

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Clarithromycine Teva 250 mg filmomhulde tabletten

Clarithromycine Teva 500 mg filmomhulde tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

250 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg clarithromycine.

500 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg clarithromycine.

#### Hulpstoffen met bekend effect

250 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 0,297 mg tartrazine (E102) en 0,003 mg allurarood AC aluminiumlak (E129).

500 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 0,135 mg tartrazine (E102) en 0,009 mg allurarood AC aluminiumlak (E129).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tabletten.

250 mg

Gele, filmomhulde ovale tablet, gemerkt met "93" aan één zijde en "7157" aan de andere zijde.

500 mg

Lichtgele, filmomhulde ovale tablet, gemerkt met "93" aan één zijde en "7158" aan de andere zijde.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Clarithromycine Teva is bestemd voor de behandeling van acute en chronische bacteriële infecties bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder veroorzaakt door voor clarithromycine gevoelige pathogenen.

- hogere luchtweginfecties zoals faryngitis en sinusitis.
- lagere luchtweginfecties, zoals acute verergering van chronische bronchitis en pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis.
- lichte tot matig ernstige infecties van de huid en weke delen.

Clarithromycine Teva kan ook worden gebruikt in een juiste combinatie met antibacteriële middelen en een geschikt middel tegen maagzweren voor de eradicatie van *H. pylori* bij patiënten met maagzweren als gevolg van *H. pylori* (zie rubriek 4.2).

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

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering van clarithromycine is afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt en dient in elk geval altijd door de arts bepaald te worden.

Tabletten van 250 en 500 mg zijn voorhanden.

### Dosering

#### Volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar

De aanbevolen dosering is 250 mg tweemaal daags.

Bij ernstige infecties kan de dosis verhoogd worden tot 500 mg tweemaal daags.

Bij luchtweginfecties blijft penicilline het eerste keuze antibioticum ten gevolge van de hoge mate van resistentie van sommige pathogenen (bv. *S. Pneumoniae*). Clarithromycine mag gebruikt worden bij patiënten die een gekende overgevoeligheid hebben voor penicilline of wanneer penicilline om andere redenen niet geschikt zou zijn.

#### Eradicatie van *H. pylori* bij volwassenen

Bij patiënten met gastro-duodenale zweren veroorzaakt door infectie met *H. pylori*, kan clarithromycine gebruikt worden in een dosering van 500 mg tweemaal daags in combinatie met een andere geschikte antibacteriële behandeling en protonpompinhibitoren.

#### Speciale patiëntengroepen

##### *Pediatrische patiënten*

Klinische studies werden uitgevoerd met een clarithromycine pediatrische suspensie bij kinderen van 6 maanden tot 12 jaar. Daarom moeten kinderen jonger dan 12 jaar een clarithromycine pediatrische suspensie (granules voor orale suspensie) gebruiken. Er zijn onvoldoende gegevens om een doseringsschema voor gebruik van de clarithromycine IV formulering aan te bevelen bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Clarithromycine tabletten zijn niet geschikt voor kinderen onder 12 jaar die minder dan 30 kg wegen. Voor deze patiënten zijn andere farmaceutische vormen geschikter.

##### *Ouderen*

Zie volwassenen.

##### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min moet de dosering van clarithromycine met de helft verminderd worden, d.w.z. 250 mg eenmaal dag, of 250 mg tweemaal per dag bij ernstigere infecties. Bij deze patiënten mag de behandeling niet langer dan 14 dagen worden voortgezet.

#### Duur van de behandeling

De duur van de behandeling met clarithromycine is afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt en zal in elk geval door de arts bepaald worden.

- De gebruikelijke duur van de behandeling is 6 tot 14 dagen.
- De behandeling moet voortgezet worden gedurende ten minste 2 dagen nadat de symptomen verdwenen zijn.
- Bij infecties veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes* (groep A bèta-hemolytische streptococci), is de duur ten minste 10 dagen.

Combinatietherapie voor de eradicatie van *H. pylori* infectie bv., clarithromycine 500 mg (2 tabletten van 250 mg of 1 tablet van 500 mg) tweemaal daags in combinatie met amoxicilline 1000 mg tweemaal daags en omeprazol 20 mg tweemaal daags, moet verdergezet worden gedurende 7 dagen.

### **Wijze van toediening**

Clarithromycine Teva kan onafhankelijk van de maaltijd genomen worden (zie rubriek 5.2)

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere macrolide-antibiotica of een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdige toediening van clarithromycine en één van de volgende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd: astemizol, cisapride, domperidon, pimozide of terfenadine omdat dit kan leiden tot QT-verlenging en hartritme stoornissen, inclusief ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie, en torsades de pointes (zie rubrieken 4.4 en 4.5)
- Gelijktijdige toediening met ticagrelor of ranolazine is tegenaangewezen.
- Gelijktijdige toediening van clarithromycine en ergotalkaloiden (bijvoorbeeld ergotamine of dihydroergotamine) is tegenaangewezen omdat dit kan resulteren in ergototoxiciteit (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening van clarithromycine en lomitapide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige orale inname van clarithromycine en midazolam is tegenaangewezen (zie rubriek 4.5).
- Clarithromycine dient niet te worden gegeven aan patiënten met een geschiedenis van verlengd QT-interval (aangeboren of gedocumenteerde verworven QT-verlenging) of ventriculaire ritme stoornissen waaronder torsades de pointes (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Clarithromycine mag niet gebruikt worden samen met HMG-CoA-reductaseremmers (statines) die uitgebreid gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (lovastatine of simvastatine), omwille van het verhoogd risico op myopathie, inclusief rhabdomyolyse (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Net als bij andere sterke CYP3A4-remmers, mag clarithromycine niet gebruikt worden bij patiënten die behandeld worden met colchicine (zie rubrieken 4.4 en 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 gebruikt worden bij patiënten die tegelijk lijden aan ernstige leverinsufficiëntie en nierinsufficiëntie.

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

#### Zwangerschap

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

#### Leverfalen

Clarithromycine wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door de lever. Voorzichtigheid is dus geboden bij toediening van clarithromycine aan patiënten met een verminderde leverfunctie.

Er werd met clarithromycine melding gemaakt van leverstoornissen, waaronder verhoogde leverenzymen, en hepatocellulaire en/of cholestatische hepatitis, met of zonder geelzucht. Die leverstoornissen kunnen ernstig zijn en zijn meestal omkeerbaar.

Er zijn gevallen van fataal leverfalen gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten hadden mogelijk een vooraf bestaande leverziekte of namen mogelijk andere hepatotoxische geneesmiddelen in. De patiënten moeten de raad krijgen om de behandeling stop te zetten en contact op te nemen met hun arts als ze tekenen en symptomen van leverziekte ontwikkelen zoals anorexie, geelzucht, donkere urine, jeuk of gevoelig abdomen.

