

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg clarithromycine.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 0,13 mmol (3,06 mg) natrium.

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg clarithromycine.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 0,27 mmol (6,12 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

*250 mg filmomhulde tabletten*

Donkergele, filmomhulde, capsulevormige tabletten (15,6 x 7,9 mm).

*500 mg filmomhulde tabletten*

Lichtgele, filmomhulde, ovaalvormige tabletten (18,8 x 8,8 mm).

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Clarithromycine is geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder voor de behandeling van de volgende infecties, indien veroorzaakt door clarithromycinegevoelige bacteriën (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

- Bacteriële faryngitis
- Acute bacteriële sinusitis
- Acute bacteriële exacerbatie van chronische bronchitis
- Lichte tot matig ernstige community acquired pneumonie
- Lichte tot matig ernstige huid- en wekedeleninfecties, bijvoorbeeld folliculitis, cellulitis en erysipelas.

Clarithromycine Sandoz 250 mg/500 mg filmomhulde tabletten kan ook worden gebruikt in een geschikte combinatie met een antibacterieel behandelingsschema en een geschikt ulcushelend middel

voor uitroeiing van *H. pylori* bij patiënten met een met *H. pylori* samenhangend ulcus (zie rubriek 4.2).

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor een correct antibioticagebruik.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De dosering van clarithromycine hangt af van de klinische toestand van de patiënt en moet in elk geval door de arts worden bepaald.

*Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder):*

- Standaarddosering: de gebruikelijke dosering is 250 mg tweemaal per dag.
- Behandeling met hoge dosering (ernstige infecties): bij ernstige infecties mag de gebruikelijke dosering worden verhoogd tot 500 mg tweemaal per dag.

*Kinderen jonger dan 12 jaar:*

Clarithromycine tabletten zijn niet geschikt voor kinderen jonger dan 12 jaar die minder wegen dan 30 kg. Voor die patiënten zijn er andere farmaceutische vormen (bv. suspensie) te verkrijgen. Er werden klinische studies uitgevoerd met clarithromycine pediatrie suspensie bij kinderen van de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar.

Bij kinderen die meer wegen dan 30 kg, is de dosering voor volwassenen en adolescenten van toepassing.

*Ouderen:*

Zoals voor volwassenen.

*Eliminatie van Helicobacter pylori bij volwassenen:*

Bij patiënten met een gastroduodenaal ulcus veroorzaakt door een *H. pylori*-infectie kan clarithromycine worden gebruikt in een dosering van 500 mg tweemaal per dag tijdens de uitroeiingstherapie in combinatie met amoxicilline 1.000 mg tweemaal per dag en omeprazol 20 mg tweemaal per dag.

*Dosering bij nierinsufficiëntie:*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min moet de dosering van clarithromycine worden gehalveerd, dus 250 mg eenmaal per dag of 250 mg tweemaal per dag bij ernstigere infecties. De behandeling mag bij die patiënten niet langer dan 14 dagen worden gegeven.

*Patiënten met leverinsufficiëntie:*

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van clarithromycine bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

*Duur van behandeling:*

De duur van de behandeling met clarithromycine hangt af van de klinische toestand van de patiënt. De duur van de behandeling moet in elk geval door de arts worden bepaald.

- De gebruikelijke duur van de behandeling is 6 tot 14 dagen.
- De behandeling moet tot minstens 2 dagen na het verdwijnen van de symptomen worden voortgezet.
- Bij infecties met  $\beta$ -hemolytische streptokokken moet de behandeling minstens 10 dagen duren om complicaties zoals acuut gewrichtsreuma en glomerulonefritis te voorkomen.
- Een combinatietherapie voor uitroeiing van *H. pylori-infectie*, bv. clarithromycine 500 mg (twee tabletten van 250 mg of één tablet van 500 mg) tweemaal per dag in combinatie met amoxicilline 1.000 mg tweemaal per dag en omeprazol 20 mg tweemaal per dag, moet gedurende 7 dagen worden voortgezet.

*Wijze van toediening:*

Clarithromycine mag worden gegeven ongeacht de maaltijden (zie rubriek 5.2).

### 4.3 Contra-indicaties

Clarithromycine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere macrolideantibiotica of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Concomiterende toediening van clarithromycine en een van de volgende werkzame stoffen is gecontra-indiceerd: astemizol, cisapride, domperidon, pimozide en terfenadine, aangezien dat zou kunnen resulteren in een QT-verlenging en hartritmestoornissen zoals ventrikeltachycardie, ventrikelfibrillatie en torsade de pointes (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

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

Concomitante toediening van clarithromycine en ergot-alkaloïden (bv. ergotamine of dihydro-ergotamine) is gecontra-indiceerd omdat dat kan resulteren in moederkoortoxiciteit (zie rubriek 4.5).

Clarithromycine mag niet worden gegeven aan patiënten met een geschiedenis van QT-verlenging (congenitale of gedocumenteerde verworven verlenging van het QT-interval) of ventriculaire ritmestoornissen zoals torsade de pointes (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Clarithromycine mag niet samen met HMG-CoA-reductaseremmers (statines) worden gebruikt die sterk worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (lovastatine of simvastatine), gezien het hogere risico op myopathie met inbegrip van rhabdomyolyse (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

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

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

Clarithromycine mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstig leverfalen in combinatie met nierinsufficiëntie.

Zoals andere sterke CYP3A4-remmers mag clarithromycine niet worden gebruikt bij patiënten die colchicine innemen.

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

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De arts mag clarithromycine niet voorschrijven aan zwangere vrouwen zonder de voordelen zorgvuldig af te wegen tegen het risico, vooral tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

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

Clarithromycine wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door de lever. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van het antibioticum aan patiënten met een verminderde leverfunctie. Voorzichtigheid is ook geboden bij toediening van clarithromycine aan patiënten met een matige tot ernstige nierinsufficiëntie.

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 gerapporteerd van fataal leverfalen (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten vertoonden mogelijk een vooraf bestaande leverziekte of hadden misschien andere hepatotoxische geneesmiddelen ingenomen. De patiënten moeten de raad krijgen om de behandeling stop te zetten en contact op te nemen met hun arts als er tekenen en symptomen van leverlijden optreden zoals anorexie, geelzucht, donkere urine, jeuk of gevoelig abdomen.

Pseudomembraneuze colitis is gerapporteerd met bijna alle antibacteriële middelen met inbegrip van macroliden en de ernst ervan kan gaan van licht tot levensbedreigend. Met *Clostridium difficile* samenhangende diarree (CDAD) is gerapporteerd bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen waaronder clarithromycine en de ernst ervan kan gaan van lichte diarree tot fatale colitis. Een behandeling met antibacteriële middelen verstoort de normale colonflora, wat kan leiden tot overgroei van *C. difficile*. Bij alle patiënten met diarree na gebruik van antibiotica, moet worden gedacht aan een CDAD. Een zorgvuldige anamnese is vereist aangezien er gevallen zijn gerapporteerd van optreden van CDAD meer dan twee maanden na toediening van antibacteriële middelen. Daarom moet stopzetting van de behandeling met clarithromycine worden overwogen ongeacht de indicatie. Er moet een microbiologisch onderzoek worden verricht en er moet een adequate behandeling worden gestart. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, moeten worden vermeden.

