

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clarithromycine Viatris 250 mg filmomhulde tabletten
Clarithromycine Viatris 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Clarithromycine Viatris 250 mg filmomhulde tabletten: 1 filmomhulde tablet bevat 250 mg clarithromycine.

Clarithromycine Viatris 500 mg filmomhulde tabletten: 1 filmomhulde tablet bevat 500 mg clarithromycine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Clarithromycine Viatris 250 mg filmomhulde tabletten: gele, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met het merk "C250" op één kant en "G" op de andere.

Clarithromycine Viatris 500 mg filmomhulde tabletten: gele, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met het merk "C500" op één kant en "G" op de andere.

4. KLINISCHE EIGENSCHAPPEN

4.1 Therapeutische indicaties

Clarithromycine Viatris is geïndiceerd voor de behandeling van infecties die veroorzaakt worden door gevoelige organismen zoals:

- Acute bacteriële exacerbaties van chronische bronchitis;
- Pneumonie veroorzaakt door atypische bacteriën (zie rubriek 4.4);
- Acute bacteriële sinusitis (correct gediagnosticeerd);
- Faryngitis en tonsillitis door streptokokken: alleen in gevallen waar eerstelijns therapie met bèta-lactams niet mogelijk is of wanneer de gevoeligheid van *Streptococcus pyogenes* voor clarithromycine is aangetoond;
- Licht tot matig ernstige infecties van huid en zachte weefsels (zie rubriek 4.4).

Clarithromycine Viatris is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen van 12 jaar of ouder.

We verwijzen naar rubriek 5.1 betreffende het hoge risico op resistentie voor sommige organismen.

Men dient officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen in overweging te nemen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis voor volwassenen (ook bejaarden) en adolescenten ouder dan 12 jaar is 250 mg tweemaal daags.

Voor doses van 250 mg tweemaal daags moet de tablet van 250 mg worden gebruikt, omdat die van 500 mg niet in tweeën gedeeld kan worden.

In geval van ernstige infectie mag de dosis verhoogd worden tot 500 mg tweemaal daags.

Duur van de behandeling:

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

- De gebruikelijke behandelingsduur is 6 tot 14 dagen.
- De therapie moet ten minste 2 dagen na het verdwijnen van de symptomen worden verdergezet.
- Bij infecties met *Streptococcus pyogenes* (groep A bèta-hemolytische streptokokken), moet de kuur ten minste 10 dagen duren om complicaties te voorkomen zoals acute reuma en glomerulonefritis. De preventieve waarde van de behandeling werd echter niet aangetoond.

Pediatrische patiënten

Clarithromycine Viatris wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Er werd klinisch onderzoek verricht met clarithromycine pediatrische suspensie bij kinderen van 6 maanden tot 12 jaar. Daarom moeten kinderen jonger dan 12 jaar clarithromycine pediatrische suspensie gebruiken (granulaat voor orale suspensie). Er zijn onvoldoende gegevens om een doseringsschema aan te bevelen voor de *i.v.* toedieningsvorm van clarithromycine bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Verminderde leverfunctie

Uit de resultaten van een klinische proef bij patiënten met leverinsufficiëntie blijkt dat de dosis niet hoeft te worden aangepast bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie met een normale nierfunctie.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) moet de dosis gehalveerd worden, dus 250 mg éénmaal per dag, en bij ernstigere infecties tot 250 mg tweemaal daags. De behandeling mag niet langer duren dan 14 dagen.

Wijze van toediening

Clarithromycine mag met of zonder voedsel worden gegeven.

Voor doses die praktisch niet haalbaar zijn met deze sterkte, is het geneesmiddel te verkrijgen in andere sterkten.

4.3 Contra-indicaties

- Clarithromycine Viatris is gecontra-indiceerd bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere macroliden of azaliden, of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Concomiterende toediening met ticagrelor, ivabradine of ranolazine is gecontra-indiceerd.
- Patiënten die moederkoorderivaten innemen. Gelijktijdige toediening van clarithromycine en ergotamine of dihydroërgotamine is gecontra-indiceerd, omdat dit kan leiden tot ergotisme.
- Gelijktijdige toediening van clarithromycine en oraal midazolam is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

