

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clarithromycine EG 250 mg filmomhulde tabletten

Clarithromycine EG 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 tablet bevat 250 mg clarithromycine.

Hulpstof(fen) met bekend effect

1 tablet bevat 12,315 mg propyleenglycol (E1520).

1 tablet bevat 0,215 mg natrium

1 tablet bevat 500 mg clarithromycine.

Hulpstof(fen) met bekend effect.

1 tablet bevat 12,315 mg propyleenglycol (E1520).

1 tablet bevat 0,430 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Clarithromycine EG 250 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgele, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met de opdruk "C1" op één zijde.

Clarithromycine EG 500 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgele, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met "C" en "2" gedrukt aan iedere zijde van de breukstreep aan één zijde en ingekerfd aan beide zijden samen met de breukstreep.

De filmomhulde tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Clarithromycine EG is aangewezen bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder voor de behandeling van de volgende acute en chronische bacteriële infecties, indien veroorzaakt door voor clarithromycine gevoelige bacteriën, bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor penicilline of indien penicilline om een andere reden niet geschikt zou zijn.

- Acute bacteriële sinusitis (correct gediagnosticeerd).
- Pharyngitis en tonsillitis veroorzaakt door streptokokken: Enkel in gevallen waar een eerstelijns therapie met β -lactam-antibiotica niet mogelijk is of wanneer gevoeligheid van de *Streptococcus pyogenes* voor clarithromycine werd aangetoond.
- Acute bacteriële verergering van chronische bronchitis.
- Pneumonie veroorzaakt door atypische bacteriën (zie rubriek 4.4).
- Licht tot matig ernstige infecties van de huid en weke delen (zie rubriek 4.4).

In gepaste combinatie met een antibacteriële therapeutische behandeling en een gepast middel om ulcera te genezen voor de eradicatie van *H. pylori* bij patiënten met *H. pylori* gerelateerde ulcera. Zie

rubriek 4.2.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van clarithromycine is afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt en moet in ieder geval door de arts worden bepaald.

Volwassenen en adolescenten:

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

Pediatrische patiënten:

Er is klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen in de leeftijd tussen 6 maand en twaalf jaar naar het gebruik van clarithromycine als suspensie voor kinderen. Daarom wordt voor kinderen beneden 12 jaar het gebruik van clarithromycine als suspensie voor kinderen (granulaat voor orale suspensie) aanbevolen. Er zijn onvoldoende gegevens om een doseringsschema aan te bevelen voor de intraveneuze toedieningsvorm van clarithromycine bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Clarithromycine EG filmomhulde tabletten zijn niet geschikt voor kinderen tot 12 jaar met een gewicht van minder dan 30 kg.

Kinderen ouder dan 12 jaar: zoals voor volwassenen.

Eradicatie van H. pylori bij patiënten met een ulcus duodeni (volwassenen). Zij krijgen bijvoorbeeld: Clarithromycine als onderdeel van de eerstelijns-tripletherapie, toegediend in een dosering van 500 mg tweemaal per dag. De gebruikelijke aanbevelingen voor eradicatie van *H. pylori* moeten in overweging worden genomen.

Oudere patiënten: zoals voor volwassenen.

Verminderde nierfunctie:

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) moet de dosering van clarithromycine worden gehalveerd, d.w.z. 250 mg eenmaal per dag of in het geval van ernstigere infecties 250 mg tweemaal per dag. Bij deze patiënten mag de behandeling niet langer dan 14 dagen duren.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Clarithromycine kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Duur van de behandeling

De duur van de therapie is afhankelijk van de bacterie van de infectie en van de klinische toestand van de patiënt. In ieder geval moet de duur van de therapie door een arts worden bepaald.

- De gebruikelijke duur van de behandeling bedraagt 6 tot 14 dagen.
- De therapie moet gedurende ten minste 2 dagen worden voortgezet nadat de symptomen verdwenen zijn.
- Bij infecties van *Streptococcus pyogenes* moet de duur van de therapie ten minste 10 dagen bedragen om complicaties, zoals acuut reuma en glomerulonefritis, te vermijden.

4.3 Contra-indicaties

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

Gelijktijdige toediening van clarithromycine met een van de volgende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd: astemizol, cisapride, pimozide, terfenadine omdat dit een verlenging van het QT-interval tot

gevolg kan hebben evenals hartritmestoornissen, waaronder ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren en torsade de pointes (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van ticagrelor of ranolazine is gecontra-indiceerd.

Gelijktijdige toediening van clarithromycine en ergotamine of dihydro-ergotamine is gecontra-indiceerd omdat dit ergotisme kan veroorzaken.

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

Clarithromycine mag niet gelijktijdig worden toegediend met HMG-CoA-reductaseremmers (statines) die uitgebreid gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (lovastatine of simvastatine), vanwege het verhoogde risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse (zie rubriek 4.5).

Clarithromycine mag niet worden toegediend 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 verminderde nierfunctie.