Er zijn postmarketingrapporten van colchicinetoxiciteit bij concomitant gebruik van clarithromycine en colchicine, vooral bij ouderen. In een aantal gevallen is de colchicinetoxiciteit opgetreden bij patiënten met nierinsufficiëntie. Sommige patiënten zijn eraan gestorven (zie rubriek 4.5). Concomiterende toediening van clarithromycine en colchicine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden bij concomitante toediening van clarithromycine en triazolobenzodiazepines zoals triazolam en intraveneus of buccaal (oromucosaal) midazolam (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij concomitante toediening van clarithromycine en andere ototoxische geneesmiddelen, vooral aminoglycosiden. Tijdens en na behandeling moet een monitoring van de vestibulaire en auditieve functie worden uitgevoerd.

##### Cardiovasculaire voorvallen

Verlengde hartrepolarisatie en verlengd QT-interval, wijzend op een risico op ontwikkeling van hartaritmie en torsade de pointes, werden waargenomen bij de behandeling met macroliden waaronder clarithromycine (zie rubriek 4.8). Aangezien de volgende situaties het risico op ventriculaire aritmieën (waaronder torsade de pointes) kunnen verhogen, is voorzichtigheid geboden als clarithromycine wordt gebruikt bij de volgende patiënten:

- Patiënten met coronair vaatlijden, ernstige hartinsufficiëntie, geleidingsstoornissen of klinisch relevante bradycardie.
- Patiënten met elektrolytstoornissen. Clarithromycine mag niet worden toegediend aan patiënten met hypokaliëmie (zie rubriek 4.3).
- Patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen innemen die de QT-tijd verlengen (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening van clarithromycine met astemizole, cisapride, pimozide en terfenadine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- Clarithromycine mag niet worden gebruikt bij patiënten met een aangeboren of gedocumenteerde verworven verlenging van het QT-interval of een geschiedenis van ventriculaire ritmestoornissen (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 clarithromycine vastgesteld. Bij het voorschrijven van clarithromycine moet rekening worden gehouden met deze bevindingen en moet dit worden afgezet tegen de voordelen van behandeling.

Pneumonie: gezien de toenemende resistentie van *Streptococcus pneumoniae* tegen macroliden is het belangrijk de gevoeligheid te testen als clarithromycine wordt voorgeschreven bij een community acquired pneumonie. Bij een in het ziekenhuis opgelopen pneumonie moet clarithromycine worden gebruikt in combinatie met andere geschikte antibiotica.

Lichte tot matig ernstige huid- en wekedeleninfecties: deze infecties worden meestal veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes*, die beide resistent kunnen zijn tegen macroliden. Daarom is het belangrijk de gevoeligheid te testen. Als bètalactamantibiotica niet kunnen worden gebruikt (bv. allergie), kunnen andere antibiotica zoals clindamycine de eerste keuze zijn. Momenteel wordt aangenomen dat macroliden alleen nuttig zijn bij sommige huid- en wekedeleninfecties zoals diegene die worden veroorzaakt door *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris, en erysipelas en in situaties waarin een behandeling met penicilline niet 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 clarithromycine onmiddellijk worden gestaakt en moet dringend een geschikte behandeling worden gestart.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van clarithromycine samen met geneesmiddelen die het cytochroom CYP3A4-enzym induceren (zie rubriek 4.5).

HMG-CoA-reductaseremmers (statines): concomiterend gebruik van clarithromycine met lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van clarithromycine met andere statines. Rabdomyolyse is gerapporteerd bij patiënten die clarithromycine en statines innamen. De patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van myopathie. In situaties waarin concomiterend gebruik van clarithromycine en statines niet kan worden vermeden, wordt aanbevolen de laagste geregistreerde dosering van het statine voor te schrijven. Gebruik van een statine dat niet afhankelijk is van CYP3A-metabolisme (bv. fluvastatine), kan worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Orale antidiabetica/insuline: concomiterend gebruik van clarithromycine en orale antidiabetica (zoals sulfonylureumderivaten) en/of insuline kan resulteren in een significante hypoglykemie. Zorgvuldige monitoring van de bloedglucosespiegel wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Orale anticoagulantia: er is een risico op ernstige bloeding en een significante stijging van de International Normalized Ratio (INR) en de protrombinetijd als clarithromycine samen met warfarine wordt toegediend (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). De INR en de protrombinetijd moeten vaak worden gecontroleerd als patiënten tegelijkertijd clarithromycine en orale anticoagulantia krijgen.

Gebruik van een antimicrobiële behandeling zoals clarithromycine om een *H. pylori*-infectie te behandelen, kan resistente stammen selecteren.

Zoals met andere antibiotica kan langdurig gebruik resulteren in kolonisatie met een verhoogd aantal niet-gevoelige bacteriën en fungi. Als er een superinfectie optreedt, moet een geschikte behandeling worden gestart.

Er moet ook worden gelet op de mogelijkheid van kruisresistentie tussen clarithromycine en andere macrolideantibiotica, lincomycine en clindamycine.

Clarithromycine Sandoz bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, 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 gezien de kans op ernstige medicamenteuze-interactie-effecten:**

Astemizol, cisapride, domperidon, pimozone en terfenadine

Verhoogde cisapridespiegels zijn gerapporteerd bij patiënten die tegelijkertijd clarithromycine en cisapride kregen. Dat kan resulteren in QT-verlenging en hartritme stoornissen zoals ventrikeltachycardie, ventrikelfibrillatie en “torsades de pointes”. Soortgelijke effecten zijn waargenomen bij patiënten die tegelijkertijd clarithromycine en pimozone innamen (zie rubriek 4.3).

Macroliden verstoren het metabolisme van terfenadine en verhogen daardoor de concentraties van terfenadine, wat soms gepaard is gegaan met hartritme stoornissen zoals QT-verlenging, ventrikeltachycardie, ventrikelfibrillatie en torsades de pointes (zie rubriek 4.3). In één studie bij 14 gezonde vrijwilligers resulteerde de concomitante toediening van clarithromycine en terfenadine in een stijging van de serumspiegel van de zure metaboliet van terfenadine met factor twee tot drie en in een verlenging van het QT-interval, wat evenwel niet leidde tot een klinisch aantoonbaar effect. Soortgelijke effecten zijn waargenomen bij concomitante toediening van astemizol en andere macroliden.

Ergotamine/dihydro-ergotamine

Postmarketingrapporten wijzen erop dat gelijktijdige toediening van clarithromycine en ergotamine of dihydro-ergotamine acute moederkoortoxiciteit kan veroorzaken, gekenmerkt door vasospasme en ischemie van de extremiteiten en andere weefsels waaronder het centrale zenuwstelsel. Concomitante toediening van clarithromycine en die geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

### Oraal midazolam

Wanneer 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 clarithromycine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

### HMG-CoA-reductaseremmers (statines)

Concomiterend gebruik van clarithromycine met lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) aangezien die statines sterk worden gemetaboliseerd door CYP3A4 en aangezien een concomiterende behandeling met clarithromycine hun plasmaconcentratie verhoogt, wat het risico op myopathie waaronder rhabdomyolyse verhoogt. Er zijn gevallen van rhabdomyolyse gerapporteerd bij patiënten die clarithromycine innamen samen met die statines. Als een behandeling met clarithromycine niet kan worden vermeden, moet de behandeling met lovastatine of simvastatine tijdens de behandelingskuur worden opgeschort.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van clarithromycine met statines. In situaties waarin concomiterend gebruik van clarithromycine en statines niet kan worden vermeden, wordt aanbevolen de laagste geregistreerde dosering van het statine voor te schrijven. Gebruik van een statine dat niet afhankelijk is van CYP3A-metabolisme (bv. fluvastatine) kan worden overwogen (zie 4.5). De patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van myopathie.