- Patiënten die astemizol, cisapride, domperidon, pimozide of terfenadine innemen. Er werden verhoogde plasmaconcentraties van cisapride, pimozide en terfenadine gemeten bij patiënten die gelijktijdig clarithromycine kregen. Dit kan leiden tot een verlenging van het QT-interval en hartaritmie, alsook ventrikeltachycardie, ventrikelfibrillatie en torsades de pointes. Vergelijkbare effecten werden waargenomen met gelijktijdige toediening van astemizol en andere macroliden (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Patiënten met een voorgeschiedenis van QT-verlenging (een aangeboren of gedocumenteerde verworven QT-verlenging) of ventriculaire ritmestoornissen, waaronder torsades de pointes (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Clarithromycine mag niet gelijktijdig gebruikt worden met HMG-CoA-reductaseremmers (statines) die sterk door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (lovastatine of simvastatine), vanwege het verhoogde risico op myopathie met inbegrip van rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4).
- 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 met ernstig leverfalen in combinatie met nierfalen.
- Net als andere sterke CYP3A4-remmers mag clarithromycine niet worden gebruikt bij patiënten die colchicine innemen.
- Gelijktijdige toediening van clarithromycine en lomitapide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Clarithromycine wordt hoofdzakelijk via de lever gemetaboliseerd. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van het antibioticum aan patiënten met een verminderde leverfunctie.

Voorzichtigheid is ook geboden bij toediening van clarithromycine aan patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Een gestoorde leverfunctie, met inbegrip van verhoogde leverenzymen, en hepatocellulaire en/of cholestatische hepatitis, met of zonder geelzucht, werd gemeld met clarithromycine. Deze storing van de leverfunctie kan ernstig zijn en is gewoonlijk omkeerbaar. Gevallen van fataal leverfalen (zie rubriek 4.8) werden gemeld. Sommige van de patiënten hadden wellicht een bestaande leveraandoening of gebruikten misschien andere hepatotoxische geneesmiddelen. De patiënten moeten de raad krijgen om met de behandeling te stoppen en contact op te nemen met hun arts als ze tekenen en symptomen van leveraandoening krijgen zoals anorexie, geelzucht, donkere urine, jeuk of pijnlijke buik.

Colitis pseudomembranacea werd gemeld met bijna alle antibacteriële middelen, ook macroliden, en kan in ernst gaan van licht tot levensbedreigend. Met *Clostridioides difficile* geassocieerde diarree (CDAD) werd gemeld bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, ook clarithromycine, en kan in ernst gaan van lichte diarree tot fatale colitis. De behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale flora van het colon, wat kan leiden tot overwoekering door *C. difficile*. Er moet gedacht worden aan CDAD bij alle patiënten die diarree krijgen na antibioticagebruik. Een zorgvuldige medische anamnese is noodzakelijk omdat van CDAD werd gemeld dat het tot meer dan twee maanden na de toediening van antibacteriële middelen kon optreden. Daarom moet overwogen worden om te stoppen met clarithromycine, ongeacht de indicatie. Microbiologische tests moeten

uitgevoerd worden en de geschikte behandeling ingesteld. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, moeten vermeden worden.

Er zijn na het in de handel brengen meldingen geweest van colchicinetoxiciteit met gelijktijdig gebruik van clarithromycine en colchicine, vooral bij bejaarden, en sommige hiervan waren bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij enkele van deze patiënten werd overlijden gemeld (zie rubriek 4.5). Gelijktijdige toediening van colchicine en clarithromycine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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

Net als met andere antibiotica moet bij een slechte nierwerking de dosering van clarithromycine verhoudingsgewijs verminderd worden, afhankelijk van de ernst van de stoornis (zie rubriek 4.2). Bij bejaarde patiënten moet de mogelijkheid van nierfalen overwogen worden.

Clarithromycine kan gebruikt worden bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor penicilline of wanneer penicilline ongeschikt is om andere redenen.

Er moet gelet worden op mogelijke kruisresistentie en kruisallergieën tussen clarithromycine en andere macroliden, clindamycine en lincomycine.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van clarithromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, vooral met aminoglycosiden. Vestibulair en auditief functioneren moeten gecontroleerd worden tijdens en na de behandeling.

Gebruik van een andere antimicrobiële therapie, zoals clarithromycine, tegen infectie met *H. pylori* kan selectie van geneesmiddelresistente organismen teweegbrengen.