#### Nierfalen

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

Voorzichtigheid is eveneens geboden wanneer clarithromycine wordt toegediend aan patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie.

#### Diarree en colitis

Pseudomembraneuze colitis is gerapporteerd met bijna alle antibacteriële middelen waaronder macroliden, en de ernst ervan kan gaan van licht tot levensbedreigend. Met *Clostridioides difficile* geassocieerde diarree (CDAD) is gerapporteerd bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen met inbegrip van 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*. Aan de mogelijkheid van CDAD moet worden gedacht bij alle patiënten die diarree krijgen na gebruik van antibiotica. Een zorgvuldige medische anamnese is noodzakelijk omdat een CDAD kan optreden meer dan twee maanden na toediening van antibacteriële middelen. Daarom moet stopzetting van de behandeling met clarithromycine worden overwogen ongeacht de indicatie. Microbieel onderzoek is geïndiceerd en er moet een adequate behandeling worden gestart. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, moeten worden vermeden.

#### Colchicine

Er zijn postmarketingrapporten van colchicinetoxiciteit bij concomitant gebruik van clarithromycine en colchicine, vooral bij ouderen en/of bij patiënten met nierinsufficiëntie ; soms hebben deze gevallen aanleiding gegeven tot overlijden (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Concomitante toediening van clarithromycine en colchicine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### Triazolobenzodiazepines

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

#### Aminoglycosiden

Voorzichtigheid is geboden bij concomitante toediening van clarithromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, vooral aminoglycosiden. De evenwichts- en de gehoorfunctie moeten worden gevolgd tijdens en na behandeling.

#### Cardiovasculaire gebeurtenissen

Er is melding gemaakt van verlenging van het QT-interval, wat wijst op effecten op de hartrepolarisatie en een risico inhoudt op aritmie en torsade de pointes, bij patiënten die worden behandeld met macroliden waaronder clarithromycine (zie rubriek 4.8).

Wegens het hogere risico op verlenging van het QT-interval en ventrikularitmie (met inbegrip van torsade de pointes) is het gebruik van clarithromycine gecontra-indiceerd

- bij patiënten die astemizol, cisapride, domperidon, pimozide of terfenadine innemen
- bij patiënten met elektrolytstoornis zoals hypomagnesiëmie of hypokaliëmie
- en bij patiënten met een voorgeschiedenis van verlenging van het QT-interval of ventrikelaritmie (zie rubriek 4.3).

Bovendien moet clarithromycine met voorzichtigheid worden gebruikt bij de volgende patiënten:

- Patiënten met coronaire hartziekte, ernstige hartinsufficiëntie, geleidingsstoornissen of klinisch relevante bradycardie.
- Patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen innemen die QT-verlenging kunnen veroorzaken en waarvoor geen contra-indicatie bestaat (zie rubriek 4.5).

Epidemiologische studies die het risico van ongunstige cardiovasculaire uitkomsten met macroliden onderzoeken, hebben verschillende resultaten opgeleverd. Sommige observationele onderzoeken hebben een zeldzaam kortetermijnrisico van aritmie, myocardiaal infarct en cardiovasculaire mortaliteit geassocieerd met macroliden, waaronder clarithromycine, geïdentificeerd. Rekening houdend met deze bevindingen moeten de voordelen van de behandeling afgewogen worden bij het voorschrijven van clarithromycine.

#### Pneumonie

Gezien het opduiken van resistentie van *Streptococcus pneumoniae* tegen macroliden is het belangrijk de gevoeligheid te testen bij het voorschrijven van clarithromycine tegen een in gemeenschap verworven pneumonie. Bij een pneumonie opgedaan in het ziekenhuis moet clarithromycine worden gebruikt in combinatie met andere geschikte antibiotica.

#### Lichte tot matig ernstige huid- en wekedeleninfecties

Die 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 er geen bètalactamantibiotica kunnen worden gebruikt (bv. allergie), kunnen antibiotica zoals clindamycine de eerste keuze zijn. Macroliden spelen alleen een rol bij bepaalde huid- en wekedeleninfecties, zoals infecties veroorzaakt door *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris en erysipelas en als 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 Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse en geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), moet de behandeling met clarithromycine onmiddellijk worden stopgezet en moet dringend een geschikte behandeling worden gestart.

#### HMG-coA-reductaseremmers (statines)

Concomitant gebruik van clarithromycine en lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden wanneer clarithromycine wordt voorgeschreven samen met andere statines. Rabdomyolyse werd gemeld bij patiënten die clarithromycine en statines gebruikten. De patiënten moeten worden gevolgd op tekenen en symptomen van myopathie. In situaties waarin het gelijktijdig gebruik van clarithromycine en statines niet kan vermeden worden, wordt het aanbevolen om de laagste geregistreerde dosis van de 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 antidiabetica/insuline

Concomitant gebruik van clarithromycine en orale hypoglycemiërende middelen (zoals

sulfonylureumderivaat) en/of insuline kan resulteren in significante hypoglykemie. Zorgvuldige controle van de glycemie wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Orale anticoagulantia

Er is een risico op ernstige bloeding en significante stijging van de INR (International Normalized Ratio) en de protrombinetijd als clarithromycine tegelijk met warfarine wordt toegediend (zie rubriek 4.5). De INR en de protrombinetijd moeten frequent worden gecontroleerd als patiënten tegelijkertijd worden behandeld met clarithromycine en orale anticoagulantia.

Voorzichtigheid is geboden wanneer clarithromycine gelijktijdig wordt toegediend met direct werkende orale anticoagulantia zoals dabigatran, rivaroxaban en apixaban, met name bij patiënten met een hoog risico op bloedingen (zie rubriek 4.5).

#### Helicobacter pylori

Het gebruik van elke antimicrobiële behandeling, zoals clarithromycine, voor de behandeling van *H. pylori* infectie kan het ontstaan van geneesmiddelresistente micro-organismen bevorderen.

#### Superinfecties

Langdurig gebruik kan, zoals met andere antibiotica, resulteren in kolonisatie met verhoogde aantallen niet-gevoelige bacteriën en schimmels. Als superinfecties optreden, moet een gepaste behandeling ingesteld worden.

#### Kruisresistentie en kruisovergevoeligheid met andere antibiotica

Ook moet rekening gehouden worden met mogelijke kruisresistentie tussen clarithromycine en andere macrolide-antibiotica, alsook met lincomycine en clindamycine.

Patiënten met overgevoeligheid voor lincomycine of clindamycine kunnen mogelijks ook overgevoelig zijn voor clarithromycine. Voorzichtigheid is dus geboden wanneer clarithromycine voorgeschreven wordt voor zulke patiënten.

#### Myasthenia gravis

Zoals bekend bij andere macroliden, kan clarithromycine exacerbatie of verergering van myasthenia gravis veroorzaken en dient dus met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met myasthenia gravis.

#### CYP3A4-interacties

Clarithromycine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden wanneer het wordt toegediend gelijktijdig met geneesmiddelen die het cytochroom CYP3A4-enzym induceren (zie rubriek 4.5).