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

### **Effecten van andere geneesmiddelen op clarithromycine**

Geneesmiddelen die CYP3A induceren (bv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, sint-janskruid), kunnen het metabolisme van clarithromycine induceren. Dat kan resulteren in subtherapeutische spiegels van clarithromycine met een verminderde efficiëntie als gevolg. Bovendien zou het nodig kunnen zijn de plasmaconcentraties van de CYP3A-inductor te volgen: die zouden kunnen stijging door remming van CYP3A door clarithromycine (zie ook de relevante bijsluiters van de toegediende CYP3A4-remmer). Concomiterende toediening van rifabutine en clarithromycine resulteerde in een stijging van de serumspiegels van rifabutine en een daling van de serumspiegels van clarithromycine met een hoger risico op uveïtis.

Van de volgende werkzame stoffen is bekend of wordt vermoed dat ze een invloed uitoefenen op de circulerende concentraties van clarithromycine. Eventueel moet de dosis van clarithromycine worden aangepast of moet worden gedacht aan alternatieve behandelingen.

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

Sterke inductoren van het cytochroom P450-enzymstelsel zoals efavirenz, nevirapine, rifampicine, rifabutine en rifapentine kunnen het metabolisme van clarithromycine versnellen en dus de plasmaconcentraties van clarithromycine verlagen en die van 14-OH-clarithromycine, een metaboliet die ook microbiologisch actief is, verhogen. Aangezien de microbiologische activiteiten van clarithromycine en 14-OH-clarithromycine verschillen voor verschillende bacteriën, zou het beoogde therapeutische effect kunnen verminderen bij concomitante toediening van clarithromycine en enzyminductoren.

### Etravirine

Etravirine verminderde de blootstelling aan clarithromycine, maar de concentraties van de actieve metaboliet 14-OH-clarithromycine namen toe. Aangezien 14-OH-clarithromycine minder actief is tegen *Mycobacterium avium* complex (MAC), kan de totale activiteit tegen die pathogeen dus

verminderen; daarom moeten alternatieven voor clarithromycine worden overwogen bij de behandeling van MAC.

#### Fluconazol

Concomitante toediening van fluconazol 200 mg per dag en clarithromycine 500 mg tweemaal per dag aan 21 gezonde vrijwilligers leidde tot een stijging van de gemiddelde minimale clarithromycineconcentratie in evenwichtstoestand ( $C_{\min}$ ) en de oppervlakte onder de curve (AUC) met respectievelijk 33% en 18%. Evenwichtsconcentraties van de actieve metaboliet 14-OH-clarithromycine werden niet significant beïnvloed door concomitante toediening van fluconazol. Een aanpassing van de dosering van clarithromycine is niet noodzakelijk.

#### Ritonavir

Een farmacokinetische studie heeft aangetoond dat concomiterende toediening van ritonavir 200 mg om de acht uur en clarithromycine 500 mg om de 12 uur resulteerde in een sterke remming van het metabolisme van clarithromycine. De  $C_{\max}$  van clarithromycine steeg met 31%, de  $C_{\min}$  met 182% en de AUC met 77% bij gelijktijdige toediening van ritonavir. Er werd een essentieel volledige remming van de vorming van 14-OH-clarithromycine waargenomen. Gezien de brede therapeutische breedte van clarithromycine is een verlaging van de dosering niet noodzakelijk bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met nierinsufficiëntie daarentegen moeten de volgende aanpassingen van de dosering worden overwogen: bij patiënten met een CLCR van 30 tot 60 ml/min. moet de dosering van clarithromycine met 50% worden verlaagd. Bij patiënten met een CLCR < 30 ml/min. moet de dosering van clarithromycine met 75% worden verlaagd. Doseringen van clarithromycine hoger dan 1 g/dag mogen niet tegelijk met ritonavir worden toegediend.

Een soortgelijke aanpassing van de dosering moet worden overwogen bij patiënten met een verminderde nierfunctie als ritonavir wordt gebruikt als farmacokinetische “versterker” samen met andere hiv-proteaseremmers zoals atazanavir en saquinavir (zie verder rubriek Bidirectionele medicamenteuze interacties).

### **Effect van clarithromycine op andere geneesmiddelen**

#### Op CYP3A gebaseerde interacties

Gelijktijdige toediening van clarithromycine, waarvan bekend is dat het CYP3A remt, en een geneesmiddel dat vooral door CYP3A wordt gemetaboliseerd, kan gepaard gaan met een stijging van de concentraties van het geneesmiddel, wat zowel de therapeutische effecten als de bijwerkingen van het concomitante geneesmiddel kan verhogen of verlengen.

Het gebruik van clarithromycine is gecontra-indiceerd bij patiënten die de CYP3A-substraten astemizol, cisapride, domperidon, pimozone en terfenadine krijgen vanwege het risico op QT-verlenging en hartritmestoornissen, waaronder ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie en torsades de pointes (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Het gebruik van clarithromycine is ook gecontra-indiceerd samen met ergot-alkaloïden, oraal midazolam, HMG CoA-reductaseremmers die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (bv. lovastatine en simvastatine), colchicine, ticagrelor, ivabradine en ranolazine (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden als clarithromycine gelijktijdig wordt toegediend met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP3A-enzymsubstraten zijn, vooral als het CYP3A-substraat een smalle veiligheidsmarge heeft (bv. carbamazepine) en/of het substraat extensief wordt gemetaboliseerd door dit enzym.

Dosisaanpassingen kunnen worden overwogen, en indien mogelijk moeten serumconcentraties van geneesmiddelen die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd, nauwlettend worden gecontroleerd bij patiënten die gelijktijdig clarithromycine krijgen. Geneesmiddelen of geneesmiddelenklassen 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 (bv. warfarine), atypische antipsychotica (bv. quetiapine), kinidine, rifabutine, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam en vinblastine. Geneesmiddelen die interacties veroorzaken door soortgelijke mechanismen via andere iso-enzymen van het cytochroom P450-systeem, zijn fenytoïne, theofylline en valproaat.

#### Corticosteroïden

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

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

Het 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).

#### Antiaritmica

In de postmarketingbewaking zijn gevallen gerapporteerd van optreden van torsade de pointes bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine en kinidine of disopyramide. Bij gelijktijdige toediening van clarithromycine en die geneesmiddelen moet het ecg worden gecontroleerd om na te gaan of het QT-interval toeneemt. De serumspiegels van kinidine en disopyramide moeten worden gevolgd tijdens behandeling met clarithromycine.

In de postmarketingbewaking zijn gevallen gerapporteerd van hypoglykemie bij concomiterende toediening van clarithromycine en disopyramide. Daarom moet de glykemie worden gevolgd tijdens concomiterende toediening van clarithromycine en disopyramide.

#### Orale antidiabetica/insuline

Met bepaalde hypoglycaemica zoals nateglinide en repaglinide kan remming van het CYP3A-enzym door clarithromycine een rol spelen en dat zou hypoglykemie kunnen veroorzaken bij concomiterend gebruik. Zorgvuldige monitoring van de glykemie wordt aanbevolen.

#### Omeprazol

Clarithromycine (500 mg om de 8 uur) werd toegediend in combinatie met omeprazol (40 mg per dag) bij gezonde volwassen proefpersonen. De plasmaconcentraties van omeprazol in evenwichtstoestand stegen (stijging van  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$ , en  $t_{1/2}$  met respectievelijk 30%, 89%, en 34%) bij concomitante toediening van clarithromycine. De gemiddelde 24-uurs-pH in de maag was 5,2 als omeprazol alleen werd toegediend en 5,7 als omeprazol samen met clarithromycine werd toegediend.

