

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clarithromycine UNO EG 500mg filmomhulde tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Clarithromycinecitraat

Elke filmomhulde tablet bevat 638,8 mg clarithromycinecitraat overeenkomend met 500 mg clarithromycine.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 293,2 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet met verlengde afgifte.

Gele, langwerpige, biconvexe filmomhulde tablet met verlengde afgifte.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Clarithromycine UNO EG is bestemd voor de behandeling van onderstaande infecties die veroorzaakt zijn door clarithromycine-gevoelige bacteriën bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

- Acute verergering van chronische bronchitis
- Milde tot matige pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis.
- Acute bacteriële sinusitis (adequaat gediagnosticeerd)
- Bacteriële faryngitis
- Lichte tot matig ernstige infecties van de huid en weke delen

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)

De gebruikelijke aanbevolen dosering van Clarithromycine UNO EG bij volwassenen is één 500 mg-tablet met verlengde afgifte per dag.

Bij ernstige infecties kan de dosis worden verhoogd tot twee 500 mg tabletten met verlengde afgifte per dag, in te nemen als één dagelijkse dosis.

Bejaarden

Zie volwassenen. (Voor patiënten met een verminderde nierfunctie, zie hieronder en rubriek 4.3).

Kinderen jonger dan 12 jaar

Clarithromycine UNO EG tabletten zijn niet geschikt voor kinderen jonger dan 12 jaar of met een lichaamsgewicht minder dan 30 kg.

Er zijn klinische onderzoeken uitgevoerd met pediatrische clarithromycinesuspensies bij kinderen van 6 maanden tot 12 jaar oud. Daarom moeten kinderen onder de 12 jaar clarithromycine als suspensie voor kinderen (granulaat voor orale suspensie) gebruiken. Er zijn onvoldoende gegevens om een doseringsschema aan te bevelen voor het gebruik van de intraveneuze toedieningsvorm van clarithromycine bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Voor kinderen die meer dan 30 kg wegen kan de dosering voor volwassenen en adolescenten toegepast worden.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) moet de dosering van clarithromycine worden gehalveerd, d.w.z. 250 mg eenmaal per dag of bij ernstigere infecties 250 mg tweemaal per dag. Bij deze patiënten mag de behandeling niet langer dan 14 dagen duren. Aangezien de tablet niet gedeeld kan worden, kan de dosis van 500 mg per dag niet gereduceerd worden. Clarithromycine UNO EG filmomhulde tabletten met verlengde afgifte mogen niet gebruikt worden bij deze patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.3).

Verminderde leverfunctie

Clarithromycine UNO EG dient niet te worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

Wijze van toediening

- De tabletten moeten in hun geheel ingeslikt worden.
- De tabletten moeten elke dag op hetzelfde tijdstip ingenomen worden.
- De tabletten dienen met voedsel te worden ingenomen.

Duur van de behandeling

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

- De gebruikelijke duur van de behandeling is 6 tot 14 dagen.
- De behandeling dient voor ten minste 2 dagen te worden voortgezet nadat de symptomen verdwenen zijn.
- Bij *Streptococcus pyogenes* (groep A bèta-hemolytische streptococcus) infecties dient de behandeling ten minste 10 dagen te duren.

4.3 Contra-indicaties

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

Aangezien de dosis van 500 mg dagelijks niet kan worden verlaagd, zijn Clarithromycine UNO EG tabletten met verlengde afgifte gecontra-indiceerd bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min. Alle andere toedieningsvormen mogen bij deze patiëntenpopulatie gebruikt worden.

Gelijktijdig gebruik van clarithromycine en één van de volgende middelen is gecontra-indiceerd: astemizol, cisapride, pimozide en terfenadine, aangezien dit een verlenging van het QT-interval en hartritmestoornissen, waaronder ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren en torsade de pointes tot gevolg kan hebben (zie rubriek 4.5).

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

Gelijktijdige toediening van clarithromycine en ergotamine of dihydro-ergotamine is gecontra-indiceerd, aangezien dit kan leiden tot ergototoxiciteit (zie rubriek 4.5).

Clarithromycine dient niet te worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van een verlengd QT-interval (congenitaal of bewezen verworven QT-verlenging) of ventriculaire aritmie, inclusief torsades de pointe (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Clarithromycine mag niet tegelijk worden gebruikt met de HMG-CoA-reductaseremmers (statines), die uitgebreid gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (lovastatine of simvastatine) wegens het verhoogde risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse (zie rubriek 4.5).

Clarithromycine dient niet te worden gegeven aan patiënten met 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 een nierfunctiestoornis.

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De arts dient geen clarithromycine voor te schrijven aan zwangere vrouwen zonder een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen, vooral gedurende de eerste drie maanden van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Clarithromycine wordt hoofdzakelijk door de lever uitgescheiden. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van dit antibioticum bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Voorzichtigheid is ook geboden bij gebruik van clarithromycine bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (zie ook rubriek 4.3).

Er zijn gevallen van fataal leverfalen gemeld (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten kunnen eerder een leveraandoening hebben gehad of andere hepatotoxische geneesmiddelen hebben gebruikt. Patiënten moet worden aangeraden met de behandeling te stoppen en hun arts te raadplegen als er tekenen en symptomen van een leverziekte ontstaan zoals anorexie, geelzucht, donkere urine, pruritus of een gevoelige buik.