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

Clarithromycine mag alleen door de arts worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen na een zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's, vooral tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

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

Clarithromycine wordt hoofdzakelijk door de lever uitgescheiden. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij het toedienen van het antibioticum aan patiënten met een verminderde leverfunctie. Voorzichtigheid is ook geboden bij het toedienen van clarithromycine aan patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis.

Er zijn gevallen van fataal leverfalen gemeld (zie rubriek 4.8). Mogelijk hadden sommige patiënten een bestaande leverziekte of gebruikten andere hepatotoxische geneesmiddelen. Deze patiënten moet worden aangeraden om de behandeling stop te zetten en hun arts te contacteren indien ze tekenen of symptomen van een leverziekte ontwikkelen zoals anorexie, geelzucht, donkere urine, pruritus of een pijnlijke buik.

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

Er zijn postmarketingmeldingen geweest van colchicinetoxiciteit bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine en colchicine, vooral bij ouderen, soms bij patiënten met nierinsufficiëntie, waarvan enkele met een fatale afloop (zie rubriek 4.5). Gelijktijdige toediening van clarithromycine en colchicine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij gelijktijdige toediening van clarithromycine en triazolobenzodiazepines zoals triazolam en midazolam (zie rubriek 4.5).

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

Cardiovasculaire voorvallen

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

- Patiënten met een kransslagaderaandoening, ernstige hartinsufficiëntie, geleidingsstoornissen of klinisch relevante bradycardie.
- Clarithromycine mag niet worden gegeven aan patiënten met elektrolytstoornis zoals hypokaliëmie en hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.3).
- Patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen met een QT-verlengend effect gebruiken (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening van clarithromycine met astemizol, cisapride, pimozide en terfenadine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- Clarithromycine mag niet worden gebruikt bij patiënten met een aangeboren of gedocumenteerde verworven verlenging van het QT-interval of een 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

Aangezien er resistentie van de *Streptococcus pneumoniae* optreedt tegen macroliden is het belangrijk dat de gevoeligheid getest wordt wanneer clarithromycine wordt voorgeschreven voor een buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie. In geval van in het ziekenhuis opgelopen pneumonie moet clarithromycine toegediend worden in combinatie met bijkomende aangewezen antibiotica.

Infecties van de huid en weke delen van milde tot matige ernst

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

In geval van ernstige acute overgevoeligheidsreacties, zoals anafylaxie, ernstige cutane bijwerkingen (SCAR) (bijv. acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse en geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische

symptomen (DRESS)), moet de behandeling met clarithromycine onmiddellijk worden gestaakt en moet met spoed een passende behandeling worden ingesteld.

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

HMG-CoA-reductaseremmers (statines)

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

Orale hypoglykemiërende middelen/Insuline

Het gelijktijdige gebruik van clarithromycine en orale hypoglykemiërende middelen (zoals sulfonyleureumderivaten) en/of insuline kan significante hypoglykemie veroorzaken. Een zorgvuldige controle van de glucosespiegel is aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Orale anticoagulantia

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

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).

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. In geval van een superinfectie dient een gepaste therapie te worden gestart.

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

Hulpstoffen

Dit middel bevat 12,315 mg propyleenglycol per tablet.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 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 vanwege mogelijk ernstige effecten van geneesmiddelinteractie:

Cisapride, pimozide, astemizol en terfenadine

Verhoogde cisaprideconcentraties zijn gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig met clarithromycine en cisapride behandeld werden. Dit kan resulteren in een verlengd QT-interval en hartritmestoornissen waaronder ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren en torsade de pointes. Gelijkaardige effecten zijn waargenomen bij patiënten die gelijktijdig clarithromycine en pimozide innamen (zie rubriek 4.3).

Van macroliden is gerapporteerd dat ze het metabolisme van terfenadine veranderen resulterend in een verhoogde concentratie van terfenadine. Dit werd occasioneel geassocieerd met hartritmestoornissen

zoals een verlenging van het QT-interval, ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren en torsade de pointes (zie rubriek 4.3). In één onderzoek bij 14 gezonde vrijwilligers resulteerde het gelijktijdig toedienen van clarithromycine en terfenadine in een twee- tot drievoudige verhoging van de plasmaspiegel van de zuurmetabooliet van terfenadine en in een verlenging van het QT-interval zonder klinisch waarneembare effecten. Gelijkaardige effecten zijn waargenomen bij gelijktijdige toediening van astemizol en andere macroliden.

Ergotamine/dihydro-ergotamine

Postmarketingmeldingen laten zien dat gelijktijdig gebruik van clarithromycine en ergotamine of dihydroergotamine in verband is gebracht met acute ergototoxiciteit gekenmerkt door vasospasmen en ischemie van de ledematen en andere weefsels waaronder het centraal zenuwstelsel. Gelijktijdig gebruik 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 rhabdomyolyse. Er zijn gevallen van rhabdomyolyse gemeld bij patiënten die clarithromycine gelijktijdig met deze statines gebruikten. Als behandeling met clarithromycine niet te vermijden is, dient de behandeling met lovastatine of simvastatine gedurende de behandelingskuur te worden opgeschort.