#### Sildenafil, tadalafil en vardenafil

Deze fosfodiësteraseremmers worden alle minstens gedeeltelijk gemetaboliseerd door CYP3A en CYP3A kan worden geremd door concomitant toegediend clarithromycine. Gelijktijdige toediening van clarithromycine met sildenafil, tadalafil of vardenafil zal waarschijnlijk resulteren in een verhoogde blootstelling aan de fosfodiësteraseremmer. Een verlaging van de dosering van sildenafil, tadalafil en vardenafil moet worden overwogen als die geneesmiddelen tegelijk met clarithromycine worden toegediend.

#### Theofylline, carbamazepine

Uit de resultaten van klinische studies blijkt dat de circulerende theofylline- of carbamazepinespiegels licht, maar statistisch significant ( $p \leq 0,05$ ) stegen bij concomitante toediening met clarithromycine. Mogelijk moet worden overwogen om de dosering te verlagen.

#### Tolterodine

Tolterodine wordt vooral gemetaboliseerd via de 2D6-isoform van cytochroom P450 (CYP2D6). In een subgroep van de populatie die geen CYP2D6 heeft, wordt tolterodine gemetaboliseerd via CYP3A. In die subgroep resulteert remming van CYP3A in significant hogere serumconcentraties van tolterodine. Een verlaging van de dosering van tolterodine kan noodzakelijk zijn in aanwezigheid van CYP3A-remmers zoals clarithromycine in een populatie van zwakke CYP2D6-metaboliseerders.

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

Bij gelijktijdige toediening van midazolam en clarithromycine tabletten (500 mg tweemaal per dag), steeg de AUC van midazolam met factor 2,7 na intraveneuze toediening van midazolam en met factor 7 na orale toediening. Concomitante toediening van oraal midazolam en clarithromycine moet worden vermeden. Als midazolam intraveneus wordt toegediend samen met clarithromycine, moet de patiënt van dichtbij worden gevolgd om de dosering te kunnen aanpassen. Afgifte van de werkzame stof midazolam via de oromucosale weg, die de pre-systemische eliminatie van de werkzame stof zou kunnen omzeilen, zal waarschijnlijk resulteren in een vergelijkbare interactie als die waargenomen na intraveneus midazolam in plaats van orale toediening. Dezelfde voorzorgen moeten worden genomen met andere benzodiazepines die worden gemetaboliseerd door CYP3A, zoals triazolam en alprazolam. Met benzodiazepines die voor hun eliminatie niet afhankelijk zijn van CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), is een klinisch belangrijke interactie met clarithromycine onwaarschijnlijk.

In de postmarketingbewaking zijn gevallen gerapporteerd van medicamenteuze interacties en effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) (bv. slaperigheid en verwardheid) bij concomiterend gebruik van clarithromycine en triazolam. Monitoring van de patiënten op een toename van de farmacologische effecten op het CZS is wenselijk.

### **Andere medicamenteuze interacties**

#### Aminoglycosiden

Voorzichtigheid is geboden bij concomiterende toediening van clarithromycine en andere ototoxische geneesmiddelen, vooral aminoglycosiden. Zie 4.4.

#### Colchicine

Colchicine is een substraat van CYP3A en van de effluxtransporter P-glycoproteïne (Pgp). Clarithromycine en andere macroliden remmen CYP3A en Pgp. Als clarithromycine en colchicine samen worden toegediend, kan remming van Pgp en/of CYP3A door clarithromycine leiden tot een verhoogde blootstelling aan colchicine (zie rubriek 4.3 en 4.4).

#### Digoxine

Digoxine zou een substraat zijn van de effluxtransporter P-glycoproteïne (Pgp). Clarithromycine remt Pgp. Als clarithromycine en digoxine samen worden toegediend, kan remming van Pgp door clarithromycine leiden tot een verhoogde blootstelling aan digoxine. Verhoogde serumconcentraties van digoxine bij patiënten die concomitant clarithromycine en digoxine kregen, werden ook gerapporteerd in de postmarketingbewaking. Sommige patiënten vertoonden klinische tekenen die consistent waren met digoxinetoxiciteit, zoals mogelijk fatale ritmestoornissen. De serumdigoxineconcentraties moeten zorgvuldig worden gecontroleerd als patiënten tegelijkertijd digoxine en clarithromycine krijgen.

#### Zidovudine

Gelijktijdige orale toediening van clarithromycine tabletten en zidovudine aan volwassen patiënten met een hiv-infectie kan resulteren in lagere zidovudineconcentraties in evenwichtstoestand. Omdat clarithromycine lijkt de interfereren met de absorptie van zidovudine dat tegelijkertijd per os wordt toegediend, kan die interactie grotendeels worden vermeden door de toediening van clarithromycine en zidovudine te spreiden zodat er een interval van 4 uur is tussen de twee geneesmiddelen. Die interactie blijkt niet op te treden bij pediatrische hiv-geïnfecteerde patiënten die clarithromycine suspensie innemen samen met zidovudine of dideoxyinosine. Die interactie is onwaarschijnlijk als clarithromycine via een intraveneuze infusie wordt toegediend.

#### Fenytoïne en valproaat

Er zijn spontane of gepubliceerde rapporten van interacties van CYP3A4-remmers zoals clarithromycine met geneesmiddelen die niet zouden worden gemetaboliseerd door CYP3A (bv. fenytoïne en valproaat). Het wordt aanbevolen de serumconcentraties van die geneesmiddelen te controleren als ze concomitant met clarithromycine worden toegediend. Er zijn verhoogde serumspiegels gerapporteerd.

### **Bidirectionele medicamenteuze interacties**

#### Atazanavir

Clarithromycine en atazanavir zijn beide substraten voor en remmen beide CYP3A. Er zijn aanwijzingen van een bidirectionele medicamenteuze interactie. Gelijktijdige toediening van clarithromycine (500 mg tweemaal per dag) met atazanavir (400 mg eenmaal per dag) resulteerde in een verdubbeling van de blootstelling aan clarithromycine en een daling van de blootstelling aan 14-OH-clarithromycine met 70% met een stijging van de AUC van atazanavir met 28%. Gezien het brede therapeutische venster van clarithromycine hoeft de dosering niet te worden verlaagd bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 tot 60 ml/min) moet de dosering van clarithromycine met 50% worden verlaagd. Bij patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min moet de dosering van clarithromycine worden verlaagd met 75% en moet een geschikte vorm van clarithromycine worden gebruikt. Doseringen van clarithromycine van meer dan 1.000 mg per dag mogen niet tegelijk met proteaseremmers worden toegediend.

#### Calciumantagonisten

Voorzichtigheid is geboden bij concomiterende toediening van clarithromycine en calciumantagonisten die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (bv. verapamil, amlodipine, diltiazem), gezien het risico op hypotensie. De plasmaconcentraties van clarithromycine en van de calciumantagonist kunnen stijgen als gevolg van de interactie. Hypotensie, bradyaritmieën en melkzuuracidose zijn waargenomen bij patiënten die tegelijkertijd clarithromycine en verapamil innamen.

#### Itraconazol

Clarithromycine en itraconazol zijn beide substraten voor en remmen beide CYP3A, wat leidt tot een bidirectionele medicamenteuze interactie. Clarithromycine kan de plasmaconcentraties van itraconazol verhogen, terwijl itraconazol de plasmaconcentraties van clarithromycine kan verhogen. Patiënten die itraconazol en clarithromycine tegelijkertijd innemen, moeten van dichtbij worden gevolgd op tekenen of symptomen van verhoogd of verlengd farmacologisch effect.