Langdurig gebruik kan, net als met andere antibiotica, leiden tot kolonisatie met grotere aantallen niet-gevoelige bacteriën en schimmels. Als superinfecties optreden, moet de geschikte therapie ingesteld worden.

Cardiovasculaire gebeurtenissen: Bij behandeling met macroliden, met inbegrip van clarithromycine, is melding gemaakt van een verlenging van de cardiale repolarisatie en van het QT-interval, die een risico op de ontwikkeling van cardiale aritmie en torsade de pointes met zich meebrengt (zie rubriek 4.8). Aangezien de volgende situaties kunnen leiden tot een hoger risico op ventriculaire aritmie (met inbegrip van torsade de pointes), moet clarithromycine daarom voorzichtig gebruikt worden bij de volgende patiënten:

- Patiënten met een coronaire arteriële vaataandoening, ernstige hartinsufficiëntie, geleidingsstoornissen of klinisch relevante bradycardie;
- Clarithromycine mag niet worden toegediend aan patiënten met electrolytstoornis zoals hypomagnesiëmie of hypokaliëmie (zie rubriek 4.3);
- Patiënten die tegelijkertijd andere geneesmiddelen innemen die gepaard gaan met een QT-verlenging (zie rubriek 4.5);
- Gelijktijdige toediening van clarithromycine met astemizol, cisapride, domperidon, pimozide en terfenadine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3);
- Clarithromycine mag niet worden gebruikt bij patiënten met congenitale of aangetoonde verworven verlenging van het QT-interval of voorgeschiedenis van ventriculaire aritmie (zie rubriek 4.3).

De epidemiologische studies naar het risico op cardiovasculaire bijwerkingen van macroliden hebben uiteenlopende resultaten opgeleverd. In enkele observationele studies werd in zeldzame gevallen een kortetermijnrisico op aritmie, myocardinfarct en cardiovasculaire

mortaliteit gezien in samenhang met macroliden, waaronder clarithromycine. Bij het voorschrijven van clarithromycine moeten die bevindingen worden afgewogen tegen de voordelen van de behandeling.

Pneumonie: Met het oog op de opkomende resistentie van *Streptococcus pneumoniae* tegen macroliden, is het belangrijk om gevoeligheidstests uit te voeren als clarithromycine wordt voorgeschreven bij niet-nosocomiale pneumonie (CAP, Community-acquired pneumonia). Bij nosocomiale pneumonie mag clarithromycine alleen gebruikt worden in combinatie met andere geschikte antibiotica.

Licht tot matig ernstige infecties van huid en zachte weefsels: Deze infecties worden meestal veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes*. Beide soorten zijn vaak resistent tegen macroliden. Daarom is het belangrijk dat gevoeligheidstests uitgevoerd worden. In gevallen waar bèta-lactams niet gebruikt kunnen worden (bv. allergie voor bèta-lactams) zijn andere antibiotica, zoals clindamycine, het geneesmiddel van eerste keuze. Momenteel wordt alleen verondersteld dat macroliden een rol spelen bij sommige infecties van de huid en zachte weefsels zoals infecties veroorzaakt door *Corynebacterium minutissimum* (erythrasma), acne vulgaris, en bij erysipelas en in situaties waar een behandeling met penicilline niet mogelijk is.

Bij ernstige acute overgevoelighedsreacties, zoals anafylaxie, ernstige cutane bijwerkingen (SCAR) (bijv. acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), stevens-johnson-syndroom, syndroom van Lyell en medicamenteuze rash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)), moet de behandeling met clarithromycine onmiddellijk gestaakt worden en de geschikte behandeling dringend ingezet.

Clarithromycine moet voorzichtig gebruikt worden indien samen toegediend met geneesmiddelen die een inductor van CYP3A4 bevatten vanwege de mogelijkheid van subtherapeutische concentraties van clarithromycine (zie rubriek 4.5).

Clarithromycine is een inhibitor van CYP3A4 en gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die aanzienlijk gemetaboliseerd worden door dit enzym moet beperkt worden tot situaties waar het duidelijk geïndiceerd is (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 wanneer clarithromycine met andere statines wordt voorgeschreven. Rhabdomyolyse werd gemeld bij patiënten die clarithromycine en statines gebruikten. De patiënten moeten gevolgd worden op tekenen en symptomen van myopathie. In situaties waarin gelijktijdig gebruik van clarithromycine en statines niet kan worden vermeden, wordt aanbevolen om de laagst mogelijke dosis van het statine voor te schrijven. Gebruik van een statine dat niet door CYP3A wordt verwerkt (bv. fluvastatine) kan overwogen worden (zie rubriek 4.5).