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

Het effect van andere geneesmiddelen op clarithromycine

Geneesmiddelen die CYP3A induceren (bijv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, sint-janskruid) kunnen het metabolisme van clarithromycine induceren. Dit kan tot subtherapeutische concentraties van clarithromycine leiden en daardoor tot een gereduceerde werkzaamheid. Bovendien zou de controle van de plasmaconcentratie van de CYP3A-inductor noodzakelijk kunnen zijn omdat die verhoogd zou kunnen zijn doordat clarithromycine CYP3A remt (zie ook de desbetreffende productinformatie van de toegediende CYP3A4-remmer). Gelijktijdige toediening van rifabutine en clarithromycine leidde tot respectievelijk een verhoging en een verlaging in de serumconcentraties, gevolgd door een verhoogd risico van uveïtis.

Van de volgende geneesmiddelen is bekend of bestaat het vermoeden dat ze de clarithromycineconcentratie in de circulatie beïnvloeden; aanpassen van de dosering clarithromycine of het overwegen van een andere behandeling kan nodig zijn.

Efavirenz, nevirapine, rifampicine, rifabutine en rifapentine

Sterke induceerders van het cytochroom P450-metabolismesysteem zoals efavirenz, nevirapine, rifampicine, rifabutine en rifapentine kunnen het metabolisme van clarithromycine versnellen en daardoor de plasmaspiegels van clarithromycine verlagen, terwijl die van 14-OH-clarithromycine, een metabooliet die ook microbiologisch actief is, verhoogd worden. Omdat de microbiologische activiteiten van clarithromycine en van 14-OH-clarithromycine verschillend zijn voor verschillende bacteriën, kan het verwachte therapeutische effect verminderd zijn tijdens gelijktijdige toediening van clarithromycine en enzyminduceerders.

Etravirine

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

Fluconazol

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

Ritonavir

Een farmacokinetisch onderzoek heeft aangetoond dat het metabolisme van clarithromycine duidelijk geremd wordt bij gelijktijdige toediening van 200 mg ritonavir om de 8 uur en 500 mg clarithromycine om de 12 uur. De C_{\max} , de C_{\min} en de AUC namen met respectievelijk 31%, 182% en 77% toe bij gelijktijdige toediening van ritonavir. De vorming van 14-OH-clarithromycine werd bijna volledig geremd. Vanwege het grote therapeutische venster van clarithromycine is een dosisverlaging niet nodig voor patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie dient de volgende dosisaanpassing te worden overwogen: bij patiënten met een CL_{CR} van 30 tot 60 ml/min dient de dosering van clarithromycine verminderd te worden met 50%. Bij patiënten met een CL_{CR} van minder dan 30 ml/min dient de dosering van clarithromycine te worden verminderd met 75%. Een dosering van meer dan 1 g/dag clarithromycine mag niet gelijktijdig met ritonavir worden toegediend.

Vergelijkbare doseringsaanpassingen dienen te worden overwogen bij patiënten met een verminderde nierfunctie waarbij ritonavir wordt gebruikt als farmacokinetische versterker van een andere hiv-proteaseremmer, met inbegrip van atazanavir en saquinavir (zie onderstaande rubriek, bidirectionele geneesmiddelinteracties).

Het effect van clarithromycine op andere geneesmiddelen

CYP3A-gerelateerde interacties

Gelijktijdige toediening van clarithromycine, een bekende CYP3A-remmer, en een geneesmiddel dat hoofdzakelijk gemetaboliseerd wordt door CYP3A, kan in verband gebracht worden met een verhoging in de concentratie van het andere geneesmiddel, waardoor de werking en de bijwerkingen van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel versterkt of verlengd kunnen worden. Clarithromycine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die behandeld worden met andere geneesmiddelen die bekend staan als CYP3A-enzymsubstraten, vooral wanneer het CYP3A-substraat een smalle therapeutische breedte heeft (zoals carbamazepine) en/of wanneer het substraat in hoge mate gemetaboliseerd wordt door dit enzym.

Dosisaanpassingen kunnen overwogen worden en indien mogelijk dienen de serumconcentraties van het geneesmiddel dat hoofdzakelijk gemetaboliseerd wordt door CYP3A nauwgezet gecontroleerd te worden bij patiënten die gelijktijdig clarithromycine gebruiken.