#### Saquinavir

Clarithromycine en saquinavir zijn beide substraten voor en remmen beide CYP3A. Er zijn aanwijzingen van een bidirectionele medicamenteuze interactie. Concomitante toediening van clarithromycine (500 mg tweemaal per dag) en saquinavir (zachte gelatinecapsules, 1.200 mg driemaal per dag) aan 12 gezonde vrijwilligers resulteerde in evenwichtstoestand in een AUC en  $C_{max}$  van saquinavir die 177% en 187% hoger waren dan bij inname van saquinavir alleen. De AUC en de  $C_{max}$

van clarithromycine waren ongeveer 40% hoger dan bij inname van clarithromycine alleen. Een aanpassing van de dosering is niet vereist als beide geneesmiddelen gedurende een beperkte tijd samen worden toegediend in de onderzochte doseringen/galenische vormen. Observaties in medicamenteuze-interactiestudies met de zachte gelatinecapsule zijn mogelijk niet representatief voor de effecten die worden gezien bij gebruik van saquinavir harde gelatinecapsule. Observaties in medicamenteuze-interactiestudies met saquinavir alleen zijn mogelijk niet representatief voor de effecten die worden gezien bij behandeling met saquinavir/ritonavir. Als saquinavir tegelijk met ritonavir wordt toegediend, moet worden gedacht aan de mogelijke effecten van ritonavir op clarithromycine.

#### Hydroxychloroquine en chloroquine

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

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

#### **Zwangerschap**

De veiligheid van het gebruik van clarithromycine tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Op grond van variabele resultaten verkregen in studies bij dieren en ervaring met mensen kan de mogelijkheid van bijwerkingen 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 clarithromycine, tijdens de zwangerschap leveren tegenstrijdige resultaten op. Daarom wordt gebruik tijdens de zwangerschap niet aangeraden zonder de voordelen zorgvuldig af te wegen tegen het risico.

#### **Borstvoeding**

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

#### **Vruchtbaarheid**

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van clarithromycine op de vruchtbaarheid bij mensen. Vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten hebben geen aanwijzingen voor schadelijke effecten opgeleverd.

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

Er zijn geen gegevens over het effect van clarithromycine op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken. Voor patiënten gaan rijden of machines gaan gebruiken, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat clarithromycine duizeligheid, vertigo, verwardheid en desoriëntatie kan veroorzaken.

Een verminderd gezichtsvermogen en een wazig zicht kan invloed hebben op de rijvaardigheid van de patiënt en het vermogen om machines te bedienen (rubriek 4.8).

### **4.8 Bijwerkingen**

### a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequente en frequente bijwerkingen die gerelateerd zijn aan behandeling met clarithromycine bij volwassenen en de pediatrische populatie, zijn buikpijn, diarree, nausea, braken en smaakstoornissen. Die bijwerkingen zijn gewoonlijk licht en zijn consistent met het bekende veiligheidsprofiel van macrolideantibiotica (zie rubriek b van rubriek 4.8).

Er was geen significant verschil in de incidentie van die gastro-intestinale bijwerkingen in klinische studies tussen de patiëntenpopulatie met en die zonder vooraf bestaande mycobacteriële infecties.

### b. Getabelleerde samenvatting van bijwerkingen

De volgende tabel toont de bijwerkingen die werden gerapporteerd in klinische studies en de postmarketingervaring met clarithromycine tabletten met onmiddellijke afgifte, granulaat voor orale suspensie, poeder voor oplossing voor injectie, tabletten met verlengde afgifte en tabletten met gereguleerde afgifte.

De reacties die minstens mogelijk te wijten waren aan clarithromycine, worden weergegeven volgens de systeem-/orgaanklasse en de frequentie volgens de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ) en niet bekend (bijwerkingen in de postmarketingbewaking; frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst, als de ernst kon worden geëvalueerd.

| Systeem-/orgaanklasse                  | Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ) | Vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ | Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$  | Niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)  |
|--|---------------------------|--------------------------------|--|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen  |                           |                                | Cellulitis <sup>1</sup> , candidiase, gastro-enteritis <sup>2</sup> , infectie <sup>3</sup> , vaginale infectie  | Pseudomembraneuze colitis, erysipelas   |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen     |                           |                                | Leukopenie, neutropenie <sup>4</sup> , trombocytemie <sup>3</sup> , eosinofilie <sup>4</sup>   | Agranulocytose, trombocytopenie   |
| Immuunsysteemaandoeningen <sup>5</sup> |                           |                                | Anafylactoïde reactie <sup>1</sup> , overgevoeligheid  | Anafylactische reactie, angio-oedeem  |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen |                           |                                | Anorexie, verminderde eetlust  |   |
| Psychische stoornissen                 |                           | Insomnia                       | Angst, zenuwachtigheid <sup>3</sup>  | Psychotische stoornis, verwardheid, depersonalisatie, depressie, manie, desoriëntatie, hallucinatie, abnormale dromen |
| Zenuwstelselaandoeningen               |                           | Dysgeusie, hoofdpijn           | Bewustzijnsverlies <sup>1</sup> , dyskinesie <sup>1</sup> , duizeligheid, somnolentie <sup>6</sup> , tremor  | Convulsie, ageusie, parosmie, anosmie, paresthesie  |
| Oogaandoeningen                        |                           |                                |  | Verminderd gezichtsvermogen, wazig zien   |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen   |                           |                                | Vertigo, gehoördaling, tinnitus  | Doofheid  |
| Hartaandoeningen                       |                           |                                | Hartstilstand <sup>1</sup> , atriumfibrillatie <sup>1</sup> , elektrocardiogram QT verlengd <sup>1</sup> , extrasystolen <sup>1</sup> , hartkloppingen | Torsade de pointes, ventrikeltachycardie, ventrikelfibrilleren  |
| Bloedvataandoeningen                   |                           | Vasodilatatie <sup>1</sup>     |  | Bloeding  |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en      |                           |                                | Astma <sup>1</sup> , epistaxis <sup>2</sup> , longembolie <sup>1</sup>   |   |

|   |   |   |   |  |
|---|---|---|---|--|
| mediastinumaandoeningen                               |   |   |   |  |
| Maag-darmstelselaandoeningen                          |   | Diarree, braken, dyspepsie, nausea, buikpijn  | Oesofagitis <sup>1</sup> , gastro-oesofageale-refluxziekte <sup>2</sup> , gastritis, proctalgie <sup>2</sup> , stomatitis, glossitis, uitzetting van het abdomen <sup>4</sup> , constipatie, droge mond, oprispingen, flatulentie | Acute pancreatitis, verkleuring van de tong, verkleuring van de tanden   |
| Lever- en galaandoeningen                             |   | Abnormale leverfunctie tests  | Cholestase <sup>4</sup> , hepatitis <sup>4</sup> , alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, gammaglutamyltransferase verhoogd <sup>4</sup>   | Leverfalen, hepatocellulaire geelzucht   |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                        |   | Huiduitslag, hyperhidrose   | Bulleuze dermatitis <sup>1</sup> , pruritus, urticaria, maculopapuleuze uitslag <sup>3</sup>  | Ernstige huidbijwerkingen (SCAR) (bv. acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), stevens-johnsonsyndroom <sup>5</sup> , toxische epidermale necrolyse <sup>5</sup> , medicamenteuze rash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acne |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen        |   |   | Spierspasmen <sup>3</sup> , musculoskeletale stijfheid <sup>1</sup> , spierpijn <sup>2</sup>  | Rabdomyolyse <sup>2,6</sup> , myopathie  |
| Nier- en urinewegaandoeningen                         |   |   | Verhoogd creatininegehalte in het bloed <sup>1</sup> , verhoogd ureumgehalte in het bloed <sup>1</sup>  | Nierfalen, interstitiële nefritis  |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Flebitis op de plaats van injectie <sup>1</sup> | Pijn op de plaats van injectie <sup>1</sup> , ontsteking op de plaats van injectie <sup>1</sup> | Malaise <sup>4</sup> , pyrexie <sup>3</sup> , asthenie, pijn in de borstkas <sup>4</sup> , rillingen <sup>4</sup> , vermoeidheid <sup>4</sup>   |  |
| Onderzoeken   |   |   | Abnormale albumine-globulineverhouding <sup>1</sup> , alkalische fosfatase in het bloed verhoogd <sup>4</sup> , verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed <sup>4</sup>   | Stijging van de international normalised ratio, verlengde protrombinetijd, abnormale kleur van de urine  |