Pseudomembraneuze colitis is gemeld bij bijna alle antibacteriële middelen, inclusief macroliden, en kan in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Door *Clostridium difficile* veroorzaakte diarree (CDAD) is gemeld bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief clarithromycine, en deze kan in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis. De behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale darmflora, die kan leiden tot overmatige groei van *C. difficile*. Bij alle patiënten die diarree melden na gebruik van antibiotica dient rekening gehouden te worden met CDAD. Een zorgvuldige anamnese is noodzakelijk, aangezien meer dan twee maanden na de toediening van antibacteriële middelen nog CDAD is gemeld. Daarom dient staken van de clarithromycinebehandeling te worden overwogen, ongeacht de indicatie. Er dient een microbiële test te worden gedaan en met een adequate behandeling te worden begonnen.

Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen moeten vermeden worden.

Nadat het middel in de handel werd gebracht, werd colchicinetoxiciteit gemeld na gelijktijdig gebruik van clarithromycine en colchicine, vooral bij de ouderen, soms bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij enkele van deze patiënten werd overlijden gemeld (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. Tijdens en na de behandeling dient de vestibulaire en gehoorfunctie te worden gecontroleerd

Cardiovasculaire voorvallen

Verlenging van de cardiale repolarisatie en het QT-interval met daaruit voortvloeiend een risico op de ontwikkeling van hartaritmie en torsade de pointes, werd waargenomen bij de behandeling met macroliden waaronder clarithromycine (zie rubriek 4.8). Aangezien de volgende situaties kunnen leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (waaronder torsade de pointes), dient clarithromycine daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij de volgende patiënten:

- Patiënten met een kransslagaderaandoening, ernstige cardiale insufficiëntie, geleidingsstoornissen of klinisch relevante bradycardie.
- Patiënten met elektrolytstoornissen. Clarithromycine mag niet aan patiënten met hypokaliëmie gegeven worden (zie rubriek 4.3).
- Patiënten die tegelijk andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, nemen (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening van clarithromycine met astemizol, cisapride, pimoziide en terfenadine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- Clarithromycine mag niet worden gebruikt bij patiënten met congenitale of bewezen en verworven QT-verlenging of met een voorgeschiedenis van ventriculaire aritmie (zie rubriek 4.3).

Epidemiologische onderzoeken naar het risico op ongewenste cardiovasculaire uitkomsten met macroliden hebben variabele resultaten opgeleverd. Enkele observationele onderzoeken hebben een zeldzaam kortetermijnrisico op aritmie, myocardinfarct en cardiovasculaire sterfte in verband met macroliden waaronder 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: In verband met de toenemende resistentie van *Streptococcus pneumoniae* voor macroliden is het belangrijk dat de gevoeligheid wordt getest wanneer clarithromycine wordt voorgeschreven voor buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie. Bij in het ziekenhuis opgelopen pneumonie dient clarithromycine te worden gebruikt in combinatie met andere passende antibiotica.

Lichte tot matig ernstige infecties van de huid en weke delen: Deze infecties worden meestal veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes*, die beide resistent kunnen zijn tegen macroliden. Daarom is het belangrijk de gevoeligheid te testen. In gevallen waarin bètalactam-antibiotica niet gebruikt kunnen worden (bijv. allergie), kunnen andere antibiotica, zoals clindamycine, de eerste keuze van geneesmiddelen zijn. Momenteel lijken macroliden alleen een rol te spelen bij bepaalde infecties van huid en weke delen, zoals infecties die worden veroorzaakt door *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris en erysipelas, en in situaties waarin geen penicilline kan worden gebruikt.

Bij ernstige acute overgevoeligheidsreacties, zoals anafylaxie, ernstige cutane bijwerkingen (SCAR) (bijv. acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse en geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)), dient de behandeling met clarithromycine onmiddellijk te worden gestaakt en moet meteen met een adequate behandeling worden begonnen.

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

HMG-CoA reductaseremmers (statines): Gelijktijdig gebruik van clarithromycine met lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van clarithromycine samen met andere statines. Rabdomyolyse werd 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 vermeden kan worden, 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 hypoglykemische middelen/Insuline: Het gelijktijdige gebruik van clarithromycine en orale hypoglykemische middelen (zoals sulfonylureumderivaten) en/of insuline kan leiden tot een aanzienlijke hypoglykemie. Aanbevolen wordt de glucosespiegel zorgvuldig te controleren (zie rubriek 4.5).

Orale anticoagulantia: Er is een risico van ernstige bloedingen en aanzienlijke verhogingen van de International Normalized Ratio (INR) en de protrombinetijd als clarithromycine tegelijk met warfarine wordt toegediend (zie rubriek 4.5). De INR en de protrombinetijd dienen frequent te worden gecontroleerd zolang de patiënten tegelijk clarithromycine en orale anticoagulantia krijgen.

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 keuze van clarithromycine om een individuele patiënt te behandelen moet rekening houden met de geschiktheid om een macrolide antibacterieel middel te gebruiken gebaseerd op een adequate diagnose om de bacteriële etiologie van de infectie in de goedgekeurde indicaties vast te stellen en de prevalentie van resistentie voor clarithromycine of andere macroliden.

In gebieden met een hoge incidentie van erythromycine A resistentie is het voornamelijk belangrijk om rekening te houden met de evolutie van het gevoeligheidspatroon voor clarithromycine en andere antibiotica.

Clarithromycine zou voorbehouden moeten blijven voor gedocumenteerde Groep A bèta-hemolytische streptokokken faryngitis wanneer de behandeling met bèta-lactams niet kan worden gebruikt.

Het gebruik van antimicrobiële middelen zoals clarithromycine voor de behandeling van een H. pylori-infectie kan organismen selecteren die geneesmiddelresistent zijn.

Net als bij andere antibiotica kan langdurig gebruik resulteren in kolonisatie met verhoogde aantallen niet-gevoelige bacteriën en schimmels. Indien een superinfectie optreedt, dient een gepaste therapie te worden gestart.