Van de volgende geneesmiddelen of klassen is bekend of bestaat het vermoeden dat ze door hetzelfde CYP3A-isozyyme gemetaboliseerd worden: alprazolam, astemizol, carbamazepine, cilostazol, cisapride, ciclosporine, disopyramide, ergot-alkaloïden, lovastatine, methylprednisolon, midazolam, omeprazol, orale anticoagulantia (bijv. warfarine, rivaroxaban, apixaban, zie rubriek 4.4), atypische antipsychotica (bijv. quetiapine), pimozide, kinidine, rifabutine, sildenafil, simvastatine, sirolimus, tacrolimus, terfenadine, triazolam en vinblastine, maar deze lijst is niet volledig. Tot de geneesmiddelen die interacties kunnen geven door gelijkaardige mechanismen via andere isozymes binnen het cytochroom P450-systeem behoren fenytoïne, theofylline en valproaat.

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).

Antiaritmica

Er zijn postmarketingmeldingen geweest van torsades de pointes bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine en kinidine of disopyramide. Elektrocardiogrammen moeten gecontroleerd worden op verlenging van het QT-interval tijdens gelijktijdig gebruik van clarithromycine en deze geneesmiddelen. De serumconcentraties van kinidine en disopyramide dienen regelmatig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling 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 hypoglykemiërende 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

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

Sildenafil, tadalafil en vardenafil

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

Theofylline, carbamazepine

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

Tolterodine

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

Triazolobenzodiazepines (bijv. alprazolam, midazolam, triazolam)

Wanneer midazolam gelijktijdig werd toegediend met clarithromycinetabletten (500 mg tweemaal daags), was de AUC van midazolam 2,7-voudig verhoogd na intraveneuze toediening van midazolam en 7-voudig na orale toediening. Gelijktijdige toediening van oraal midazolam en clarithromycine dient vermeden te worden. Wanneer intraveneus midazolam gelijktijdig met clarithromycine wordt toegediend, dient de patiënt nauwgezet gecontroleerd te worden om in dosisaanpassing te kunnen voorzien. Dezelfde voorzorgen dienen te worden genomen voor andere benzodiazepines die gemetaboliseerd worden door CYP3A, waaronder triazolam en alprazolam. Bij benzodiazepines die niet afhankelijk zijn van CYP3A voor hun eliminatie (temazepam, nitrazepam, lorazepam) is een klinisch belangrijke interactie met clarithromycine niet waarschijnlijk.

Er zijn postmarketingmeldingen geweest van geneesmiddelinteracties en effecten op het centrale zenuwstelsel (bijv. slaperigheid en verwardheid) bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine en triazolam. Het wordt aanbevolen patiënten regelmatig te controleren op toename van farmacologische effecten op het centrale zenuwstelsel.

Lomitapide

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

Andere geneesmiddelinteracties

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

Digoxine

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

Zidovudine

Gelijktijdige orale toediening van clarithromycinetabletten en zidovudine aan volwassen patiënten met een hiv-infectie kan leiden tot een verlaagde steady-state concentratie van zidovudine. Aangezien clarithromycine de absorptie van gelijktijdig oraal ingenomen zidovudine blijkt te verhinderen, moet een interval van 4 uur worden gerespecteerd tussen de inname van deze twee geneesmiddelen. Daardoor kan deze interactie in grote mate vermeden worden. Deze interactie schijnt niet op te treden bij kinderen met een hiv-infectie die clarithromycine in de vorm van suspensie en zidovudine of dideoxyinosine gebruiken. Deze interactie is onwaarschijnlijk wanneer clarithromycine wordt toegediend via een intraveneuze infusie.

Fenytoïne en valproaat

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

Bidirectionele geneesmiddelinteracties

Atazanavir

Zowel clarithromycine als atazanavir zijn substraten en remmers van CYP3A en er zijn aanwijzingen voor een bidirectionele geneesmiddelinteractie. Gelijktijdig gebruik van clarithromycine (500 mg tweemaal daags) met atazanavir (400 mg eenmaal daags) resulteerde in een 2-voudige verhoging van de blootstelling aan clarithromycine en een verlaging van 70% van de blootstelling aan 14-OH-clarithromycine, met een verhoging van 28% van de AUC van atazanavir. Door de grote therapeutische breedte van clarithromycine is dosisvermindering waarschijnlijk niet nodig bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een matige nierfunctie (creatinineklaring 30

tot 60 ml/min) dient de dosis clarithromycine met 50% verlaagd te worden. Bij patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min dient de dosis clarithromycine met 75% verlaagd te worden, gebruikmakend van een passende clarithromycineformulering. Clarithromycinedoseringen van meer dan 1000 mg per dag dienen niet gelijktijdig te worden gebruikt met proteaseremmers.

Calciumkanaalblockers

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

Itraconazol

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

Saquinavir

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens uit dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). De veiligheid van het gebruik van clarithromycine tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Vanwege de variabele resultaten verkregen bij studies met dieren en ervaring met mensen, kunnen mogelijk ongewenste 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 de zwangerschap niet aanbevolen zonder zorgvuldig de voordelen en de risico's tegen elkaar af te wegen.