<sup>1</sup> Bijwerkingen alleen gerapporteerd met poeder voor oplossing voor injectie

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

<sup>3</sup> Bijwerkingen alleen gerapporteerd met granulaat voor orale suspensie

<sup>4</sup> Bijwerkingen alleen gerapporteerd met tabletten met onmiddellijke afgifte

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

\* Omdat deze reacties vrijwillig worden gemeld door een populatie met een onzekere omvang, is het niet altijd mogelijk om hun frequentie betrouwbaar in te schatten of een oorzakelijk verband te leggen met de blootstelling aan het geneesmiddel. De blootstelling van patiënten wordt geschat op meer dan 1 miljard behandelingsdagen voor clarithromycine.

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

Flebitis op de plaats van injectie, pijn op de plaats van injectie, pijn op de plaats van venapunctie en ontsteking op de plaats van injectie zijn specifiek voor de intraveneuze vorm van clarithromycine.

In sommige rapporten van rhabdomyolyse werd clarithromycine toegediend samen met statines, fibraten, colchicine of allopurinol (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er zijn postmarketingrapporten van medicamenteuze interacties en effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) (bv. slaperigheid en verwardheid) bij concomitant gebruik van clarithromycine en

triazolam. Het verdient aanbeveling de patiënt te volgen op toegenomen farmacologische effecten op het CZS (zie rubriek 4.5).

Er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van clarithromycine tabletten met verlengde afgifte in de stoelgang, merendeels bij patiënten met anatomische (zoals ileostomie of colostomie) of functionele gastro-intestinale stoornissen met een verkorte maag-darmtransittijd. In verscheidene rapporten werden resten van tabletten gevonden in het kader van diarree. Bij patiënten die resten van tabletten in de stoelgang vinden en wier toestand niet verbeterd, wordt aangeraden om over te schakelen op een andere galenische vorm van clarithromycine (bv. suspensie) of een ander antibioticum.

Speciale populatie: bijwerkingen bij immunogecompromitteerde patiënten (zie rubriek e)

#### ***d. Pediatriche populaties***

Er zijn klinische studies uitgevoerd waarin de clarithromycine pediatriche suspensie werd gebruikt bij kinderen van de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar. Kinderen jonger dan 12 jaar moeten dan ook clarithromycine pediatriche suspensie gebruiken. Er zijn onvoldoende gegevens om een dosering aan te bevelen voor gebruik van clarithromycine i.v. vormen bij patiënten jonger dan 18 jaar.

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen zullen allicht dezelfde zijn als bij volwassenen.

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

##### *Immunogecompromitteerde patiënten*

Bij aidspatiënten en andere immunogecompromitteerde patiënten die gedurende lange tijd werden behandeld met de hogere doseringen van clarithromycine wegens mycobacteriële infecties, was het vaak moeilijk mogelijke bijwerkingen van toediening van clarithromycine te onderscheiden van de onderliggende tekenen van hiv-ziekte (humane immunodeficiëntievirus) of een intercurrerende aandoening.

De frequentste bijwerkingen die werden gerapporteerd bij volwassen patiënten die werden behandeld met een totale dagdosering van 1.000 mg en 2.000 mg clarithromycine, waren: nausea, braken, smaakstoornissen, buikpijn, diarree, huiduitslag, winderigheid, hoofdpijn, constipatie, gehoorstoornis, stijging van de serumspiegels van glutamaatoxaalacetaattransaminase (SGOT) en glutamaatpyruvaattransaminase (SGPT). Minder frequente bijwerkingen waren voorts dyspneu, insomnia en droge mond. De incidenties waren vergelijkbaar bij de patiënten die werden behandeld met 1.000 mg en 2.000 mg, maar waren doorgaans 3- tot 4-maal hoger bij de patiënten die een totale dagdosering van 4.000 mg clarithromycine kregen.

Bij die immunogecompromitteerde patiënten werden de laboratoriumwaarden geëvalueerd door analyse van de waarden die buiten de zeer abnormale waarden lagen (dus de extreem hoge of lage limiet) voor de gespecificeerde test. Op grond van die criteria vertoonde ongeveer 2% tot 3% van de patiënten die 1.000 mg of 2.000 mg clarithromycine per dag kregen, een zeer abnormale, verhoogde spiegel van SGOT en SGPT en een abnormaal laag aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes. In beide doseringsgroepen vertoonde een lager percentage patiënten ook verhoogde ureumspiegels. Voor alle parameters behalve voor het aantal witte bloedcellen werden licht hogere incidenties van abnormale waarden waargenomen bij patiënten die 4.000 mg per dag kregen.

#### **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 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**

Rapporten wijzen erop dat ingestie van grote hoeveelheden clarithromycine allicht gastro-intestinale symptomen zal veroorzaken. Eén patiënt met een geschiedenis van bipolaire stoornis heeft acht gram clarithromycine ingenomen en vertoonde een verstoorde geestelijke toestand, paranoïd gedrag, hypokaliëmie en hypoxemie.

Bijwerkingen bij een overdosering moeten worden behandeld door onmiddellijke eliminatie van de niet geabsorbeerde hoeveelheid van het geneesmiddel en ondersteunende maatregelen. Net als bij andere macroliden, wordt niet verwacht dat de clarithromycinewaarden in serum aanmerkelijk worden beïnvloed door hemodialyse of peritoneale dialyse.

In geval van overdosering dient clarithromycine stopgezet te worden en dienen alle andere passende ondersteunde maatregelen te worden ingesteld.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

##### **Algemene eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriëlen voor systemisch gebruik, Macroliden.  
ATC-code J01FA09.

##### Werkingsmechanisme:

Clarithromycine, een semisynthetisch derivaat van erytromycine, oefent zijn antibacteriële werking uit door binding aan de 50S ribosomale subeenheid van gevoelige bacteriën en onderdrukt de eiwitsynthese. Het heeft een zeer krachtige werking op allerhande aerobe en anaerobe grampositieve en gramnegatieve kiemen. De minimale remmende concentraties (MIC) van clarithromycine zijn doorgaans tweemaal lager dan de MIC-waarden van erytromycine.

De 14-hydroxymetaboliet van clarithromycine heeft ook antimicrobiële activiteit. De MIC-waarden van die metaboliet zijn gelijk aan of dubbel zo hoog als de MIC-waarden van de moederverbinding behalve voor *H. influenzae*. De 14-hydroxymetaboliet is tweemaal actiever tegen *H. influenzae* dan de moederverbinding.

##### FK/FD relatie:

Clarithromycine wordt sterk verspreid over de lichaamsweefsels en -vochten. Gezien de sterke weefselpenetratie zijn de intracellulaire concentraties hoger dan de serumconcentraties. Het is nog niet afdoende bewezen welke farmacodynamische parameters de activiteit van macroliden het best voorspellen. De tijd boven de MIC (t/MIC) correleert misschien het best met de werkzaamheid van clarithromycine, maar aangezien de clarithromycineconcentraties die worden bereikt in respiratoire weefsels en het vocht dat op het epitheel ligt, hoger zijn dan de plasmaconcentraties, kan de respons bij luchtweginfecties misschien niet accuraat worden voorspeld op grond van parameters die gebaseerd zijn op plasmaconcentraties.