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

Elk tablet bevat 293.2 mg lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het gebruik van de volgende geneesmiddelen is absoluut gecontra-indiceerd vanwege mogelijk ernstige effecten van geneesmiddelinteractie:

Cisapride, pimozide, astemizol en terfenadine

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

Macroliden blijken het metabolisme van terfenadine te veranderen, wat leidt tot verhoogde terfenadinespiegels, die soms in verband worden gebracht met cardiale aritmie, zoals verlenging van het QT-interval, ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrilleren en torsade de pointes (zie rubriek 4.3). In één onderzoek met 14 gezonde vrijwilligers leidde gelijktijdige toediening van clarithromycine

en terfenadine tot een twee- tot drievoudige toename van de serumspiegel van de zuurmetaboliet van terfenadine en tot een verlenging van het QT-interval die geen klinisch vast te stellen effect hadden. Gelijksortige effecten zijn waargenomen bij gelijktijdige toediening van astemizol en andere macroliden.

Ergotamine/dihydro-ergotamine

Meldingen nadat het middel in de handel is gebracht geven aan dat gelijktijdige toediening van clarithromycine met ergotamine of dihydro-ergotamine gepaard gaat met acute ergototoxiciteit, die wordt gekenmerkt door vasospasme en ischemie van de ledematen en andere weefsels, inclusief het centrale zenuwstelsel. Gelijktijdige toediening van clarithromycine en deze geneesmiddelen 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 rabdomyolyse. Er zijn gevallen van rabdomyolyse 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.

Het gebruik van clarithromycine is ook gecontra-indiceerd met ticagreolor, ivabradine en ranolazine (zie rubriek 4.3).

Effecten van andere geneesmiddelen op clarithromycine

Geneesmiddelen die CYP3A4 induceren (bijv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, sint-janskruid) kunnen het metabolisme van clarithromycine induceren. Dit kan leiden tot subtherapeutische clarithromycinespiegels en daardoor een verminderde werkzaamheid. Bovendien zou het nodig kunnen zijn de plasmaspiegels van de CYP3A-inductor te controleren, die verhoogd kunnen zijn als gevolg van de remming van CYP3A door clarithromycine (zie ook de relevante productinformatie voor de toegevoegde CYP3A4-inductor). Gelijktijdige toediening van rifabutine en clarithromycine leidde tot een toename van de rifabutine serumspiegels en een afname van de clarithromycine serumspiegels, gepaard met een verhoogd risico van uveïtis.

Van onderstaande geneesmiddelen is bekend of wordt vermoed dat ze de concentraties van clarithromycine in het bloed beïnvloeden; aanpassing van de dosering van clarithromycine of overwegen van een alternatieve behandeling kan nodig zijn.

Efavirenz, nevirapine, rifampicine, rifabutin en rifapentine

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

Fluconazol

Gelijktijdige toediening van fluconazol 200 mg per dag en clarithromycine 500 mg tweemaal daags aan 21 gezonde vrijwilliger leidde tot een verhoging van de gemiddelde minimale steady-state-concentratie van clarithromycine (C_{\min}) en de oppervlakte onder de curve (AUC) van resp. 33% en 18%. De steady-state-concentraties van de actieve metaboliet 14-OH-clarithromycine werden niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening van fluconazol. Er is geen dosisaanpassing van clarithromycine nodig.

Ritonavir

Een farmacokinetische studie heeft aangetoond dat gelijktijdige toediening van ritonavir (200 mg elke 8 uur) en clarithromycine (500 mg elke 12 uur) resulteerde in een duidelijke inhibitie van het metabolisme van clarithromycine. De clarithromycine C_{\max} , C_{\min} en AUC namen toe met resp. 31%, 182% en 77% bij gelijktijdige toediening met ritonavir. De vorming van de actieve 14-OH-hydroxymetaboliet werd bijna volledig geremd. Waarschijnlijk is bij patiënten met een normale nierfunctie geen dosisverlaging vereist, vanwege de grote therapeutische breedte van clarithromycine. Echter, bij patiënten met een nierfunctiestoornis dient volgende dosisverlaging overwogen te worden: bij patiënten met een creatinineklaring van 30 tot 60 ml/min moet de clarithromycinedosis met 50% worden verlaagd, en bij een creatinineklaring < 30 ml/min met 75%, gebruik makend van een geschikte clarithromycine formulatie. Clarithromycinedoseringen van meer dan 1 g/dag mogen niet gelijktijdig met ritonavir worden toegediend.

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

Effect van clarithromycine op andere geneesmiddelen

CYP3A-gerelateerde interacties

Gelijktijdige toediening van clarithromycine, waarvan bekend is dat het CYP3A remt, en een geneesmiddel dat voornamelijk door CYP3A wordt gemetaboliseerd, kan gepaard gaan met een verhoging van de concentraties van dat geneesmiddel, waardoor zowel de therapeutische effecten als de bijwerkingen van dat middel kunnen toenemen of worden verlengd.

Clarithromycine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die met anderen middelen worden behandeld die een substraat zijn voor CYP3A, vooral als het CYP3A-substraat een smalle veiligheidsmarge heeft (bijv. carbamazepine) en/of het substraat uitgebreid door dit enzym wordt gemetaboliseerd en/of wanneer het substraat in hoge mate gemetaboliseerd wordt door dit enzym. Een dosisaanpassing kan overwogen worden, en waar mogelijk dienen de serumconcentraties van geneesmiddelen die voornamelijk via CYP3A worden gemetaboliseerd zorgvuldig te worden gecontroleerd bij patiënten die tegelijk clarithromycine krijgen.