Clarithromycine remt het CYP3A4, en gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die grotendeels door dit enzym gemetaboliseerd worden, dient beperkt te blijven tot situaties waarin dit strikt is geïndiceerd (zie rubriek 4.5).

#### Hulpstoffen

##### *Tartrazine en allurarood*

Dit geneesmiddel bevat tartrazine (E102) en allurarood (E129), die allergische reacties kunnen veroorzaken.

#### *Natrium*

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, 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 interacties**

##### Astemizol, Cisapride, domperidon, pimozide en terfenadine

Verhoogde cisapridespiegels zijn gerapporteerd bij patiënten die clarithromycine en cisapride samen kregen. Dat kan resulteren in een verlenging van het QT-interval en hartritmestoornissen waaronder ventrikeltachycardie, ventrikelfibrillatie en torsades de pointes. Soortgelijke effecten zijn waargenomen bij patiënten die clarithromycine en pimozide tegelijkertijd innamen (zie rubriek 4.3).

Macroliden verstoren het metabolisme van terfenadine met een stijging van de terfenadinespiegels als gevolg, wat af en toe aanleiding heeft gegeven tot hartritmestoornissen zoals een verlengd QT-interval, ventrikeltachycardie, ventrikelfibrillatie en torsades de pointes (zie rubriek 4.3). In één studie bij 14 gezonde vrijwilligers resulteerde concomitante toediening van clarithromycine en terfenadine in een twee- tot drievoudige stijging van de serumspiegel van de zure metaboliet van terfenadine en een verlenging van het QT-interval, die geen klinisch aantoonbaar effect had. Soortgelijke effecten zijn waargenomen bij concomitante toediening van astemizol en andere macroliden.

##### Colchicine

Colchicine is een substraat voor CYP3A en de effluxtransporter, P-glycoproteïne (Pgp). Clarithromycine en andere macroliden remmen CYP3A en Pgp. Als clarithromycine en colchicine tegelijk worden toegediend, kan remming van Pgp en/of CYP3A door clarithromycine resulteren in een sterkere blootstelling aan colchicine. Gelijktijdig gebruik van clarithromycine en colchicine is tegenaangewezen (zie rubriek 4.3 en 4.4).

##### Ergotalkaloïden

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

##### Lomitapide

Gelijktijdige toediening van clarithromycine en lomitapide is gecontra-indiceerd vanwege de mogelijkheid van duidelijk verhoogde transaminasen (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 behandeling met clarithromycine hun plasmaconcentratie verhoogt, wat het risico op myopathie, inclusief rabdomyolyse, verhoogt. Gevallen van rabdomyolyse zijn gemeld voor patiënten die clarithromycine gelijktijdig met deze statines gebruikten. Als een behandeling met clarithromycine niet kan vermeden worden, moet de behandeling met lovastatine of simvastatine onderbroken worden tijdens de duur van de behandeling.

Voorzichtigheid is vereist wanneer clarithromycine wordt voorgeschreven samen met statines. In situaties waarin het gelijktijdig gebruik van clarithromycine en statines niet kan vermeden worden, wordt het aanbevolen om 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. De patiënten moeten gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van myopathie.

#### Orale midazolam

Wanneer midazolam samen met clarithromycine tabletten (500 mg tweemaal daags) wordt toegediend, bleek de AUC van midazolam 7-maal hoger na orale toediening van midazolam. Gelijktijdige toediening van orale midazolam en clarithromycine is tegenaangewezen (zie rubriek 4.3).

#### Ticagrelor of ranolazine

Gelijktijdige toediening met ticagrelor of ranolazine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

### **Het effect van andere geneesmiddelen op clarithromycine**

Geneesmiddelen die het CYP3A4 induceren (bv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, sint-janskruid) kunnen het metabolisme van clarithromycine induceren. Dat kan resulteren in subtherapeutische spiegels van clarithromycine leidende tot een verminderde doeltreffendheid. Bovendien kan controle van de plasmaconcentraties van de CYP3A4-inductor noodzakelijk zijn, omdat die laatste zouden kunnen stijgen door remming van CYP3A4 door clarithromycine (zie ook de relevante productinformatie van de toegediende CYP3A4-inductor). Concomitante toediening van rifabutine en clarithromycine resulteerde in een stijging van rifabutine en een daling van de serumspiegels van clarithromycine samen met een hoger risico op uveïtis.

Clarithromycine wordt door het enzym CYP3A4 gemetaboliseerd. Daarom kunnen sterke remmers van dit enzym het metabolisme van clarithromycine remmen, met verhoogde plasmaconcentraties van clarithromycine tot gevolg.

Van de volgende geneesmiddelen is bekend of wordt vermoed dat ze invloed uitoefenen op de circulerende concentraties van clarithromycine; het kan nodig zijn de dosering van clarithromycine aan te passen of een alternatieve behandeling te overwegen.

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

Sterke inductoren van het cytochroom P450 metabole systeem zoals efavirenz, nevirapine, rifampicine, rifabutine en rifapentine kunnen het metabolisme van clarithromycine versnellen en zo de plasmaconcentraties van clarithromycine verlagen en de concentratie verhogen van 14-OH-clarithromycine, een metaboliet die ook microbiologisch actief is. Aangezien de microbiologische activiteiten van clarithromycine en 14-OH-clarithromycine verschillen naargelang van het type bacterie, zou het beoogde therapeutische effect kunnen afnemen bij concomitante toediening van clarithromycine en enzyminductoren.

#### Etravirine

De blootstelling aan clarithromycine was verminderd door etravirine; echter, de concentraties van de actieve metaboliet, 14-OH-clarithromycine, waren verhoogd. Omdat 14-OH-clarithromycine een verminderde werking heeft tegen *Mycobacterium avium* complex (MAC), kan de globale activiteit tegen dit pathogeen veranderd zijn; daarom moeten alternatieven voor clarithromycine overwogen worden voor 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 ( $C_{min}$ ) in evenwichtstoestand met 33% en van de oppervlakte onder de curve (AUC) met 18%. De evenwichtsconcentraties van de actieve metaboliet 14-OH-clarithromycine werden niet significant beïnvloed door concomitante toediening van fluconazol. De dosering van clarithromycine hoeft niet te worden aangepast.

### Antaciden en ranitidine

Verhoogde plasmaconcentraties van clarithromycine kunnen ook ontstaan bij gelijktijdige toediening van antaciden of ranitidine. Dosisaanpassing is niet nodig.