Borstvoeding

De veiligheid van het gebruik van clarithromycine tijdens de borstvoeding is niet vastgesteld. Clarithromycine wordt uitgescheiden in de moedermelk in kleine hoeveelheden. Er wordt geschat dat een zuigeling die uitsluitend borstvoeding krijgt ongeveer 1,7% van de dosis clarithromycine binnen

zou krijgen, aangepast aan het gewicht van de moeder. Daarom kan er bij de zuigeling die borstvoeding krijgt diarree en een schimmelinfectie van de slijmvliezen optreden, waardoor het mogelijk is dat de borstvoeding moet worden stopgezet. De mogelijkheid van sensibilisatie moet in gedachten worden gehouden. Het voordeel van de behandeling voor de moeder moet tegen het mogelijke risico voor de zuigeling worden afgewogen.

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. Vooraleer patiënten een voertuig besturen of machines bedienen, dienen zij bij het innemen van de medicatie rekening te houden met het mogelijke optreden van duizeligheid, vertigo, verwardheid en desoriëntatie.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaak en zeer vaak gemelde bijwerkingen van een behandeling met clarithromycine bij zowel volwassenen als kinderen zijn abdominale pijn, diarree, misselijkheid, braken en smaakstoornissen. Deze bijwerkingen zijn meestal van milde aard en stemmen overeen met het gekende veiligheidsprofiel van macrolide-antibiotica (zie punt b onder rubriek 4.8).

Klinische onderzoeken gaven geen significant verschil in de incidentie van deze gastro-intestinale bijwerkingen tussen de patiëntenpopulatie met of zonder reeds bestaande mycobacteriële infecties.

b. Samenvatting van de bijwerkingen in een tabel

Onderstaande tabel geeft de bijwerkingen weer die in klinische studies en bij postmarketingbevindingen werden gemeld voor clarithromycine in de vorm van tabletten met onmiddellijk afgifte, granulaat voor orale suspensie, poeder voor oplossing voor injectie, tabletten met verlengde afgifte en tabletten met gereguleerde afgifte.

De bijwerkingen die minstens als mogelijk gerelateerd aan clarithromycine beschouwd worden, worden weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en frequentie op basis van volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) en niet bekend (bijwerkingen uit postmarketingervaring; kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst indien de ernst kon worden vastgesteld.

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Cellulitis ¹ , candidiasis, gastro- enteritis ² , infectie ³ , vaginale infectie	Pseudomembraneuze colitis, erysipelas
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Leukopenie, neutropenie ⁴ , trombocytemie ³ , eosinofilie ⁴	Agranulocytose, trombocytopenie
Immuunsysteem- aandoeningen⁵			Anafylactoïde reactie ¹ , overgevoeligheid	Anafylactische reactie, angio-oedeem
Voedings- en stofwisselings- stoornissen			Anorexia, verminderde eetlust	
Psychische stoornissen		Insomnia	Angst, zenuwachtigheid ³	Psychotische stoornis, verwardheid, depersonalisatie, depressie, desoriëntatie, hallucinatie, abnormale dromen, manie
Zenuwstelsel- aandoeningen		Dysgeusie, hoofdpijn, smaakstoornissen	Bewustzijnsverlies ¹ , dyskinesie ¹ , duizeligheid, slaperigheid ⁶ , tremor	Convulsies, ageusie, parosmie, anosmie, paresthesie
Evenwichts-			Vertigo,	Doofheid

orgaan- en oor-aandoeningen			gehoorverlies, tinnitus	
Hart-aandoeningen			Hartstilstand ¹ , atriale fibrillatie ¹ , electrocardiogram QT verlengd ⁷ , extrasystoles ¹ , palpitaties	Torsades de pointes ⁷ , ventriculaire tachycardie ⁷ , ventriculaire fibrillatie
Bloedvat-aandoeningen		Vasodilatatie ¹		Hemorragie ⁸
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Astma ¹ , epistaxis ² , longembolie ¹	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Diarree ⁹ , braken, dyspepsie, nausea, abdominale pijn	Oesofagitis ¹ , gastro-oesofagale refluxziekte ² , gastritis, proctalgie ² , stomatitis, glossitis, opgezette buik ⁴ , constipatie, droge mond, oprispingen, flatulentie	Acute pancreatitis, verkleuring van de tong, verkleuring van de tanden
Lever- en gal-aandoeningen		Abnormale leverfunctietest	Cholestase ⁴ , hepatitis ⁴ , verhoogde alanine-aminotransferase, verhoogde aspartaat-aminotransferase, verhoogde gammaglutamyl-transferase ⁴	Leverfalen ¹⁰ , hepatocellulaire geelzucht
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash, hyperhidrosis	Bulleuze dermatitis ¹ , pruritus, urticaria, maculo-papuleuze huiduitslag ³	Stevens-johnson syndroom ⁵ , toxische epidermale necrolyse ⁵ , geneesmiddelenexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP), acne
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierspasmen ³ , musculoskeletale stijfheid ¹ , myalgie ²	Rabdomyolyse ^{2,11} , myopathie
Nier- en urineweg-aandoeningen			Verhoogd bloedcreatinine ¹ , verhoogd bloedureum ¹	Nierfalen, interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedienings-	Flebitis op de injectieplaats	Pijn op de injectieplaats ¹ , ontsteking op de	Malaise ⁴ , pyrexie ³ , asthenie, pijn op de borst ⁴ , koude	

plaatsstoornissen	¹	injectieplaats ¹	rillingen ⁴ , moeheid ⁴	
Onderzoeken			Abnormale albumine/globuline ratio ¹ , verhoogde alkalische fosfatase in het bloed ⁴ , verhoogde lactaatdehydrogenase in het bloed ⁴	Verhoogd international normalised ratio ⁸ , verlengde protrombinetijd ⁸ , abnormale kleur van de urine

