverfalen, hepatocellulaire geelzucht
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>		Rash, hyperhidrosis	Bulleuze dermatitis <sup>1</sup> , pruritus, urticaria, maculo-papuleuze huiduitslag <sup>3</sup>	Ernstige huidbijwerkingen (SCAR) (bijv. acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP)), Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddel-exantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acne
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>			Spierspasmen <sup>3</sup> , musculoskeletale stijfheid <sup>1</sup> , myalgie <sup>2</sup>	Rhabdomyolyse <sup>2,6</sup> , myopathie
<b>Nier- en urineweg-aandoeningen</b>			Verhoogd bloedcreatinine <sup>1</sup> , verhoogd bloedureum <sup>1</sup>	Nierfalen, interstitiële nefritis
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Flebitis op de injectieplaats <sup>1</sup>	Pijn op de injectieplaats <sup>1</sup> , ontsteking op de injectieplaats <sup>1</sup>	Malaise <sup>4</sup> , pyrexie <sup>3</sup> , asthenie, pijn op de borst <sup>4</sup> , koude rillingen <sup>4</sup> , moeheid <sup>4</sup>	
<b>Onderzoeken</b>			Abnormale albumine/-globuline ratio <sup>1</sup> , verhoogde alkalische fosfatase in het bloed <sup>4</sup> , verhoogde lactaatdehydrogenase in het bloed <sup>4</sup>	Verhoogd international normalised ratio, verlengde protrombinetijd, abnormale kleur van de urine

<sup>1</sup> Bijwerkingen alleen gemeld voor de formulering poeder voor oplossing voor injectie


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

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

<sup>4</sup> Bijwerkingen alleen gemeld voor de formulering tabletten met onmiddellijke afgifte

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

*\* Omdat deze reacties vrijwillig zijn gemeld uit een populatie van onbekende omvang, is het niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting van hun frequentie in maken of om een causaal verband met blootstelling aan het geneesmiddel aan te tonen. Blootstelling aan de patiënt wordt geschat op meer dan 1 miljard patiënt-behandel-dagen voor clarithromycine.*

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

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

Bij sommige meldingen van rhabdomyolyse werd clarithromycine gelijktijdig toegediend met statines, fibraten, colchicine of allopurinol (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er zijn post-marketing meldingen geweest van geneesmiddelinteracties en effecten op het centrale zenuwstelsel (bijv. slaperigheid en verwardheid) bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine en triazolam. Het wordt aanbevolen om patiënten regelmatig te controleren op een toename van de farmacologische effecten op het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.5).

Er zijn zeldzame meldingen van clarithromycine verlengde afgifte tabletten in de ontlasting, waarvan vele zijn opgetreden bij patiënten met anatomische (inclusief ileostomie of colostomie) of functionele gastro-intestinale stoornissen met verkorte GI transitietijden. In verschillende rapporten hebben tablet residuen zich voorgedaan wanneer diarree voorkomt. Het wordt aanbevolen dat patiënten die tabletresidu vinden in de ontlasting en geen verbetering in hun toestand ervaren over te schakelen op een andere clarithromycine formulering (bijv. suspensie) of een ander antibioticum.

Bijzondere populatie: bijwerkingen bij immuungecompromitteerde patiënten (zie punt e).

### **d. Pediatriche patiënten**

Er is klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen in de leeftijd tussen 6 maand en 12 jaar naar het gebruik van clarithromycine als suspensie voor kinderen. Daarom wordt voor kinderen beneden 12 jaar het gebruik van clarithromycine in de vorm van suspensie voor kinderen aanbevolen.

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

### **e. Andere bijzondere populaties**

#### *Immuungecompromitteerde patiënten*

Bij aidspatiënten en andere immuungecompromitteerde patiënten die gedurende een lange periode met hogere doses clarithromycine behandeld werden voor mycobacteriële infecties was het vaak moeilijk om de met toediening van clarithromycine geassocieerde bijwerkingen te onderscheiden van tekenen van het onderliggende Human Immunodeficiency Virus (HIV) of een bijkomende ziekte.