### Ritonavir

Een farmacokinetische studie toonde aan dat de gelijktijdige toediening van ritonavir 200 mg om de 8 uur en clarithromycine 500 mg om de 12 uur resulteerde in een duidelijke remming van het metabolisme van clarithromycine. Bij gelijktijdig gebruik met ritonavir steeg de  $C_{max}$  van clarithromycine met 31%, de  $C_{min}$  steeg met 182% en de AUC steeg met 77%. Een nagenoeg volledige remming van de vorming van 14-OH-clarithromycine werd waargenomen. Omwille van het brede therapeutische venster van clarithromycine, is een dosisverlaging niet nodig bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie moeten echter de volgende dosisaanpassingen overwogen worden:

Voor patiënten met een creatinineklaring van 30 tot 60 ml/min moet de dosis van clarithromycine met 50% verlaagd worden.

Voor patiënten met een creatinineklaring <30 ml/min moet de dosis van clarithromycine met 75% verlaagd worden.

Clarithromycine dosissen hoger dan 1 g/dag mogen niet gelijktijdig met ritonavir worden toegediend.

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

## **Het effect van clarithromycine op andere geneesmiddelen**

### Op CYP3A gebaseerde interacties

Gelijktijdige toediening van clarithromycine, een bekende CYP3A-remmer, met een geneesmiddel dat vooral wordt gemetaboliseerd door CYP3A, kan resulteren in een stijging van de concentraties van dat geneesmiddel. Dat zou de therapeutische effecten en de bijwerkingen van het concomitante geneesmiddel kunnen verhogen of verlengen.

Het gebruik van clarithromycine is gecontra-indiceerd bij patiënten die de CYP3A-substraten astemizol, cisapride, domperidon, pimozide en terfenadine krijgen wegens het risico op verlenging van het QT-interval en hartaritmie, met inbegrip van ventrikeltachycardie, ventrikelfibrillatie en torsade de pointes (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Het gebruik van clarithromycine is ook gecontra-indiceerd in combinatie met ergotalkaloïden, oraal midazolam, HMG-CoA-reductaseremmers die vooral worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (bv. lovastatine en simvastatine), colchicine, ticagrelor en ranolazine (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van clarithromycine en lomitapide is gecontra-indiceerd vanwege de mogelijkheid van

duidelijk verhoogde transaminasen (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine met andere geneesmiddelen die CYP3A-enzymsubstraten zijn, vooral als het CYP3A-substraat een nauwe veiligheidsmarge heeft (bv. carbamazepine) en/of als het substraat sterk door dat enzym wordt gemetaboliseerd.

Een aanpassing van de dosering kan worden overwogen, en waar mogelijk, moeten de serumconcentraties van geneesmiddelen die vooral door CYP3A worden gemetaboliseerd, van dichtbij worden gevolgd bij patiënten die tevens clarithromycine krijgen.

Van onder meer de volgende geneesmiddelen of geneesmiddelengroepen is bekend of wordt vermoed dat ze door hetzelfde CYP3A-iso-enzym worden gemetaboliseerd: alprazolam, carbamazepine, cilostazol, ciclosporine, disopyramide, ibrutinib, methylprednisolon, midazolam (intraveneus), omeprazol, orale anticoagulantia (bv. warfarine, rivaroxaban, apixaban), atypische antipsychotica (bv. quetiapine), kinidine, rifabutine, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam en vinblastine, maar deze lijst is niet limitatief. Geneesmiddelen die interacties aangaan via soortgelijke mechanismen, maar via andere iso-enzymen van het cytochroom P450-systeem, zijn fenytoïne, theofylline en valproaat.

#### Orale anticoagulantia

ClarithromycineTEVA250-500.SKPN-afsIV68-aug22.docx

*Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's)*

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

#### *Warfarine en acenocoumarol*

In geïsoleerde gevallen kan bij patiënten die combinatietherapie krijgen van clarithromycine en orale anticoagulantia een verhoging optreden van de farmacologische effecten en zelfs toxische effecten van deze geneesmiddelen. Er dient zorgvuldig toezicht te worden gehouden op 'international normalized ratio' (INR) of protrombintijd als patiënten gelijktijdig clarithromycine en orale anticoagulantia krijgen.

#### Antiarritmica

Na het in de handel brengen zijn er gevallen gerapporteerd van optreden van torsades de pointes bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine en kinidine of disopyramide. Het electrocardiogram moet worden gevolgd op QT-verlenging bij gelijktijdige toediening van clarithromycine en die geneesmiddelen. De serumspiegels van kinidine en disopyramide moeten worden gevolgd tijdens behandeling met clarithromycine.

Er waren post-marketingmeldingen van hypoglykemie bij gelijktijdige toediening van clarithromycine en disopyramide. Bijgevolg moeten de bloedglucosespiegels gecontroleerd worden tijdens de gelijktijdige toediening van clarithromycine en disopyramide.

#### Orale hypoglykemiërende middelen/Insuline

Met bepaalde hypoglykemiërende geneesmiddelen zoals nateglinide, en repaglinide, kan remming van het CYP3A-enzym door clarithromycine een rol spelen en hypoglykemie veroorzaken bij gelijktijdig gebruik. Nauwgezette controle van de glucosespiegel wordt aanbevolen.

#### Omeprazol

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

#### Sildenafil, tadalafil en vardenafil

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

#### Theofylline, carbamazepine

Resultaten van klinische studies wijzen erop dat de circulerende spiegels van theofylline of carbamazepine licht, maar statistisch significant ( $p \leq 0,05$ ) stijgen als ze tegelijk met clarithromycine worden toegediend. Eventueel moet worden overwogen om de dosering te verlagen.

#### Tolterodine

Tolterodine wordt vooral gemetaboliseerd via de 2D6-isovorm van cytochroom P450 (CYP2D6). Maar

in een subgroep van de bevolking die geen CYP2D6 heeft, verloopt het metabolisme via CYP3A4. In deze 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 bij 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. Als midazolam intraveneus wordt toegediend samen met clarithromycine, moet de patiënt van dichtbij worden gevolgd om de dosering te kunnen aanpassen. Oromucosale toediening van midazolam, wat de presystemische eliminatie kan omzeilen, geeft naar alle waarschijnlijkheid aanleiding tot een interactie die vergelijkbaar is met deze na intraveneuze eerder dan na orale toediening van midazolam. Dezelfde voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen met andere benzodiazepines die door CYP3A worden gemetaboliseerd, zoals triazolam en alprazolam. Bij benzodiazepines die niet gemetaboliseerd worden door CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), is een interactie met clarithromycine weinig waarschijnlijk.

Na het in de handel brengen zijn gevallen gerapporteerd 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 patiënten te volgen om na te gaan of de farmacologische effecten op het CZS niet toenemen.

#### Ciclosporine, tacrolimus en sirolimus

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

#### Aprepitant, eletriptan, halofantrine en ziprasidone

Er zijn geen in vivo gegevens bij de mens beschikbaar die interacties beschrijven tussen clarithromycine en de volgende geneesmiddelen: aprepitant, eletriptan, halofantrine en ziprasidone. Omdat de in vitro gegevens aangeven dat deze geneesmiddelen CYP3A-substraten zijn, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met clarithromycine.

Gelijktijdige toediening van eletriptan met CYP3A-remmers, zoals clarithromycine, is tegenaangewezen.