¹ Bijwerkingen alleen gemeld voor de formulering poeder voor oplossing voor injectie

² Bijwerkingen alleen gemeld voor de formulering tabletten met verlengde afgifte

³ Bijwerkingen alleen gemeld voor de formulering granulaat voor orale suspensie

⁴ Bijwerkingen alleen gemeld voor de formulering tabletten met onmiddellijke afgifte

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

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

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij sommige meldingen van rabdomyolyse 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 (bijv. slaperigheid en verwardheid) bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine en triazolam. Het wordt aanbevolen patiënten regelmatig te controleren op een toename van de farmacologische effecten op het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.5).

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

d. Pediatriche patiënten

Er is klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen in de leeftijd tussen 6 maand en 12 jaar naar het gebruik van clarithromycine als suspensie voor kinderen. Daarom wordt voor kinderen beneden 12 jaar het gebruik van clarithromycine in de vorm van suspensie voor kinderen aanbevolen. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een doseringsregime aan te bevelen voor intraveneuze toediening van clarithromycine bij patiënten jonger dan 18 jaar.

De frequentie, soort en ernst van bijwerkingen bij kinderen zullen naar verwachting dezelfde zijn als bij volwassenen.

e. Andere bijzondere populaties

Immunogecompromitteerde patiënten

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

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

Bij deze immunogecompromitteerde patiënten werden de laboratoriumwaarden geëvalueerd aan de hand van een analyse van de ernstig afwijkende waarden (d.w.z. de uiterste hoge of lage grenswaarde) voor de specifieke test. Op basis van deze criteria vertoonden ongeveer 2% tot 3% van de patiënten die 1000 mg of 2000 mg clarithromycine per dag toegediend kregen ernstig afwijkende verhoogde SGOT- en SGPT-waarden en een abnormaal laag aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes. Een lager percentage patiënten in deze twee doseringsgroepen had ook verhoogde bloedureumstikstofwaarden. Een iets grotere incidentie van afwijkende waarden werd genoteerd bij patiënten die 4000 mg per dag kregen toegediend voor alle parameters behalve de witte bloedcellen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

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

Symptomen van intoxicatie

Rapporten melden dat gastro-intestinale symptomen kunnen worden verwacht na inname van grote hoeveelheden clarithromycine. Symptomen van overdosering kunnen in grote mate overeenstemmen met het profiel van de bijwerkingen. Eén patiënt met een voorgeschiedenis van een bipolaire stoornis nam 8 gram clarithromycine in en vertoonde een gewijzigde geestesgesteldheid, paranoïde gedrag, hypokaliëmie en hypoxemie.

Behandeling van intoxicatie

Bijwerkingen naar aanleiding van een overdosering moeten door snelle eliminatie van niet-geabsorbeerd geneesmiddel en ondersteunende maatregelen worden behandeld. Zeer zelden worden ernstige acute allergische reacties waargenomen, bijv. anafylactische shock. Bij de eerste tekenen van overgevoeligheidsreacties moet de toediening van clarithromycine stopgezet worden en moeten onmiddellijk de nodige maatregelen worden genomen.

Er is geen specifiek antidotum bij overdosering. Net als met andere macroliden wordt niet verwacht dat de serumconcentratie van clarithromycine merkbaar beïnvloed wordt door hemodialyse of peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: macroliden
ATC-code: J01FA09

Werkingsmechanisme

Clarithromycine oefent een antibacteriële werking uit door binding aan de 50S ribosomale subeenheid van gevoelige bacteriën en remt de eiwitsynthese. Het is uiterst werkzaam tegen een groot aantal aerobe en anaerobe Gram-positieve en Gram-negatieve organismen. De minimale remmende concentratie (MRC) van clarithromycine is meestal tweemaal lager dan de MRC van erythromycine.

De 14-hydroxy-metabooliet van clarithromycine heeft ook een antibacteriële werking. De MRC van deze metabooliet is gelijk aan of tweemaal hoger dan de MRC van de moederstof, met uitzondering van *H. influenzae* waar de 14-hydroxymetabooliet dubbel zo actief is dan de moederstof.