Van onderstaande geneesmiddelen of geneesmiddelklassen is bekend of wordt vermoed dat ze door hetzelfde CYP3A-iso-enzym worden gemetaboliseerd: alprazolam, astemizol, carbamazepine, cilostazol, cisapride, cyclosporine, disopyramide, ergot-alkaloïden, lovastatine, methylprednisolon, midazolam, omeprazol, orale anticoagulantia (bijv. warfarine, rivaroxaban, apixaban, zie rubriek 4.4), atypische antipsychotica (bijv. quetiapine), pimozide, kinidine, rifabutin, sildenafil, simvastatin, sirolimus, tacrolimus, terfenadine, triazolam en vinblastine, maar deze lijst is niet limitatief. Geneesmiddelen die door gelijksoortige mechanismen via andere iso-enzymen interactie vertonen binnen het cytochroom P450-systeem zijn o.a. fenytoïne, theofylline en valproaat.

Corticosteroïden

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine met systemische en geïnhaleerde 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 corticosteroiden.

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 clarithromycine gelijktijdig wordt toegediend met deze middelen, met name bij patiënten met een hoog risico op bloedingen (zie rubriek 4.4).

Antiaritmica

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

Er zijn postmarketingmeldingen geweest van hypoglykemie bij gelijktijdige toediening van clarithromycine en disopyramide. Daarom moet de bloedglucosespiegel gecontroleerd worden tijdens gelijktijdige toediening van clarithromycine en disopyramide.

Orale hypoglykemiërende middelen/insuline

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

Omeprazol

Clarithromycine (500 mg elke 8 uur) werd in combinatie met omeprazol (40 mg per dag) aan gezonde volwassen vrijwilligers toegediend. De steady-state plasmaconcentraties van omeprazol namen toe (C_{max} , AUC_{0-24} en $t_{1/2}$ namen toe met resp. 30 %, 89 % en 34 %) bij gelijktijdige toediening van clarithromycine. De gemiddelde 24-uurs gastrische pH-waarde was 5,2 als alleen omeprazol werd toegediend, en 5,7 als omeprazol tegelijk met clarithromycine werd toegediend.

Sildenafil, tadalafil en vardenafil

Elk van deze fosfodiësteraseremmers wordt, tenminste gedeeltelijk, gemetaboliseerd door CYP3A, en CYP3A kan worden geremd door gelijktijdig toegediend clarithromycine. Gelijktijdige toediening van clarithromycine met sildenafil, tadalafil of vardenafil leidt waarschijnlijk tot een verhoogde blootstelling aan de fosfodiësteraseremmer. Verlagen van de dosering van sildenafil, tadalafil en vardenafil moet worden overwogen als deze geneesmiddelen tegelijk met clarithromycine worden toegediend.

Theofylline, carbamazepine

De uitkomsten van klinisch onderzoek geven aan dat er een bescheiden, maar significante ($p \leq 0,05$) toename optrad van de theofylline- of carbamazepinespiegels in het bloed als deze middelen tegelijk met clarithromycine werden toegediend. Mogelijk moet een dosisverlaging worden overwogen.

Tolterodine

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

Triazolobenzodiazepines (bijv. alprazolam, midazolam, triazolam)

Als midazolam tegelijk met clarithromycine tabletten (500 mg tweemaal daags) werd toegediend, was de AUC van midazolam met een factor 2,7 toegenomen na intraveneuze toediening van midazolam, en met een factor 7 na orale toediening. Gelijktijdige toediening van oraal midazolam en clarithromycine dient vermeden te worden. Als intraveneus midazolam tegelijk met clarithromycine wordt toegediend

moet de patiënt zorgvuldig gecontroleerd worden om dosisaanpassing mogelijk te maken. Dezelfde voorzorgsmaatregelen gelden ook voor andere benzodiazepines die via CYP3A worden gemetaboliseerd, inclusief triazolam en alprazolam. Voor benzodiazepines die niet afhankelijk zijn van CYP3A voor hun eliminatie (temazepam, nitrazepam, lorazepam) is een klinisch relevante interactie met clarithromycine onwaarschijnlijk.

Nadat het middel in de handel is gebracht zijn geneesmiddeleninteracties gemeld, evenals effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) (bijv. slaperigheid en verwardheid) tijdens gelijktijdig gebruik van clarithromycine en triazolam. Het wordt aanbevolen om patiënten regelmatig te controleren op toegenomen farmacologische effecten op het centrale zenuwstelsel.

Andere geneesmiddeleninteracties

Aminoglycosiden

Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van clarithromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, in het bijzonder met aminoglycosiden. Zie rubriek 4.4.

Colchicine

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

Digoxine

Van digoxine wordt gedacht dat het een substraat is van de effluxtransporter P-glycoproteïne (Pgp). Van clarithromycine is bekend dat het Pgp remt. Wanneer clarithromycine en digoxine gelijktijdig worden toegediend, kan de remming van Pgp door clarithromycine leiden tot een verhoogde blootstelling aan digoxine. Nadat het middel in de handel is gebracht zijn verhoogde digoxinespiegels in het serum gemeld bij patiënten die tegelijk clarithromycine en digoxine kregen. Sommige patiënten vertoonden klinische symptomen die overeenkwamen met een digoxinetoxiciteit, inclusief mogelijk fatale aritmieën. De digoxineconcentraties in het serum dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd zolang de patiënten tegelijk digoxine en clarithromycine krijgen.

Zidovudine

Gelijktijdige orale toediening van clarithromycinetabletten en zidovudine aan met HIV- geïnfecteerde volwassen patiënten kan leiden tot verlaagde steady-state zidovudinespiegels.