### **Andere medicamenteuze interacties**

#### Aminoglycosiden

Voorzichtigheid wordt aanbevolen met betrekking tot de gelijktijdige toediening van clarithromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, in het bijzonder met aminoglycosiden (zie rubriek 4.4).

#### Digoxine

Digoxine is een substraat voor de effluxtransporter, P-glycoproteïne (Pgp). Clarithromycine remt Pgp. Als clarithromycine en digoxine tegelijk worden toegediend, kan remming van Pgp door clarithromycine leiden tot een sterkere blootstelling aan digoxine. Verhoogde serumconcentraties van digoxine bij

patiënten die tegelijk clarithromycine en digoxine kregen, zijn ook gerapporteerd na het in de handel brengen. Sommige patiënten hebben klinische tekenen vertoond die consistent waren met digoxinetoxiciteit, zoals potentieel fatale ritmestoornissen. De serumdigoxineconcentraties moeten zorgvuldig worden gevolgd als patiënten tegelijkertijd digoxine en clarithromycine krijgen.

#### Zidovudine

Gelijktijdige orale toediening van clarithromycine tabletten en zidovudine aan hiv-positieve volwassen patiënten kan resulteren in lagere zidovudineconcentraties in evenwichtstoestand. Doordat clarithromycine lijkt te interfereren met de absorptie van tegelijkertijd per os toegediend zidovudine, kan die interactie grotendeels worden vermeden door minstens 4 uur te wachten tussen de inname van clarithromycine en de inname van zidovudine. Deze interactie blijkt zich niet voor te doen bij hiv-positieve pediatrische patiënten die een clarithromycine suspensie innamen samen met zidovudine of dideoxyinosine. Deze interactie is onwaarschijnlijk als clarithromycine via een intraveneuze infusie wordt toegediend.

#### Fenytoïne en valproaat

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

### **Bidirectionele medicamenteuze interacties**

#### Atazanavir

Clarithromycine en atazanavir zijn beide substraten voor en remmers van CYP3A en 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, een daling van de blootstelling aan 14-OH-clarithromycine met 70% en 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 met 75% worden verlaagd, waarbij gebruik moet worden gemaakt van een geschikte galenische vorm van clarithromycine.

Doseringen van clarithromycine van meer dan 1.000 mg per dag mogen niet tegelijk met proteaseremmers worden toegediend.

#### Calciumantagonisten

Voorzichtigheid wordt aanbevolen met betrekking tot de gelijktijdige toediening van clarithromycine en calciumantagonisten die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (bijv. verapamil, amlodipine, diltiazem) omwille van het risico op hypotensie. De concentraties van zowel clarithromycine als de calciumantagonisten kunnen toenemen als gevolg van de interactie. Hypotensie, bradyaritmieën en lactaatacidose werden waargenomen bij patiënten die gelijktijdig clarithromycine en verapamil gebruikten.

#### Itraconazol

Clarithromycine en itraconazol zijn beide substraten voor en remmers van 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 tegelijkertijd itraconazol en clarithromycine innemen, moeten van dichtbij worden gevolgd op tekenen of symptomen van een sterker of langer farmacologisch effect.

#### Saquinavir

Clarithromycine en saquinavir zijn beide substraten voor en remmers van CYP3A en er zijn aanwijzingen van een bidirectionele medicamenteuze interactie. Concomitante toediening van clarithromycine (500 mg tweemaal per dag) en saquinavir (zachte gelatine capsules 1.200 mg driemaal per dag) aan 12 gezonde vrijwilligers resulteerde in een AUC en C<sub>max</sub> van saquinavir die in evenwichtstoestand respectievelijk 177% en 187% hoger waren dan met saquinavir alleen. De AUC en de C<sub>max</sub> van clarithromycine waren ongeveer 40% hoger dan met clarithromycine alleen. Aanpassing van de dosering is niet vereist als de twee geneesmiddelen gedurende een beperkte tijd tegelijk worden toegediend in de onderzochte dosering/galenische vorm. Het zou kunnen dat observaties van medicamenteuze-interactiestudies met de zachte gelatine capsule niet representatief zijn voor de effecten die worden gezien met de harde gelatine capsule van saquinavir. Het zou kunnen dat observaties van medicamenteuze-interactiestudies uitgevoerd met saquinavir alleen niet representatief zijn voor de effecten die worden gezien bij behandeling met saquinavir/ritonavir. Als saquinavir tegelijk met ritonavir wordt toegediend, moet rekening worden gehouden met de potentiële effecten van ritonavir op clarithromycine.

### **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. Bijgevolg wordt het gebruik tijdens de zwangerschap niet aanbevolen zonder de voordelen en de risico's zorgvuldig tegen elkaar af te wegen.

#### Borstvoeding

De veiligheid van clarithromycine bij gebruik tijdens de periode van borstvoeding is niet aangetoond. 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. Daardoor kunnen diarree en schimmelinfecties van de slijmvliezen ontstaan bij de baby die gezoogd wordt zodat borstvoeding gestopt moet worden. De voordelen van behandeling van de moeder dienen afgewogen worden tegen de mogelijke nadelen voor het kind.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van clarithromycine op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij de rat hebben vruchtbaarheidsstudies geen aanwijzingen voor schadelijke effecten opgeleverd.

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van clarithromycine op het vermogen om te rijden of machines te bedienen. De mogelijkheid van duizeligheid, draaierigheid, verwardheid en desoriëntatie, die kunnen optreden tijdens de behandeling, moet in overweging worden genomen voordat patiënten een voertuig besturen of machines bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequentste bijwerkingen bij behandeling van clarithromycine bij volwassenen en kinderen zijn buikpijn, diarree, nausea, braken en smaakperversie. Die bijwerkingen zijn gewoonlijk licht en zijn consistent met het bekende veiligheidsprofiel van macrolide-antibiotica. (zie: "Samenvattingstabel van bijwerkingen" in rubriek 4.8).

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

##### b. Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel somt de bijwerkingen op die zijn gerapporteerd in klinische studies en na het in de handel brengen van 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 toe te schrijven waren aan clarithromycine, worden weergegeven volgens de systeemorgaanklasse en de frequentie, waarbij de volgende conventie wordt gevolgd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen; de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep, worden bijwerkingen weergegeven in dalende ernst, wanneer de ernst kon onderzocht worden.