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen bij volwassen patiënten behandeld met een dagelijkse dosering van 1000 mg en 2000 mg clarithromycine waren: nausea, braken, smaakstoornissen, abdominale pijn, diarree, rash, flatulentie, hoofdpijn, constipatie, gehoorstoornissen, verhoogd Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) en verhoogd Serum Glutamic Pyruvate Transaminase (SGPT). Bijkomende bijwerkingen met lage frequentie zijn: dyspneu, insomnia en een droge mond. De incidenties voor patiënten behandeld met 1000 mg en 2000 mg waren vergelijkbaar, maar bedroegen over het algemeen het drie- tot viervoud bij patiënten met een dagelijkse dosering van 4000 mg clarithromycine.

Bij deze immuungecompromitteerde patiënten werden de laboratoriumwaarden geëvalueerd aan de hand van een analyse van de ernstig afwijkende waarden (d.w.z. de uiterste hoge of lage grenswaarde) voor de specifieke test. Op basis van deze criteria vertoonden ongeveer 2% tot 3% van de patiënten die




1000 mg of 2000 mg clarithromycine per dag toegediend kregen ernstig afwijkende verhoogde SGOT- en SGPT-waarden en een abnormaal laag aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes. Een lager percentage patiënten in deze twee doseringsgroepen hadden ook verhoogde bloed ureumstikstofwaarden. Een iets grotere incidentie van afwijkend waarden werd genoteerd bij patiënten die 4000 mg per dag kregen toegediend voor alle parameters behalve de 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie :

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

#### Symptomen:

Rapporten melden dat gastro-intestinale symptomen kunnen worden verwacht na inname van grote hoeveelheden clarithromycine. Een patiënt met een voorgeschiedenis van een bipolaire stoornis nam 8 gram clarithromycine in en vertoonde een gewijzigde geestesgesteldheid, paranoïde gedrag, hypokaliaemie en hypoxemie.

#### Behandeling

Bijwerkingen naar aanleiding van een overdosering moeten door snelle eliminatie van niet-beabsorbeerd geneesmiddel en ondersteunende maatregelen worden behandeld. Net als met andere macroliden wordt niet verwacht dat de serumconcentratie van clarithromycine merkbaar beïnvloed wordt door hemodialyse of peritoneale dialyse.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme:

Clarithromycine is een antibioticum behorende tot de macroliden antibiotica groep. Het oefent een antibacteriële werking uit door zich selectief te binden aan de 50S ribosomale subeenheid van gevoelige bacteriën waardoor de translocatie van geactiveerde aminozuren wordt verhinderd. Het verhindert de intracellulaire proteïnesynthese van gevoelige bacteriën.

De 14-hydroxy-metaboliët van clarithromycine, een product van de moedermolecule, heeft ook een antimicrobiële werking. Deze metaboliët is minder actief dan de moedermolecule voor de meeste organismen, waaronder mycobacterium spp. Een uitzondering is Haemophilus influenzae waar de 14-hydroxymetaboliët dubbel zo actief is dan de moedermolecule.

#### Microbiologie

Clarithromycine is *in vitro* doorgaans actief tegen volgende organismen:

PI_Text068462_ 1	– Updated:	Page 17 of 21
---------------------	------------	---------------


<b>Algemeen gevoelige species</b>
<b>Aerobe, Gram-positieve micro-organismen</b>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Groep A beta-hemolytische streptococci)
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicilline gevoelig)
<i>Listeria monocytogenes</i>
<b>Aerobe, Gramnegatieve micro-organismen</b>
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Legionella</i> spp.
<b>Anaerobe micro-organismen</b>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Bacterioides fragiles</i> (vatbaar voor macroliden)
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Propionibacterium acnes</i>
<b>Andere micro-organismen</b>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Mycobacterium</i> spp.

Clarithromycine heeft een bactericide activiteit tegen verschillende bacteriële stammen. Volgende organismen maken hier deel van uit: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. pylori* en *Campylobacter* spp.