Omdat clarithromycine lijkt te interfereren met de absorptie van gelijktijdig toegediend oraal zidovudine, kan deze interactie grotendeels voorkomen worden door de doseringen van clarithromycine en zidovudine te spreiden, zodat de middelen met een tussenpoos van 4 uur kunnen worden toegediend. Deze interactie lijkt niet op te treden bij pediatrische patiënten met HIV die de clarithromycinesuspensie gebruiken met zidovudine of dideoxyinosine. Deze interactie treedt waarschijnlijk niet op als clarithromycine via een intraveneuze infusie wordt toegediend.

Fenytoïne en valproaat

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

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.

Bidirectionele geneesmiddeleninteracties

Atazanavir

Zowel clarithromycine als atazanavir zijn substraten en remmers van CYP3A, en er zijn aanwijzingen voor een bidirectionele geneesmiddelinteractie. Gelijktijdige toediening van clarithromycine (500 mg tweemaal daags) met atazanavir (400 mg eenmaal daags) leidde tot een tweevoudige toename van de blootstelling aan clarithromycine, en een afname met 70% van de blootstelling aan 14-OH-clarithromycine, waarbij de AUC van atazanavir met 28% toenam. Vanwege het brede therapeutische venster van clarithromycine is geen dosisverlaging nodig bij patiënten met een normale nierfunctie.

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30 tot 60 ml/min) moet de dosis clarithromycine met 50% worden verlaagd. Bij patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min moet de dosis clarithromycine met 75% worden verlaagd met gebruik van de correcte clarithromycineformulering. Doseringen van clarithromycine die hoger zijn dan 1000 mg per dag mogen niet tegelijk met proteaseremmers worden toegediend.

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, bradyaritmieën en lactatacidose zijn waargenomen bij patiënten die gelijktijdig clarithromycine en verapamil innamen.

Itraconazol

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

Saquinavir

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

Lomitapide

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van het gebruik van clarithromycine tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Afgaande op variabele resultaten verkregen via onderzoeken met dieren, en ervaring met mensen kan de mogelijkheid van negatieve effecten op de embryofetale 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 het gebruik tijdens een zwangerschap niet geadviseerd zonder de voordelen zorgvuldig af te wegen tegen de risico's.

Borstvoeding

De veiligheid van het gebruik van clarithromycine tijdens de borstvoeding werd 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 clarithromycine binnen zou krijgen, aangepast aan het gewicht van de moeder.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van clarithromycine op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Men dient rekening te houden met de mogelijkheid dat bijwerkingen, zoals duizeligheid, vertigo, verwardheid en desoriëntatie kunnen optreden, alvorens deze activiteiten uit te voeren.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequente en meest voorkomende bijwerkingen van de behandeling met clarithromycine bij zowel volwassenen als kinderen zijn buikpijn, diarree, misselijkheid, braken en veranderde smaak. Deze bijwerkingen zijn meestal licht van aard, en zijn consistent met het bekende veiligheidsprofiel van macrolide antibiotica (zie rubriek b van rubriek 4.8).

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

b. Tabel van de samenvatting van de bijwerkingen

Onderstaande tabel geeft een overzicht van bijwerkingen die zijn gemeld in klinische onderzoeken en verkregen uit post-marketing ervaring met clarithromycine tabletten met verlengde afgifte.

De bijwerkingen waarvan overwogen is dat ze op zijn minst gerelateerd zijn aan clarithromycine, zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie gebruikmakend van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1,000$ tot $< 1/100$) en niet bekend (bijwerkingen van post-marketing ervaring; kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst, indien de ernst vastgesteld kon worden.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: Gastro-enteritis, candidiasis, vaginale infectie
Niet bekend: Pseudomembraneuze colitis, erysipelas

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: Leukopenie
Niet bekend: Agranulocytose, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen⁵

Soms: Overgevoeligheid
Niet bekend: Anafylactische reactie, angio-oedeem

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Anorexia, verminderde eetlust

Psychische stoornissen

Vaak: Slapeloosheid
Soms: Angst, nervositeit

Niet bekend: Psychose, verwardheid, depersonalisatie, depressie, desoriëntatie, hallucinatie, abnormale dromen, manie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Dysgeusie, hoofdpijn, smaakverandering
Soms: Duizeligheid, tremor, slaperigheid⁶
Niet bekend: Convulsies, ageusie, parosmie, anosmie, paresthesie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: Verminderd gehoor, tinnitus, vertigo
Niet bekend: Doofheid

Hartaandoeningen

Soms: Hartstilstand, atriumfibrillatie, QT-verlenging op het electrocardiogram⁷, extrasystolen, palpitaties
Niet bekend: Torsade de pointes⁷, ventriculaire tachycardie⁷, ventriculaire fibrillatie

Bloedvataandoeningen

Niet bekend: Hemorragie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Epistaxis

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Abdominale pijn, diarree⁹, dyspepsie, misselijkheid, braken
Soms: Constipatie, droge mond, eructatie, flatulentie, stomatitis, glossitis, gastro-oesofageale refluxziekte, gastritis, proctalgie
Niet bekend: Acute pancreatitis, verkleuring van de tong, verkleuring van de tanden

Lever- en galaandoeningen

Vaak: Abnormale leverfunctietesten
Soms: Verhoogd alanine-aminotransferase, verhoogd aspartaat-aminotransferase
Niet bekend: Leverfalen¹⁰, hepatocellulaire geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Rash, hyperhidrose
Soms: Pruritus, urticaria
Niet bekend: Stevens-johnsonsyndroom⁵, toxische epidermale necrolyse⁵, geneesmiddelenuitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), acne

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: Myalgie
Niet bekend: Rabdomyolyse¹¹, myopathie

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: Nierfalen, interstitiële nefritis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Asthenie

Onderzoeken

Niet bekend: Verhoogde INR⁸, verlengde protrombinetijd⁸, abnormale kleur van de urine

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

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

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Er zijn postmarketingmeldingen geweest van geneesmiddelinteracties en effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) (bijv. slaperigheid en verwarring) bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine en triazolam. Het wordt aanbevolen patiënten regelmatig te controleren op een toename van de farmacologische effecten op het CZS (zie rubriek 4.5).