Systeemorgaanklasse	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ )	Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )	Niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Cellulitis <sup>1</sup> , candidiasis, gastro-enteritis <sup>2</sup> , infectie <sup>3</sup> , vaginale infectie		Pseudomembra neuze colitis, erysipelas, erythrasma
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Leukopenie, neutropenie <sup>4</sup> , trombocytopenie <sup>3</sup> , eosinofilie <sup>4</sup>		Agranulocytose, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische reactie <sup>1</sup> , overgevoeligheid		Anafylactische reactie, angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Anorexia, verminderde eetlust		Hypoglycemie <sup>5</sup>



nissen					
Psychische stoornissen		Insomnia	Angst, zenuwachtigheid <sup>3</sup>		Psychotische stoornis, verwarde houding <sup>5</sup> , depersonalisatie, depressie, desoriëntatie, hallucinatie, abnormale dromen, manie
Zenuwstelselaandoeningen		Dysgeusie, hoofdpijn	Vermindert bewustzijnsvermogen <sup>1</sup> , dyskinesie <sup>1</sup> , duizeligheid, slaperigheid <sup>5</sup> , tremor		Stuipen, ageusie, parosmie, anosmie, paresthesie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Duizeligheid, gehoorverlies, tinnitus		Doofheid
Hartaandoeningen			Hartinfact <sup>1</sup> , atriale fibrillatie <sup>1</sup> , verlengd elektrocardiogram QT, extrasystoles <sup>1</sup> , palpitaties		Torsade de pointes <sup>5</sup> , ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie
Bloedvataandoeningen		Vasodilatie <sup>1</sup>			Bloeding
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen			Asthma <sup>1</sup> , epistaxis <sup>2</sup> , longembolisme <sup>1</sup>		
Maagdarmstelselaandoeningen		Diarree, braken, dyspepsie, misselijkheid, buikpijn	Esophagitis <sup>1</sup> , gastrooesophagale reflux <sup>2</sup> , gastritis, proctalgie <sup>2</sup> , stomatitis, glossitis, abdominale distensie <sup>4</sup> , constipatie, droge mond, eructatie, flatulentie		Acute pancreatitis, kleurverandering van de tong, tandverkleuring
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctietesten	Cholestase <sup>4</sup> , hepatitis <sup>4</sup> , verhoogde alanine aminotransferase, verhoogde aspartaat aminotransferase, verhoogde gamma-		leverfalen, hepatocellulaire geelzucht

			glutamyltransferase <sup>4</sup>		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag, hyperhidrose	Bulleuze dermatitis <sup>1</sup> , pruritus, urticaria, maculopapulaire huiduitslag <sup>3</sup>		Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR) (bijv. acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolysis, geneesmiddelen uitslag met eosinofiele en systemische symptomen (DRESS)), acne
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierspasmus <sup>3</sup> , stijfheid van de skeletspieren, myalgie <sup>2</sup> , artralgie		Rhabdomyolyse <sup>2,5</sup> , myopathie
Nier- en urineweg-aandoeningen			Verhoogd bloedcreatinine <sup>1</sup> , verhoogd bloedureum <sup>1</sup>		Nierfalen interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Flebitis op de injectieplaats <sup>1,3</sup>	Pijn op ter hoogte van de injectieplaats <sup>1,5</sup> , ontsteking ter hoogte van de injectieplaats <sup>1,5</sup>	Malaise <sup>4</sup> , pyrexie <sup>3</sup> , asthenie, pijn op de borstkas <sup>4</sup> , kouderillingen <sup>4</sup> , vermoeidheid <sup>4</sup>		
Onderzoeken			Abnormale albumine globuline ratio <sup>1</sup> , verhoogde bloed alkaline fosfatase <sup>4</sup> , Verhoogde bloed lactaat dehydrogenase <sup>4</sup>		stijging van de INR (International normalised ratio), verlening van de prothrombinetijd, abnormale urinekleur

\* Omdat deze bijwerkingen vrijwillig worden gerapporteerd door een populatie met ongekende grootte, is het niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van de frequentie of om een causaal verband te leggen met de blootstelling aan het geneesmiddel. De blootstelling van de patiënten aan

clarithromycine wordt geschat groter te zijn dan 1 miljard behandelingsdagen.

<sup>1</sup> Bijwerkingen die enkel gerapporteerd werden bij de poeder voor oplossing voor injectie vorm

<sup>2</sup> Bijwerkingen die enkel gerapporteerd werden bij de tabletten met verlengde afgifte vorm

<sup>3</sup> Bijwerkingen die enkel gerapporteerd werden bij het granulaat voor orale suspensie vorm

<sup>4</sup> Bijwerkingen die enkel gerapporteerd werden bij de tabletten met onmiddellijke afgifte vorm

<sup>5</sup> Zie rubriek "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen"

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

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

In sommige rapporten van rhabdomyolyse werd clarithromycine toegediend samen met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze in verband kunnen worden gebracht met rhabdomyolysis (zoals statines, fibraten, colchicine of allopurinol) (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van hypoglykemie, waarvan sommige zich hebben voorgedaan bij patiënten die een concomitante behandeling met orale antidiabetica of insuline kregen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

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 wordt aanbevolen de patiënt te volgen om na te gaan of de farmacologische effecten op het CZS niet toenemen (zie rubriek 4.5).

Er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van clarithromycine tabletten met verlengde afgifte in de stoelgang, veelal bij patiënten met anatomische (zoals ileostomie of colostomie) of functionele maag-darmstoornissen met een kortere GI-transittijd. In meerdere rapporten werden resten van de tabletten waargenomen in geval van diarree. Bij patiënten die resten van de tabletten in de stoelgang zien en bij wie de aandoening niet verbetert, verdient het aanbeveling over te schakelen op een andere galenische vorm van clarithromycine (bv. suspensie) of een ander antibioticum.

Speciale populatie: bijwerkingen bij immunogecompromitteerde patiënten (zie rubriek "Andere speciale populaties").

### **d. Pediatriche patiënten**

Er zijn klinische studies uitgevoerd met clarithromycine pediatriche suspensie bij kinderen van 6 maanden tot 12 jaar. Kinderen jonger dan 12 jaar moeten dan ook clarithromycine pediatriche suspensie gebruiken.

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

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

#### *Immunogecompromitteerde patiënten*

Bij aidspatiënten en andere immunogecompromitteerde patiënten die hogere doseringen van clarithromycine gedurende lange tijd innamen wegens mycobacteriële infecties, was het vaak moeilijk om mogelijke bijwerkingen van toediening van clarithromycine te onderscheiden van de tekenen van de hiv-ziekte (human immunodeficiency virus) of een bijkomende ziekte.

De frequentste bijwerkingen bij volwassen patiënten die werden behandeld met clarithromycine in een dosering van 1.000 mg of 2.000 mg per dag, waren: nausea, braken, smaakperversie, buikpijn, diarree, uitslag, flatulentie, hoofdpijn, constipatie, gehoordaling, stijging van de serumspiegels van glutamaat-oxaloacetaattransaminase (SGOT) en glutamaat-pyruvaattransaminase (SGPT). Andere, weinig frequente bijwerkingen waren 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 ongeveer 3- tot 4-maal hoger bij de patiënten die een totale dagdosering kregen van 4.000 mg clarithromycine.