### Mechanisme van resistentie:

Mechanismen van resistentie tegen macrolideantibiotica zijn veranderingen van het doelwit van het antibioticum of zijn gebaseerd op een verandering en/of actieve uitstroom van het antibioticum. De ontwikkeling van resistentie kan worden gemedieerd door chromosomen of plasmiden en kan geïnduceerd worden of constitutief aanwezig zijn. Macrolideresistente bacteriën vormen enzymen die leiden tot methylering van een residueel alanine op ribosomaal RNA en zodoende tot remming van de binding van het antibioticum aan het ribosoom. Macrolideresistente kiemen vertonen doorgaans kruisresistentie tegen lincosamiden en streptogramine B als gevolg van methylering van de ribosomale bindingsplaats. Clarithromycine is ook een van de sterke inductoren van dat enzym. Bovendien hebben macroliden een bacteriostatische werking door remming van het peptidyltransferase van ribosomen.

Er bestaat volledige kruisresistentie tussen clarithromycine, erytromycine en azitromycine.

Meticillineresistente en oxacillineresistente stafylokokken (MRSA) en penicillineresistente *Streptococcus pneumoniae* zijn resistent tegen alle thans beschikbare bètalactamantibiotica en macroliden zoals clarithromycine.

### **Breekpunten**

De volgende breekpunten voor clarithromycine, die gevoelige kiemen scheiden van resistente, zijn opgesteld door het European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2010-12-20 (v 1.2):

| Pathogenen  | Aan species gerelateerde breekpunten voor clarithromycine <sub>B,C</sub> |                    |
|---|--|--------------------|
|   | Gevoelig ≤ (mg/l)  | Resistent > (mg/l) |
| <i>Enterobacteriaceae</i>                                       | -  | -                  |
| <i>Pseudomonas</i> spp.   | -  | -                  |
| <i>Acinetobacter</i> spp.                                       | -  | -                  |
| <i>Staphylococcus</i> spp.                                      | 1  | 2                  |
| <i>Enterococcus</i> spp.  | -  | -                  |
| <i>Streptococcus</i> groepen A, B, C, G                         | 0,25   | 0,5                |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>D</sup>                    | 0,25   | 0,5                |
| Andere streptokokken  | OB   | OB                 |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                                   | 1  | 32                 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                                    | 0,25   | 0,5                |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                                    | -  | -                  |
| <i>Neisseria meningitidis</i>                                   | -  | -                  |
| Grampositieve anaeroben (behalve <i>Clostridium difficile</i> ) | -  | -                  |
| Gramnegatieve anaeroben   | -  | -                  |
| Niet aan species gerelateerde breekpunten <sup>A</sup>          | OB   | OB                 |

A. Niet aan species gerelateerde breekpunten werden hoofdzakelijk bepaald op grond van FK/FD gegevens en hangen niet af van de MIC-distributie van specifieke species. Ze mogen alleen worden gebruikt voor species die niet worden vermeld in de tabel of de voetnota's. De farmacodynamische gegevens voor het berekenen van niet aan species gerelateerde breekpunten voor macroliden, lincosamines en streptogramines zijn echter niet sluitend, vandaar "OB"

B. Erytromycine kan worden gebruikt om de gevoeligheid van de opgesomde bacteriën te bepalen voor de andere macroliden azitromycine, clarithromycine en roxitromycine.

C. Clarithromycine wordt gebruikt voor uitroeiing van *H. pylori* (MIC ≤ 0,25 mg/l voor wilde organismen).

D. De correlatie tussen de MIC-waarden van macroliden ten opzichte van *H. influenzae* en de klinische uitkomst is zwak. Daarom worden breekpunten van macroliden en verwante antibiotica zo bepaald dat het wild type van *H. influenzae* als intermediair gevoelig wordt gecategoriseerd.

"OB" wijst erop dat er onvoldoende bewijs is dat de species in kwestie een goed doelwit is voor behandeling met het geneesmiddel.

Clarithromycine wordt gebruikt voor uitroeiing van *H. pylori*; de minimale remmende concentratie (MIC)  $\leq 0,25$   $\mu\text{g/ml}$  werd door het Clinical en Laboratory Standards Institute (CLSI) vastgelegd als het breekpunt van gevoeligheid.

## Gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie van geselecteerde species kan geografisch en mettertijd variëren en daarom is plaatselijke informatie over resistentie wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig moet het advies van een expert worden gevraagd als de lokale prevalentie van resistentie zo hoog is dat het nut van het middel bij minstens sommige types van infectie twijfelachtig is.

| <b>Vaak gevoelige species</b>   |
|---|
| Aerobe grampositieve micro-organismen<br><i>Corynebacterium diphtheriae</i><br><i>Streptococcus</i> groep F<br>Aerobe gramnegatieve micro-organismen<br><i>Bordetella pertussis</i><br><i>Legionella</i> spp.<br><i>Moraxella catarrhalis</i><br><i>Pasteurella multocida</i><br>Anaeroben<br><i>Clostridium</i> spp. andere dan <i>C. difficile</i><br>Andere micro-organismen<br><i>Chlamydia trachomatis</i><br><i>Chlamydia pneumoniae</i><br><i>Clamydophila psitacci</i><br><i>Mycoplasma pneumoniae</i><br><i>Mycobacterium</i> spp. |
| <b>Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn</b>  |
| Aerobe grampositieve micro-organismen<br><i>Enterococcus</i> spp.+<br><i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinegevoelige en meticillineresistente +)<br><i>Staphylococcus epidermidis</i> +<br><i>Streptococcus</i> groep A*, B, C, G<br><i>Streptococcus viridans</i><br><i>Streptococcus pneumoniae</i> *+<br>Aerobe gramnegatieve micro-organismen<br><i>Haemophilus influenzae</i> §<br><i>Helicobacter pylori</i><br>Anaeroben<br><i>Bacteroides</i> spp.<br><i>Peptococcus</i> / <i>Peptostreptococcus</i> spp.                       |
| <b>Inherent resistente organismen</b>   |
| Aerobe gramnegatieve micro-organismen<br><i>Acinetobacter</i><br><i>Enterobacteriaceae</i><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i><br>Anaeroben<br><i>Fusobacterium</i> spp.<br>Andere micro-organismen<br><i>Mycobacterium tuberculosis</i>   |

#  $\geq 10\%$  resistentie in minstens één land van de Europese Unie

\* Species waartegen werkzaamheid is aangetoond in klinische onderzoeken (indien gevoelig)

+ Duidt species aan waarbij een hoge frequentie van resistentie (meer dan 50%) werd waargenomen in één of meer streken/landen/regio's van de EU

§ Breekpunten voor macroliden en verwante antibiotica werden zo bepaald dat het wild type *H. influenzae* als intermediair gevoelig werd gecategoriseerd.

## Andere informatie

Gevoeligheid voor en resistentie van *Streptococcus pneumoniae* en *Streptococcus* spp. tegen clarithromycine kan worden voorspeld door erytromycine te testen.