Er zijn zeldzame gevallen gemeld van clarithromycine tabletten met verlengde afgifte in de ontlasting, waarvan vele zich voordeden bij patiënten met anatomische (waaronder ileostomie of colostomie) of functionele maag- en darmstelselaandoeningen met een verkorte gastro-intestinale transitijd. Bij verschillende meldingen kwamen de tabletresiduen voor in samenhang met diarree. Er wordt aanbevolen dat patiënten die tabletresiduen terugvinden in hun ontlasting en bij wie geen verbetering van de toestand wordt vastgesteld, worden overgeschakeld op een andere formulering van clarithromycine (bijv. suspensie) of een ander antibioticum.

Bijzondere populatie: Bijwerkingen bij immunogecompromitteerde patiënten (zie rubriek e).

d. Pediatriche patiënten

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

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

e. Andere speciale patiëntengroepen

Immunogecompromitteerde patiënten

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

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tel.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Meldingen hebben aangetoond dat verwacht kan worden dat inname van grote hoeveelheden clarithromycine gastro-intestinale klachten tot gevolg kan hebben. Een patiënt met een voorgeschiedenis van bipolaire stoornis, slikte 8 gram clarithromycine en vertoonde een veranderde geestgesteldheid, paranoïde gedrag, hypokaliëmie en hypoxemie.

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

Zoals ook het geval is met andere macroliden hebben hemodialyse en peritoneaaldialyse waarschijnlijk weinig invloed op de serumspiegels van clarithromycine.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-classificatie

Farmacotherapeutische categorie: anti-infectiemiddelen, ATC-code: J01FA09.

Werkingsmechanisme

Clarithromycine is een antibioticum dat tot de groep van de macrolide-antibiotica behoort. Het oefent zijn antibacteriële werking uit door de intracellulaire eiwitsynthese van gevoelige bacteriën te remmen. Het bindt selectief aan de 50S subunit van bacteriële ribosomen en voorkomt daarmee de translocatie van geactiveerde aminozuren.

De 14(R)-hydroxymetaboliet van clarithromycine, een product van het metabolisme van het moedergeneesmiddel bij de mens, heeft ook antimicrobiële activiteit. Voor de meeste organismen, inclusief *Mycobacterium spp.*, is deze metaboliet minder actief dan de moederverbinding. Een uitzondering is *Haemophilus influenzae* waartegen de metaboliet 1 tot 2 keer actiever is dan de

moederverbinding. Clarithromycine vertoonde in combinatie met de metaboliet zowel *in vitro* als *in vivo* een stamafhankelijk, additief of synergistisch effect.

PK/PD Relatie

Clarithromycine wordt uitgebreid verdeeld over lichaamsweefsels en -vocht. Vanwege de hoge weefselpenetratie, zijn intracellulaire concentraties hoger dan serumconcentraties.

De meest belangrijke farmacodynamische parameters voor de voorspelling van macrolide activiteit zijn niet onomstotelijk vastgesteld. De tijd boven de MIC (T/MIC) geeft mogelijk het beste relatie tot de effectiviteit van clarithromycine. Echter de clarithromycineconcentraties in het luchtwegweefsel en de epitheliale weefselvloeistof overstijgen de concentraties in plasma. Het gebruik van parameters gebaseerd op plasmaconcentraties kan daarom onvoldoende zijn om de response adequaat te voorspellen voor luchtweginfecties.

Clarithromycineconcentraties in tonsil- en longweefsel zijn 2 tot 6 keer hoger dan die in het serum worden waargenomen. Weefsel- en serumconcentraties die waargenomen zijn in onderzoeken met de tabletten met directe afgifte zijn hieronder weergegeven.

Gemiddelde Clarithromycineconcentratie [250mg tweemaal daags]

Weefseltype	Weefsel	Serum
Tonsil	1.6 µg/g	0.8 µg/g
Long	8.8 µg/g	1.7 µg/g

De farmacokinetiek van oraal toegediende clarithromycinetabletten met verlengde afgifte is onderzocht bij volwassenen (zie rubriek 5.2) en vergeleken met de clarithromycine 250 mg en 500 mg tabletten met directe afgifte. De mate van absorptie – oppervlakte onder de curve (AUC) – bleek equivalent te zijn als gelijke totale dagelijkse doses werden toegediend. Het wordt verwacht dat de equivalente AUC's leiden tot weefselconcentraties die gelijkwaardig zijn aan die welke werden waargenomen voor de clarithromycine tabletten met directe afgifte.

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers werd aangetoond dat, na een toediening van tabletten met verlengde afgifte, de clarithromycineconcentraties in de epitheliale weefselvloeistof, gedurende 24 uur boven 1 µg/ml bleef en gedurende 18 uur boven 10 µg/ml. Bij de meeste deelnemers waren de clarithromycineconcentraties in de epitheliale weefselvloeistof ongeveer 30 keer hoger dan die in plasma en de ratio bleek onafhankelijk van de formulering en het tijdstip van de beoordeling te zijn. Een maximale weefselconcentratie van meer dan 40 µg/ml werd waargenomen met de tabletten met verlengde afgifte, hetgeen de uitgebreide opname van clarithromycine in longweefsel aantoont. Deze concentratie is ruim boven de minimum remmende concentratie (MIC-waarde) van alle algemeen buiten het ziekenhuis opgelopen luchtwegpathogenen.