Bij deze immunogecompromitteerde patiënten werden de laboratoriumwaarden geëvalueerd door analyse van de waarden die buiten de zeer abnormale waarde lagen (de extreme boven- of ondergrens) voor de gespecificeerde test. Volgens die criteria vertoonde ongeveer 2% tot 3% van de patiënten die 1.000 mg of 2.000 mg clarithromycine per dag kregen, sterk verhoogde SGOT- en SGPT-spiegels en een abnormaal laag aantal witte bloedcellen en plaatjes. Een lager percentage van de patiënten in die twee doseringsgroepen vertoonde ook een verhoogd ureumgehalte. Licht hogere frequenties van abnormale waarden werden gemeten bij patiënten die 4.000 mg per dag kregen, voor alle parameters behalve het aantal witte bloedcellen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie – Postbus 97 - 1000 Brussel Madou- Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be) .

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Rapporten tonen aan dat de inname van grote hoeveelheden clarithromycine gastro-intestinale klachten tot gevolg hebben. De symptomen van een overdosering komen grotendeels overeen met het profiel van de bijwerkingen. Eén patiënt met een verleden van bipolair disorder heeft 8 g clarithromycine ingenomen en vertoonde een veranderde mentale status, een paranoïde gedrag, hypokaliëmie en hypoxemie.

### Behandeling

Er is geen specifiek antidotum bij overdosering. Zoals met andere macroliden, hebben hemodialyse en peritoneale dialyse waarschijnlijk weinig invloed op de serumspiegels van clarithromycine. Bijwerkingen ten gevolge van overdosering moeten behandeld worden door snelle eliminatie van niet-geabsorbeerd geneesmiddel en ondersteunende maatregelen. Ernstige acute allergische reacties worden zeer zelden gezien, bv. anafylactische shock. Bij de eerste tekenen van overgevoeligheidsreactie, dient de behandeling met clarithromycine gestopt te worden en de gepaste maatregelen moeten onmiddellijk genomen worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, macroliden  
ATC-code: J01FA09.

### Werkingsmechanisme

Clarithromycine is een semisynthetisch derivaat van erythromycine A. Het oefent zijn werkzaamheid uit door binding aan de 50 S ribosoom subeenheden van gevoelige bacteriën en remt de eiwitsynthese. Het middel is uiterst werkzaam tegen een breed scala aan aerobe en anaerobe gram-positieve en gram-negatieve organismen. De minimale inhiberende concentraties (MIC's) van clarithromycine zijn doorgaans een factor twee lager dan die van erythromycine.

De 14-hydroxymetabooliet van clarithromycine bezit ook een antimicrobiële activiteit. De MIC's van deze metabooliet zijn gelijk of tweemaal hoger dan de MIC's voor clarithromycine, behalve voor *H. Influenza* waar de 14-hydroxymetabooliet tweemaal actiever is dan de moedermolecule.

### PK/PD-relatie

Clarithromycine verdeelt zich zeer sterk in de weefsels en lichaamsvochten. Dankzij de sterke weefselpenetratie zijn de intracellulaire concentraties hoger dan de serumconcentratie. De concentratie clarithromycine in de amandelen en in het longweefsel in zijn geheel is 2 tot 6 keer hoger dan de serumconcentratie. Weefsel- en serumconcentraties die zijn waargenomen in onderzoeken met tabletten met onmiddellijke afgifte (IR) worden hieronder weergegeven.

#### Gemiddelde Claritromycine Concentratie [250mg BID]

Weefseltype	Weefsel	Serum
Amandelen	1,6 µg/g	0,8 µg/ml
Long	8,8 µg/g	1,7 µg/ml

Clarithromycine stapelde zich op grote schaal op in de alveolaire macrofagen (AM), waarbij de AM-spiegels bij de meeste proefpersonen ongeveer 100- tot 600-maal hoger waren dan die in plasma en 4- tot 18-maal hoger dan die in ELF. Hoewel de concentraties van 14(R)-hydroxyclearithromycine in AM bij sommige proefpersonen niet kwantificeerbaar waren en nogal varieerden, waren de AM-spiegels over het algemeen vergelijkbaar voor de MR- en IR-tabletten. De concentraties in AM waren hoger dan die in plasma, maar de accumulatie was minder voor de metabooliet dan voor de oorspronkelijke clarithromycine.

### Resistentiemechanismen

De resistentiemechanismen tegen macrolide antibiotica omvatten o.a. een verandering van de doelplaats van het antibioticum, of zijn gebaseerd op een wijziging en/of actieve efflux van het antibioticum. De resistentie kan worden teweeggebracht door chromosomen of plasmiden, opgewekt worden of reeds bestaan.

Macrolide-resistente bacteriën produceren enzymen die leiden tot methylering van restanten adenine op het ribosomale RNA en vervolgens tot remming van de binding van het antibioticum aan het ribosoom. Macrolide-resistente organismen zijn meestal kruisresistent tegen lincosamides en streptogramine B vanwege methylering van de ribosomale bindingsplaats. Clarithromycine behoort tot de middelen die dit enzym sterk induceren. Bovendien hebben macroliden een bacteriostatische werking doordat ze de peptidyltransferase van ribosomen remmen.

Een volledige kruisresistentie bestaat tussen clarithromycine, erythromycine en azithromycine. Methicilline resistente stafylococci en penicilline resistente *Streptococcus pneumoniae* zijn resistent tegen macroliden zoals clarithromycine.

### Kritische concentraties (v.12.0; 2022)

De 'European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing' (EUCAST) stelde de volgende kritische concentraties voor clarithromycine vast om gevoelige organismen te scheiden van matig gevoelige en resistente organismen.

Kritische concentraties (MIC, mcg/ml)		
Micro-organisme	Gevoelig	Resistent
<i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/L
<i>Streptococcus spp.</i> <sup>1</sup> (groups A, B, C and G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<sup>1</sup> Erytromycine kan worden gebruikt om de gevoeligheid voor claritromycine te bepalen.		

### Gevoeligheid

De mate van verkregen resistentie voor bepaalde stammen kan geografisch en in de tijd variëren, en plaatselijke informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij behandeling van ernstige infecties. Zo nodig dient advies van specialisten te worden ingewonnen als de lokale resistentie zodanig is dat het twijfelachtig is of het middel gebruikt moet worden, tenminste bij sommige types infectie.