Breekpunten

Volgens de NCCLS (de Amerikaanse National Committee on Clinical Laboratory Standards) in januari 2004 zijn de volgende breekpunten voor clarithromycine gedefinieerd:

- NCCLS: *Staphylococcus* spp.: gevoelig ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$, resistent ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$
Haemophilus spp.: gevoelig ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$, resistent ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$
Streptococcus pneumoniae: gevoelig $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$, resistent ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$
Streptococcus spp., met uitzondering van *S. pneumoniae*: gevoelig $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$, resistent ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$
Helicobacter pylori: gevoelig $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$, resistent ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$
- SRGA: andere relevante micro-organismen (d.w.z. *Moraxella*, *Enterococci*, *Bordetella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella* en *Mycobacterium*): gevoelig $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$, resistent $\geq 8,0$ $\mu\text{g/ml}$

Gevoeligheid

De prevalentie van resistentie kan geografisch en in tijd variëren voor bepaalde species, en plaatselijke informatie over resistentie is wenselijk, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Deze informatie geeft enkel de nodige richtlijnen over de waarschijnlijkheid of micro-organismen wel of niet gevoelig zijn voor clarithromycine. Indien van toepassing wordt de informatie over het Europese bereik van de verworven resistentie tegen de afzonderlijke micro-organismen tussen haakjes vermeld.

Species	Frequentie van resistentiebereik in de EU (indien > 10%) (extreme waarden)
<u>Gewoonlijk gevoelige species</u>	
Gram-positieve aeroben	
Groep-C-, groep-F-, groep-G-streptokokken	
Gram-negatieve aeroben	
<i>Legionella</i> spp.	
<i>Moraxella catarrhalis</i> *	

<i>Pasteurella multocida</i>	
Anaeroben	
<i>Bacteroides</i> spp.	
<i>Clostridium</i> spp., met uitzondering van <i>C. Difficile</i>	
<i>Fusobacterium</i> spp.	
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.	
Andere	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Chlamydia pneumoniae</i> *	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *	
<u>Species met verworven resistentie kunnen een probleem vormen</u>	
Gram-positieve aeroben	
<i>Staphylococcus aureus</i> *	(18,1%)
Gevoelig voor meticilline	
Groep-A-, groep-B-streptokokken (bèta-hemolytisch)	(21,4 %)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> +	(37,8%)
Gram-negatieve aeroben	
<i>Haemophilus influenzae</i> *	
<i>Helicobacter pylori</i> *	(14%)
Inherent resistente organismen	
Gram-positieve aeroben	
<i>Enterococcus</i> spp.	
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistent tegen erythromycine of MRSA)	

+ voor opmerkingen met betrekking tot resistentie, zie hieronder.

Overige informatie

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

De mechanismen van verworven resistentie bij macroliden zijn: efflux van de werkzame stof door een actief pompmechanisme, inductie of constitutieve productie van een methylase-enzym dat het ribosomale doel modificeert, hydrolyse van macroliden door esterasen, chromosomale mutaties die een 50S ribosomaal eiwit wijzigen. Kruisresistentie tussen clarithromycine en andere macroliden en clindamycine en lincomycine kunnen daarom optreden. Meticilline-resistente staphylococcus aureus (MRSA) en penicilline-resistente pneumokokken zijn resistent tegen alle momenteel verkrijgbare β -lactam-antibiotica en macroliden, zoals clarithromycine. Uit de meeste beschikbare klinische gegevens van gecontroleerde gerandomiseerde klinische onderzoeken blijkt dat clarithromycine 500 mg tweemaal per dag in combinatie met een ander antibioticum, bijv. amoxicilline of metronidazol, en bijv. omeprazol (gegeven volgens de goedgekeurde dosering) gedurende 7 dagen een eradicatie van *H. pylori* met > 80% bereikt bij patiënten met gastro-duodenale ulcera. Zoals verwacht werden significant lagere eradicatiepercentages waargenomen bij patiënten die aanvankelijk *H. pylori*-isolaten hadden die metronidazol-resistent waren. Daarom moeten de plaatselijke informatie over de prevalentie van resistentie en de plaatselijke therapeutische richtlijnen in acht worden genomen bij de keuze van een geschikte combinatietherapie voor eradicatie van *H. pylori*. Bovendien moet bij patiënten met een persisterende infectie de mogelijke ontwikkeling van secundaire resistentie (bij patiënten met primaire gevoelige stammen) tegen een antibacterieel middel in overweging worden genomen bij een nieuwe behandeling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Clarithromycine wordt snel en goed geabsorbeerd door het maag-darmkanaal – hoofdzakelijk in het jejunum – maar ondergaat na orale toediening een aanzienlijk “first pass” metabolisme. De absolute biologische beschikbaarheid van een 250 mg tablet van clarithromycine bedraagt ongeveer 50%. Voedselopname vertraagt de absorptie lichtjes, maar heeft geen invloed op de mate van biologische beschikbaarheid. Daarom kunnen clarithromycine tabletten worden gegeven zonder rekening te moeten houden met voedsel. Vanwege zijn chemische structuur (6-O-methylerythromycine) is clarithromycine vrij resistent tegen degradatie door maagzuur. Maximale plasmaspiegels van 1 - 2 µg/ml clarithromycine werden waargenomen bij volwassenen na orale toediening van 250 mg tweemaal per dag. Na toediening van 500 mg clarithromycine tweemaal per dag bedroeg de maximale plasmaspiegel 2,8 µg/ml.