In de alveolaire macrofagen (AM) wordt clarithromycine uitgebreid geaccumuleerd, met AM-spiegels die ongeveer 100 tot 600 keer hoger zijn dan die in plasma en, bij de meeste deelnemers, 4 tot 18 keer hoger zijn dan die in de epitheliale weefselvloeistof. Terwijl bij een aantal deelnemers de concentratie van 14(R)-hydroxy-clarithromycine in de alveolaire macrofagen niet kwantificeerbaar en nogal variabel was, waren de concentraties in alveolaire macrofagen in het algemeen vergelijkbaar voor de tabletten met verlengde afgifte en de tabletten met directe afgifte. De concentraties in de alveolaire macrofagen waren hoger dan die in plasma, maar accumulatie was minder voor de metaboliet dan voor de moederverbinding clarithromycine.

Resistentiemechanisme

Verworven macrolideresistentie bij *S. pneumoniae*, *S. pyrogens* en *S. aureus* wordt hoofdzakelijk tot stand gebracht door de aanwezigheid van één van twee mechanismen (te weten *erm* en *mef* of *msr*).

Door methylering van het ribosoom door een enzym (*erm*) wordt ribosomale binding van het antibioticum voorkomen. Een andere mogelijkheid is dat een efflux-mechanisme (*mef* of *msr*) voorkomt dat het antibioticum zijn ribosomale doel bereikt door het antibioticum uit de cel te pompen. Bij *Moraxella* en *Haemophilus spp.* zijn geen verworven resistentiemechanismen geïdentificeerd. Macrolide-resistentiemechanismen zijn even effectief tegen macroliden met 14-atomige ringen als met

15-atomige ringen, waaronder erytromycine, clarithromycine, roxitromycine en azitromycine. Resistentiemechanismen voor penicilline- en macrolide-antibiotica zijn niet gerelateerd.

Aandacht moet worden besteed aan de *erm*-gemedieerde kruisresistentie tussen macroliden als clarithromycine en lincosamides als lincomycine en clindamycine.

Clarithromycine antagoneert de bacteriële effecten van beta-lactamantibiotica. Ook de werking van lincomycine en clindamycine worden geantagoneerd, ten minste *in vitro*.

Breekpunten

Voor clarithromycine zijn de volgende breekpunten vastgesteld door het ‘European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing’ (EUCAST), waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen gevoelige organismen en resistente organismen.

De huidige EUCAST breekpunten zijn als volgt:

EUCAST Breekpunten: Macroliden, lincosamides, streptogramines - EUCAST klinische MIC breekpunten 2010-04-27 (v 1.1)

	Staphylococcus	Enterococcus	Streptococcus A,B,C,G	S.pneumoniae	Other streptococci	H.influenzae	M.catarr-halis	N.gonorrhoeae	N.meningitidis
	1 / 2	--	0.25/ 0.5	0.25/ 0.5	IE	1/ 32 ^D	0.25/ 0.5	--	--

A. Niet-stamgerelateerde breekpunten zijn voornamelijk vastgesteld op basis van PK/PD gegevens en zijn onafhankelijk van MIC verdelingen of specifieke stammen. Ze zijn uitsluitend voor gebruik voor stammen die niet in de tabel of voetnoten worden vermeld. Echter, farmacodynamische gegevens voor de berekening van macrolide, lincosamine en streptogramine niet-stamgerelateerde breekpunten zijn niet robuust, vandaar IE.

B. Erytromycine kan worden gebruikt om de gevoeligheid van de bacteriën voor andere macroliden te bepalen (azithromycine, clarithromycine en roxithromycine)

C. Clarithromycine wordt gebruikt voor de eradicatie van *H.pylori* (MIC ≤ 0,25 mg/l voor isolaten van het wildtype).

D. De correlatie tussen *H. influenzae* macrolide MICs en het klinische resultaat is zwak. Daarom zijn breekpunten voor macroliden en gerelateerde antibiotica voor wildtype *H. influenzae* gecategoriseerd als intermediate.

Clarithromycine wordt gebruikt voor de eradicatie van *H. pylori*; minimum inhibitory concentration (MIC) < 0,25 µg/ml wat is vastgesteld als het breekpunt door het Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

De prevalentie van verworven resistentie kunnen geografisch en met de tijd voor bepaalde soorten variëren en lokale informatie met betrekking tot resistentie is gewenst, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig, moet specialistisch advies worden ingewonnen als de lokale

resistentie-prevalentie zodanig is dat het gebruik van een middel bij ten minste enkele soorten infecties twijfelachtig is.

Categorie 1: gevoelige organismen

Gram-positief	Gram-negatief	Overige
Clostridium perfringens	Haemophilus influenzae§	Chlamydia pneumoniae
Peptococcus niger	Legionella pneumophila	(TWAR)
Propionibacterium acnes	Moraxella catarrhalis	Mycobacterium avium
Streptococcus groep F	Pasteurella multocida	Mycobacterium chelonae
		Mycobacterium fortuitum
		Mycobacterium intracellulare
		Mycobacterium kansasii
		Mycoplasma pneumoniae

Categorie 2: organismen waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn#

Staphylococcus aureus (resistent of gevoelig* voor methicilline) +
Staphylococcus coagulase negatief +
Streptococcus pneumoniae *+
Streptococcus pyogenes *
Streptococcus groep B, C, G
Streptococcus spp.