### Kritische waarden

De volgende kritische waarden zijn vastgesteld door het European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Kritische waarden (MIC, mg/l)		
Micro-organisme	Gevoelig ( $\leq$ )	Resistent ( $>$ )
<i>Staphylococcus</i> spp.	1 mg/l	2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C en G</i>	0,25 mg/l	0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25 mg/l	0,5 mg/l
<i>Viridans</i> groep <i>streptococcus</i>	OB	OB
<i>Haemophilus</i> spp.	1 mg/l	32 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/l	0,5 mg/l <sup>1</sup>
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 mg/l <sup>1</sup>	0,5 mg/

<sup>1</sup>De kritische waarden zijn gebaseerd op epidemiologische afkapwaarden (ECOFFs), die wildtype isolaten onderscheiden van die met verminderde gevoeligheid.

"OB" geeft aan dat er onvoldoende bewijs is dat de soort in kwestie is een goed doelwit voor de behandeling met het geneesmiddel.

PI_Text068462_ 1	– Updated:	Page 18 of 21
---------------------	------------	---------------


## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

*H. pylori* is geassocieerd met zure peptische ulcer ziekte met maag- en darmzweren waarin ongeveer 95% en 80% van de patiënten respectievelijk geïnfecteerd zijn met dit organisme. *H. pylori* wordt ook gezien als een belangrijke bijdragende factor in de ontwikkeling van maagzweren en de terugkeer van maagzweren bij dergelijke patiënten.

Clarithromycine is gebruikt in kleine aantallen patiënten in andere behandelingsregimes. Mogelijke kinetische interacties zijn niet volledig onderzocht. Deze regimes omvatten:

Clarithromycine plus tinidazol en omeprazol; clarithromycine plus tetracycline, bismut subsalicylaat en ranitidine; clarithromycine plus ranitidine.

Klinische studies met verschillende *H. pylori* regimes hebben aangetoond dat de uitroeiing van *H. pylori* de terugkeer van maagzweren voorkomt.

### Absorptie

Clarithromycine wordt snel en goed geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal na orale toediening van clarithromycine tabletten. De microbiologisch actieve metaboliet 14-hydroxyclearithromycine wordt gevormd door het first-pass metabolisme. Clarithromycine kan worden gegeven zonder rekening te houden met de maaltijden aangezien voedsel geen invloed heeft op de mate van biologische beschikbaarheid van clarithromycine tabletten. Voedsel veroorzaakt een lichte vertraging in het begin van de absorptie van clarithromycine en de vorming van de 14- hydroxymetaboliet. De farmacokinetiek van clarithromycine is niet-lineair; echter de steady-state wordt bereikt binnen 2 dagen na de eerste toediening.

### Distributie

Wanneer clarithromycine 500 mg driemaal daags wordt gegeven, zijn de clarithromycine plasmaconcentraties verhoogd ten opzichte van de 500 mg tweemaal daags dosering. Clarithromycine genereert weefselconcentraties die meerdere malen hoger zijn dan de circulerende geneesmiddelwaarden. Verhoogde waarden werden gevonden in zowel weefsel van de amandelen als longweefsel. Clarithromycine is voor 80% gebonden aan plasma-eiwitten op therapeutische niveaus. Clarithromycine dringt ook door het maagslijmvlies. De waarden van clarithromycine in het maagslijmvlies en het maagweefsel zijn hoger wanneer clarithromycine wordt toegediend met omeprazol dan wanneer clarithromycine alleen wordt toegediend.