Categorie 1: Gevoelige organismen		
Gram-positief	Gram-negatief	Andere
Listeria monocytogenes Clostridium perfringens Peptococcus niger Proprionibacterium acnes Streptococcus groep F	Bordetella pertussis Haemophilus influenzae§ Legionella pneumophila Moraxella catarrhalis Pasteurella multocida	Borrelia burgdorferi Chlamydia pneumoniae (TWAR) Chlamydia trachomatis Mycobacterium avium Mycobacterium chelonae Mycobacterium fortuitum Mycobacterium intracellulare Mycobacterium kansasii Mycobacterium leprae Mycoplasma pneumoniae
Categorie 2: Organismen waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn #		
Staphylococcus aureus (resistent of gevoelig * voor methicilline) + Staphylococcus coagulase negatief + Streptococcus pneumonia + Streptococcus pyogenes * Streptococcus groep B, C, G Streptococcus spp.		
Categorie 3: Organismen met intrinsieke resistentie		
Enterobacteriën Gram-negatieve bacillen die geen lactose fermenteren		
* Wijst op species waartegen de werkzaamheid in klinische studies aangetoond werd (indien gevoelig) § kritische concentraties voor macroliden en aanverwante antibiotica werden gedefinieerd door indeling van het wild type H. influenzae als intermediair + Markeert species waarvoor een hoge resistentiegraad waargenomen werd (nl. hoger dan 50%) in één of meer zones/landen/regio' van de EU. # ≥ 10% resistentie in minstens 1 land van de Europese Unie		

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

### Absorptie

Clarithromycine wordt snel en goed uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd – vooral uit het jejunum – maar het middel ondergaat een uitgebreid first-pass metabolisme na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van een clarithromycine tablet van 250 mg is ongeveer 50%. Voedsel vertraagt de absorptie enigszins, maar heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid. Daarom kan clarithromycine onafhankelijk van de maaltijd worden gegeven. Door de chemische structuur (6-O-methylerithromycine) wordt clarithromycine niet afgebroken door het maagzuur. Bij volwassenen werd een maximale plasmaconcentratie van 1-2 µg/ml clarithromycine waargenomen na orale toediening van tweemaal daags 250 mg. Na toediening van tweemaal daags 500 mg was de maximale plasmaconcentratie 2,8 µg/ml.

Na toediening van 250 mg clarithromycine tweemaal daags bereikt de microbiologisch actieve 14-hydroxymetabooliet een maximale plasmaconcentratie van 0,6 µg/ml. De steady-state wordt binnen 2 dagen na toediening bereikt.

### Distributie

Clarithromycine dringt goed in de diverse compartimenten door, en het distributievolume wordt geschat op 200-400 l. In sommige weefsels bereikt clarithromycine een concentratie die diverse malen hoger ligt dan die van de circulerende geneesmiddelen. Zowel in de tonsillen als in longweefsel zijn verhoogde concentraties waargenomen. Clarithromycine dringt ook door in het maagslijm. Bij therapeutische concentraties is clarithromycine voor ongeveer 80% gebonden aan plasma-eiwitten.

### Biotransformatie en eliminatie

Clarithromycine wordt snel en uitgebreid in de lever gemetaboliseerd (cytochroom p450). Dit omvat vooral een N-desalkylering, oxidatie en stereospecifieke hydroxylering op plaats C 14.

De farmacokinetiek van clarithromycine is niet lineair vanwege verzadiging van het hepatische metabolisme bij hogere doseringen. De eliminatiehalfwaardetijd nam na toediening van tweemaal daags 250 mg clarithromycine toe van 2-4 uur tot 5 uur na tweemaal daags 500 mg. De halfwaardetijd van de actieve 14-hydroxymetabooliet ligt tussen de 5 en 6 uur na toediening van tweemaal daags 250 mg clarithromycine.

Na orale toediening van radioactieve clarithromycine werd 70 – 80% van de radioactiviteit in de feces aangetroffen. Ongeveer 20 – 30% van de clarithromycine komt als onveranderde actieve stof in de urine terecht. Dit percentage is hoger bij een hogere dosis. Bij een verminderde nierfunctie zijn de clarithromycineconcentraties in het plasma hoger, als de dosis niet wordt verlaagd. De totale plasmaklaring wordt geschat op ongeveer 700 ml/min bij een renale klaring van ongeveer 170 ml/min.

### Speciale patiëntengroepen

Verminderde nierfunctie: een verminderde nierfunctie veroorzaakt verhoogde plasmaconcentraties van clarithromycine en de actieve metaboolieten.

## 5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij 4 weken durende dierproeven bleek de toxiciteit van clarithromycine dosisafhankelijk te zijn en verband te houden met de duur van de behandeling. Bij alle soorten werden de eerste tekenen van toxiciteit in de

lever waargenomen, waar na 14 dagen beschadigingen werden waargenomen bij honden en apen. De mate van systemische blootstelling in verband met deze toxiciteit is niet in detail bekend, maar de toxische doseringen waren duidelijk hoger dan de voor mensen aanbevolen therapeutische doseringen.

Er werd geen mutageen effect aangetoond, noch in *in vitro*, noch in *in vivo* studies met clarithromycine.

Onderzoek naar de reproductietoxiciteit toonde aan dat toediening van clarithromycine in doseringen die tweemaal zo hoog waren als de klinische dosering bij konijnen (i.v.) en tienmaal de klinische dosering bij apen (p.o.), een toegenomen incidentie van spontane abortussen veroorzaakte. Deze doseringen waren gerelateerd aan de toxiciteit in het moederdier. Bij onderzoek bij de rat werd geen embryotoxiciteit of teratogeniciteit gevonden. Echter, bij ratten die behandeld werden met doses van 150 mg/kg/dag werden cardiovasculaire misvormingen waargenomen. Bij muizen ontstond een gespleten verhemelte bij doseringen die 70 x zo hoog waren als de klinische, en de incidentie varieerde tussen de 3 en 30%.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### KERN

Natriumzetmeelglycolaat,  
Microkristallijne cellulose,  
Povidon (PVP K-30),  
Magnesiumhydroxide,  
Croscarmelosenatrium,  
Watervrij colloïdaal silica,  
Stearinezuur,  
Magnesiumstearaat

#### OMHULLING

Hypromellose (E464),  
Titaandioxide (E171),  
Macrogol 400,  
Tartrazine (E102),  
Allurarood AC (E129),  
Indigokarmijn (E132),  
Vanilline.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.



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

250 mg

Beschikbaar in transparante of witte opake PVC of PVC/PVdC/Aluminium-blisterverpakkingen met 7, 8, 10, 12, 14, 14 kalenderverpakking, 16, 20, 30, 100 en 120 (10 x 12) voor hospitaal filmomhulde tabletten.

500 mg

Beschikbaar in transparante of witte opake PVC of PVC/PVdC/Aluminium-blisterverpakkingen met 7, 8, 10, 14, 14 kalenderverpakking, 16, 20, 21, 30, 42 en 100 filmomhulde tabletten.

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

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Pharma Belgium N.V.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Clarithromycine Teva 250 mg (PVC blisterverpakking): BE294917

Clarithromycine Teva 250 mg (PVC/PVdC/aluminium blisterverpakking): BE294901

Clarithromycine Teva 500 mg (PVC blisterverpakking): BE294935

Clarithromycine Teva 500 mg (PVC/PVdC/aluminium blisterverpakking): BE294926

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

- A. Datum van de eerste verlening vergunning: 06/2006
- B. Datum van laatste verlenging van de vergunning: 10/2010

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

Datum van de laatste goedkeuring van de SKP: 08/2022