Na toediening van 250 mg clarithromycine tweemaal per dag bereikt de microbiologisch actieve 14-hydroxymetaboliet een maximale plasmaspiegel van 0,6 µg/ml. Steady state wordt binnen de 2 dagen na de dosering bereikt.

Distributie

Clarithromycine penetreert goed in verschillende compartimenten. Met een geschat distributievolume van 200 - 400 l geeft clarithromycine een concentratie in sommige weefsels die verschillende malen hoger ligt dan de concentratie van het circulerende geneesmiddel. Verhoogde concentraties werden in zowel amandelen als longweefsel gevonden. Clarithromycine penetreert ook in maagslijm.

Clarithromycine wordt voor ongeveer 80% gebonden aan plasma-eiwitten bij therapeutische spiegels.

Biotransformatie en eliminatie

Clarithromycine wordt snel en in aanzienlijke mate in de lever gemetaboliseerd. Metabolisme houdt hoofdzakelijk N-dealkylering, oxidatie en stereospecifieke hydroxylering bij C 14 in.

De farmacokinetiek van clarithromycine is niet-lineair vanwege de saturatie van het hepatisch metabolisme bij hoge dosissen. De eliminatiehalfwaardetijd verhoogde van 2 - 4 uur na toediening van 250 mg clarithromycine tweemaal per dag tot 5 uur na toediening van 500 mg clarithromycine tweemaal per dag. De halfwaardetijd van de actieve 14-hydroxymetaboliet varieert van 5 tot 6 uur.

Na orale toediening van radioactief clarithromycine werd 70 - 80% van de radioactiviteit in de feces gevonden. Ongeveer 20 - 30% van clarithromycine wordt opgevangen als ongewijzigd actief bestanddeel in de urine. Deze hoeveelheid stijgt wanneer de dosis wordt verhoogd. Door nierinsufficiëntie stijgt de plasmaspiegel van clarithromycine indien de dosis niet wordt gereduceerd.

De totale plasmaklaring is geschat op ongeveer 700 ml/min, met een renale klaring van ongeveer 170 ml/min.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie: een verminderde nierfunctie leidt tot een verhoogde plasmaspiegel van clarithromycine en van de actieve metaboliet.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In 4 weken durende dierproeven bleek de toxiciteit van clarithromycine gerelateerd te zijn aan de dosis en aan de duur van de behandeling. Bij alle species werden de eerste tekenen van toxiciteit in de lever waargenomen, waarbij laesies binnen de 14 dagen bij honden en apen werden waargenomen. De aan deze toxiciteit gerelateerde systemische niveaus van blootstelling zijn niet in detail bekend, maar de toxische doses (300 mg/kg/dag) waren merkbaar hoger dan de voor mensen aanbevolen therapeutische doses. Bij ratten behandeld met een dosis van 150 mg/kg/dag werden cardiovasculaire afwijkingen waargenomen.

Er werden geen mutagene effecten waargenomen bij *in vitro*- en *in vivo*-onderzoeken met clarithromycine. Onderzoeken naar de reproductietoxiciteit toonden aan dat de toediening van clarithromycine bij een dosis die dubbel zo hoog is dan de klinische dosis bij konijnen (i.v.) en 10 maal hoger dan de klinische dosis bij apen (oraal) leidde tot een verhoogde incidentie van spontane abortus. Deze doses waren gerelateerd aan de toxiciteit van de moeder. Bij muizen trad bij een dosis die 70 maal hoger was dan de klinische dosis een variabele incidentie (3 - 30%) op van gespleten verhemelte.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Natriumcroscarmellose

Microkristallijne cellulose

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Povidon (K 30)

Stearinezuur

Magnesiumstearaat

Talk

Filmomhulling (Opadry 20 H 52875):

Hypromellose

Propyleenglycol (E1520)

Hydroxypropylcellulose

Talk

Titaandioxide (E 171)

Chinolinegeel (E 104)

Vanilline

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Al-blisterverpakking

Verpakkingsgroottes : 1, 2, 7, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 28, 30, 32, 42, 50, 56, 60, 90, 100, 250, 500 tabletten.

Verpakkingsgroottes : 1, 7, 10, 12, 14, 20, 21, 28, 30, 32, 42, 50, 60, 90, 100, 250, 500 tabletten.

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. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Clarithromycine EG 250 mg filmomhulde tabletten: BE266847

Clarithromycine EG 500 mg filmomhulde tabletten: BE266865

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 september 2004

Datum van laatste verlenging: 20 januari 2010

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2022

Datum van herziening van de tekst: 05/2021