### Biotransformatie en eliminatie

Bij 250 mg tweemaal daags wordt er 15-20% onveranderd geneesmiddel uitgescheiden via de urine. Bij 500 mg tweemaal per dag is de urine-excretie groter (ongeveer 36%). De 14-hydroxyclearithromycine is de belangrijkste urinaire metaboliet en is goed voor 10-15% van de dosis. Het overige deel van de dosis wordt in de feces uitgescheiden, voornamelijk via de gal. 5-10% van het oorspronkelijk toegediende geneesmiddel wordt teruggevonden in de feces.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In acute muis en rat studies, was de mediane letale dosis hoger dan de hoogste haalbare dosis voor toediening (5 g / kg). In onderzoeken met herhaalde dosering was de toxiciteit gerelateerd aan de dosis, behandelingsduur en soort. Honden waren gevoeliger dan primaten of ratten. De belangrijkste klinische symptomen bij toxische doses waren braken, zwakte, verminderde voedselconsumptie en gewichtstoename, speekselvloed, uitdroging en hyperactiviteit. Bij alle soorten was de lever het primaire doelorgaan bij toxische doses. Hepatotoxiciteit was snel detecteerbaar door verhogingen van leverfunctietesten. Stopzetting van het geneesmiddel leidde in het algemeen tot een terugkeer naar of in de richting van de normale resultaten. Andere weefsels die minder vaak aangetast werden zijn de maag, thymus, andere lymfoïde weefsels en de nieren. Bij bijna-therapeutische doses traden


conjunctivale injectie en tranenvloed alleen bij honden op. Bij een grote dosis van 400 mg/kg/dag, ontwikkelden sommige honden en apen corneatroebeling en/of oedeem.

#### Vruchtbaarheid, reproductie en teratogeniteit

Studies uitgevoerd bij ratten bij orale doses tot 500 mg/kg/dag (hoogste dosis geassocieerd met openlijke nier toxiciteit) toonden geen bewijs voor aan clarithromycine gerelateerde bijwerkingen op de mannelijke vruchtbaarheid. Deze dosis komt overeen met een humane equivalente dosis (HED) van ongeveer 5 maal de maximale aanbevolen humane dosis (MRHD) op basis van mg/m<sup>2</sup> voor een persoon van 60 kg.

Vruchtbaarheids- en reproductieonderzoeken bij vrouwelijke ratten hebben aangetoond dat een dagelijkse dosering van 150 mg/kg/dag (hoogste geteste dosis) geen nadelige effecten veroorzaakte op de oestruscyclus, vruchtbaarheid, bevalling en aantal en levensvatbaarheid van nakomelingen. Orale teratogeniciteitsstudies bij ratten (Wistar en Sprague-Dawley), konijnen (Nieuw-Zeelandse White) en cynomolgus apen hebben geen teratogeniciteit van clarithromycine aangetoond bij de hoogste geteste doses tot 1,5; 2,4 en 1,5 keer de MRHD op basis van mg /m<sup>2</sup> in de respectievelijke soorten.

Een ander vergelijkbaar onderzoek bij Sprague-Dawley-ratten wees echter op een lage (6%) incidentie van cardiovasculaire afwijkingen die te wijten waren aan spontane expressie van genetische veranderingen. Twee muisstudies onthulden een variabele incidentie (3-30%) van het gespleten gehemelte ~ 5 keer de MRHD op basis van mg / m<sup>2</sup> voor een persoon van 60 kg. Embryonaal verlies werd waargenomen bij apen, maar alleen bij doseringen die duidelijk toxisch waren voor de moeders.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Microkristallijne cellulose  
 Croscarmellose natrium  
 Povidon K30  
 Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
 Magnesiumstearaat  
 Talk  
 Stearinezuur

#### Filmomhulling:

Titaandioxide (E171)  
 Hypromellose  
 Hydroxypropylcellulose  
 Geel ijzeroxide (E172)  
 Propyleenglycol

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar


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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

250 mg: Transparante blisterverpakking (PVC/PVDC//Al folie): 10, 12, 14, 16, 20 filmomhulde tabletten, in een doos.

500 mg: Transparante blisterverpakking (PVC/PVDC//Al folie): 7, 10, 14, 16, 20, 21 filmomhulde tabletten, in een doos.

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

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

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

Clarithromycin Krka 250 mg filmomhulde tabletten	BE503351
Clarithromycin Krka 500 mg filmomhulde tabletten	BE503360

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/12/2016

Datum van laatste verlenging: 24/02/2021

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

Datum van goedkeuring: 04/2024