De beschikbare klinische ervaring van gecontroleerde, gerandomiseerde klinische studies wijst er grotendeels op dat clarithromycine 500 mg tweemaal per dag in combinatie met een ander antibioticum, bv. amoxicilline of metronidazol en bv. omeprazol (gegeven in de goedgekeurde doseringen) gedurende 7 dagen resulteert in > 80% uitroeiing van *H. pylori* bij patiënten met een gastroduodenaal ulcus. Zoals te verwachten, werd een significant lager eradicationpercentage waargenomen bij patiënten met *H. pylori* stammen die bij aanvang resistent waren tegen metronidazol. Daarom moet bij de keuze van een geschikt combinatieschema voor uitroeiing van *H. pylori* rekening worden gehouden met lokale informatie over de prevalentie of resistentie en lokale therapeutische richtlijnen. Bij patiënten met een persisterende infectie moet bij de keuze van een nieuw behandelingsschema bovendien rekening worden gehouden met de mogelijke ontwikkeling van secundaire resistentie (bij patiënten met primair gevoelige stammen) tegen een antimicrobieel middel.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie:*

Clarithromycine wordt snel en goed geabsorbeerd in het maag-darmkanaal, vooral in het jejunum, maar ondergaat een uitgebreid eerstestapmetabolisme na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van een clarithromycine tablet van 250 mg is ongeveer 50%. Voedsel vertraagt de absorptie licht, maar heeft geen effect op de mate van biologische beschikbaarheid. Daarom kunnen clarithromycine tabletten worden gegeven zonder rekening te houden met de maaltijden. Gezien zijn chemische structuur (6-O-methylerytromycine) is clarithromycine vrij resistent tegen afbraak door maagzuur. Bij volwassenen werden piekplasmaconcentraties van 1-2 µg/ml clarithromycine waargenomen na orale toediening van 250 mg tweemaal per dag. Na toediening van 500 mg clarithromycine tweemaal per dag was de piekplasmaconcentratie 2,8 µg/ml.

Na toediening of 250 mg clarithromycine tweemaal per dag bereikt de microbiologisch actieve 14-hydroxymetaboolt piekplasmaconcentraties van 0,6 µg/ml. De evenwichtstoestand wordt bereikt binnen 2 dagen behandeling.

### *Distributie:*

Clarithromycine dringt goed in verschillende compartimenten met een geraamd distributievolume van 200-400 l. Clarithromycine geeft in sommige weefsels concentraties die meerdere malen hoger zijn dan de circulerende spiegels van het geneesmiddel. Hogere spiegels werden teruggevonden in de amandelen en het longweefsel. Clarithromycine dringt ook in het maagslijm.

In therapeutische concentraties is clarithromycine voor ongeveer 70% gebonden aan plasmaproteïnen.

### *Biotransformatie en eliminatie:*

Clarithromycine wordt snel en sterk gemetaboliseerd in de lever. Het wordt in de lever gemetaboliseerd door het cytochroom P450-systeem. Er worden drie metabolieten beschreven: N-demethylclarithromycine, decladinosylclarithromycine en 14-hydroxyclearithromycine.

De farmacokinetiek van clarithromycine is niet-lineair wegens verzadiging van het levermetabolisme in hoge dosering. De eliminatiehalfwaardetijd steeg van 2-4 uur na toediening van 250 mg clarithromycine tweemaal per dag tot 5 uur na toediening van 500 mg clarithromycine tweemaal per

dag. De halfwaardetijd van de actieve 14-hydroxymetabooliet bedraagt 5 tot 6 uur na toediening of 250 mg clarithromycine tweemaal per dag.

Clarithromycine wordt voor ongeveer 20-40% als onveranderde werkzame stof in de urine uitgescheiden. Dat percentage stijgt als de dosering wordt verhoogd. Nog eens 10% tot 15% wordt in de urine uitgescheiden als 14-hydroxymetabooliet. De rest wordt in de feces geëxcreteerd.

Nierinsufficiëntie verhoogt de clarithromycinespiegels in het plasma als de dosering niet wordt verlaagd.

De totale plasmaklaring werd geraamd op ongeveer 700 ml/min (11,7 ml/sec) met een renale klaring van ongeveer 170 ml/min (2,8 ml/sec).

#### *Speciale populaties:*

Nierinsufficiëntie: een verminderde nierfunctie resulteert in hogere plasmaconcentraties van clarithromycine en de actieve metabooliet.

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

In studies van 4 weken bij dieren was de toxiciteit van clarithromycine gerelateerd aan de dosering en de duur van de behandeling. In alle species werden de eerste tekenen van toxiciteit waargenomen in de lever. Bij honden en apen werden leverletsels waargenomen binnen 14 dagen. De systemische blootstelling die die toxiciteit veroorzaakt, is niet in detail bekend, maar de toxische doses (300 mg/kg/dag) waren duidelijk hoger dan de therapeutische doseringen die bij de mens worden aanbevolen. Andere aangetaste weefsels waren de maag, de thymus en andere lymfoïde weefsels en de nieren. Bij bijna therapeutische doseringen traden injectie van de conjunctiva en traansecretie alleen op bij honden. In een dosering van 400 mg/kg/dag ontwikkelden sommige honden en apen corneaopaciteiten en/of -oedeem.

In *in-vitro*- en *in-vivo* studies werd aangetoond dat clarithromycine geen genotoxisch potentieel heeft.

Er werden geen mutagene effecten waargenomen in *in-vitro*- en *in-vivo* studies met clarithromycine. In studies van reproductietoxiciteit werd aangetoond dat toediening van clarithromycine in een dosering gelijk aan 2x de klinische dosering bij konijnen (i.v.) en 10x de klinische dosering bij apen (per os) resulteerde in een verhoogde incidentie van spontaan miskraam. Die doseringen gingen gepaard met toxiciteit voor de moederdieren. In studies bij ratten werden doorgaans geen embryotoxiciteit of teratogeniciteit waargenomen. In twee studies bij ratten die werden behandeld met een dosering van 150 mg/kg/d, werden cardiovasculaire misvormingen waargenomen.

Bij toediening van 70x de klinische dosering aan muizen werd een gespleten verhemelte waargenomen met een incidentie die varieerde van 3 tot 30%.

Clarithromycine wordt teruggevonden in de melk van zogende dieren.

Bij muizen en ratten van 3 dagen oud waren de LD<sub>50</sub>-waarden ongeveer de helft van die bij volwassen dieren. Jonge dieren vertoonden eenzelfde toxiciteitsprofiel als volwassen dieren, hoewel in sommige studies meer nefrotoxiciteit werd gerapporteerd bij pasgeboren ratten. Bij jonge dieren werd ook een lichte daling van het aantal erythrocyten, bloedplaatjes en leukocyten vastgesteld.

Clarithromycine werd niet getest op carcinogeen potentieel.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Kern van de tablet:

natriumcroscarmellose (E 468)  
microkristallijne cellulose (E 460)  
povidon  
magnesiumstearaat (E 572)  
watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E 551)  
talk (E 553b)

Filmomhulling:

hypromellose (E 464)  
propyleenglycol (E 1520)  
titaandioxide (E171)  
hydroxypropylcellulose (E 463)  
sorbitaanmono-oleaat (E494)  
chinolinegeel (E104)  
vanilline

## **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 wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

PVC/PVDC-aluminiumblisterverpakking

Verpakkingsgrootten:

*250 mg filmomhulde tabletten: 7, 10, 12, 14 of 21 filmomhulde tabletten.*

*500 mg filmomhulde tabletten: 7, 10, 14 of 21 filmomhulde tabletten.*

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

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

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

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40

B-1800 Vilvoorde

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

250 mg: BE402437

500 mg: BE402446

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

Datum van eerste verlening: 20 oktober 2011

Datum van laatste verlenging: 08 september 2016

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

Goedkeuringsdatum: 05/2024