Categorie 3: intrinsiek resistente organismen

Enterobacteriaceae
Pseudomonas aeruginosa

- * Soorten waartegen werkzaamheid is aangetoond in klinisch onderzoek (indien gevoelig)
- § Om het wildtype *H. influenzae* als matig gevoelig in te delen werden breekpunten van macroliden en gerelateerde antibiotica vastgesteld
- + Geeft soorten aan waarvoor een hoog resistentiepercentage (meer dan 50%) is aangetoond in één of meer gebied(en)/land(en)/regio('s) in de EU
- # ≥ 10% resistentie in ten minste één land in de Europese Unie

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De kinetiek van oraal toegediende verlengde afgifte clarithromycine is bestudeerd bij volwassenen en vergeleken met clarithromycine 250 mg en 500 mg tabletten met directe afgifte. De totale absorptie was vergelijkbaar wanneer dezelfde dosering per dag werd toegediend. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 50%. Weinig of geen onvoorspelbare accumulatie werd gezien en bij geen enkele soort veranderde de metabole verdeling na meervoudige dosering. Gebaseerd op het resultaat van vergelijkbare absorptie na een *in vitro* en *in vivo* gegevens zijn van toepassing van de formulering met verlengde afgifte.

Distibutie

In vitro: Resultaten van *in vitro* onderzoeken toonden aan dat de eiwitbinding van clarithromycine in humaan plasma gemiddeld 70% was bij concentraties van 0,45-4,5 µg/ml. Een afname van de binding tot 41% bij 45 µg/ml suggereert dat de bindingsplaatsen verzadigd kunnen raken, maar dit gebeurt bij veel hogere concentraties dan de therapeutische spiegels.

In vivo: Resultaten van *in vivo* onderzoeken toonden dat clarithromycine spiegels in alle weefsels, behalve het centrale zenuwstelsel, een aantal malen hoger was dan in de circulatie spiegels. De hoogste concentraties werden gevonden in de lever en het longweefsel, waar de weefsel tot plasma ratio de 10 tot 20 bereikte.

De farmacokinetiek van clarithromycine is niet-lineair. Bij niet-nuchtere patiënten die dagelijks 500 mg clarithromycine met verlengde afgifte kregen, waren de maximale plasmaconcentraties in steady state van clarithromycine en zijn actieve metaboliet, 14-hydroxy-clarithromycine respectievelijk 1,3 en 0,48 µg/ml. Indien de dosis werd verhoogd tot 1000 mg per dag dan bedroegen deze steady state waarden respectievelijk 2,4 en 0,67 µg/ml.

Biotransformatie

Metabolisme vindt plaats in de lever, waarbij het P450 cytochroom systeem betrokken is. Er is melding gemaakt van drie metabolieten: N-desmethylclarithromycine, descladinosyl-clarithromycine en 14-hydroxy-clarithromycine. De eliminatiehalfwaardetijden van clarithromycine en de metaboliet waren respectievelijk 5,3 en 7,7 uur. De ogenschijnlijke halfwaardetijden van zowel clarithromycine als de gehydroxyleerde metaboliet waren over het algemeen langer bij hogere doses.

Eliminatie

Ongeveer 40% van de clarithromycine dosis wordt via de urine uitgescheiden en ongeveer 30% via de feces.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies met meervoudige doses bleek de toxiciteit van clarithromycine gerelateerd te zijn aan de dosis en de duur van de behandeling. Het primaire doelorgaan was de lever bij alle species en hepatische laesies werden waargenomen bij honden en apen na 14 dagen. De systemische expositie niveaus bij deze toxiciteit zijn niet bekend, maar de toxische mg/kg doses waren hoger dan de aanbevolen dosis voor de behandeling van patiënten.

Er werden geen aanwijzingen gevonden over het mutagene potentieel van clarithromycine in een reeks *in vitro* en *in vivo* testen.

Fertiliteits- en reproductiestudies bij ratten hebben geen ongewenste effecten laten zien. Teratogeniciteit studies bij ratten (Wistar p.o.) en Spraque-Dawley (p.o. en i.v.), Nieuw-Zeelandse witte konijnen en cynomolgus apen lieten geen enkel teratogeen effect zien voor clarithromycine. Echter, in een latere, vergelijkbare studie bij Spraque-Dawley ratten werd een lage (6 %) incidentie gezien van cardiovasculaire afwijkingen, die het gevolg bleken te zijn van een spontane expressie van genetische veranderingen. Uit twee studies bij muizen bleek een variabele incidentie (3-30 %) voor gespleten verhemelte en bij apen werd embryoverlies gezien, maar alleen bij doseringen die duidelijk toxisch waren voor de moeders.

Er zijn geen andere toxicologische bevindingen gerapporteerd die relevant worden geacht voor het doseringsniveau dat wordt aanbevolen voor de behandeling van patiënten.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Hydroxypropylmethylcellulose (E464)
Hydroxypropylmethylcelluloseftalaat
Magnesiumstearaat (E572)
Talk (E553b)

Filmomhulling:

Hypromellose 15cP (HPMC 2910)(E464)
Lactosemonohydraat
Chinolinegeel Aluminiumlak (E104)
Titaandioxide (E171)

Macrogol/PEG 4000
Macrogol/PEG 400
Talk (E553b)

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

Transparante PVC/PVDC- Aluminium blisterverpakkingen van:

5, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30 filmomhulde tabletten met verlengde afgifte

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV - Heizel Esplanade b22 - 1020 Brussel

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE397275

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/08/2011.

Datum van laatste verlenging: 14/04/2016.

10 DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2024.

Datum van herziening van de tekst: 04/2024.