Orale hypoglykemische middelen/insuline: gelijktijdig gebruik van clarithromycine en orale hypoglykemische middelen (zoals sulfonylureumderivaten) en/of insuline kunnen een aanzienlijke hypoglykemie teweegbrengen. Nauwlettende opvolging van glucose is aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Orale anticoagulantia: Er is een risico op ernstige bloedingen en significante toenames van de International Normalized Ratio (INR) en protrombinetijd wanneer clarithromycine samen wordt toegediend met warfarine (zie rubriek 4.5). De INR en protrombinetijd moeten vaker gecontroleerd worden als patiënten clarithromycine en orale anticoagulantia tegelijk krijgen.

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

Streptococcus pyogenes: Clarithromycine is over het algemeen doeltreffend voor de eradicatie van streptokokken uit de orofarynx. Er zijn echter geen gegevens beschikbaar die vervolgens de werkzaamheid van dit antibioticum aantonen in de preventie van acute reuma.

Bij faryngitis door bèta-hemolytische streptokokkeninfectie moet de behandeling ten minste 10 dagen duren.

De mogelijkheid bestaat dat clarithromycine de plasmaconcentraties en activiteit beïnvloedt van een aantal andere geneesmiddelen en vice-versa. Clarithromycine mag niet samen met bepaalde andere geneesmiddelen worden toegediend (zie rubriek 4.3). Rubriek 4.5 geeft ook meer details over geneesmiddelinteracties en moet aandachtig gevolgd worden.

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 de kans op ernstige geneesmiddelinteracties:

Astemizol, cisapride, domperidon, pimozide en terfenadine

Verhoogde cisaprideconcentraties werden gemeld bij patiënten die gelijktijdig clarithromycine en cisapride kregen. Dit kan leiden tot een verlenging van het QT-interval en hartaritmie, alsook ventrikeltachycardie, ventrikelfibrillatie en torsades de pointe. Vergelijkbare effecten werden waargenomen bij patiënten die clarithromycine en pimozide gelijktijdig innamen (zie rubriek 4.3).

Er werd gemeld dat macroliden het metabolisme van terfenadine veranderen, wat leidt tot verhoogde concentraties van terfenadine en dit werd soms in verband gebracht met aritmie zoals verlenging van het QT-interval, ventrikeltachycardie, ventrikelfibrillatie en torsades de pointe (zie rubriek 4.3). In één onderzoek bij 14 gezonde vrijwilligers leidde de gelijktijdige toediening van clarithromycine en terfenadine tot een twee- tot drievoudige stijging van de serumspiegel van de zure metaboliet van terfenadine en tot verlenging van het QT-interval, echter zonder enig klinisch detecteerbaar effect. Vergelijkbare effecten werden waargenomen met gelijktijdige toediening van astemizol en andere macroliden.

Ergotamine/dihydroërgotamine

Na het in de handel brengen hebben meldingen erop gewezen dat gelijktijdige toediening van clarithromycine met ergotamine of dihydroërgotamine werd geassocieerd met acuut ergotisme gekenmerkt door vasospasme en ischemie van de extremiteiten en andere weefsels, ook het centrale zenuwstelsel. Gelijktijdige toediening van clarithromycine en deze geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Lomitapide

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

Oraal midazolam

Wanneer midazolam samen met clarithromycine tabletten (500 mg tweemaal per dag) werd toegediend, steeg de AUC van midazolam met een factor 7 na orale toediening van

midazolam. Gelijktijdige toediening van oraal midazolam en clarithromycine 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) aangezien deze statines sterk gemetaboliseerd worden door CYP3A4 en gelijktijdig gebruik met clarithromycine hun plasmaconcentratie verhoogt, waardoor een hoger risico op myopathie met inbegrip van rabdomyolyse ontstaat.

Rabdomyolyse werd gemeld bij patiënten die gelijktijdig clarithromycine en deze statines innamen. Als een behandeling met clarithromycine niet kan worden vermeden, moet gedurende deze behandeling de behandeling met lovastatine of simvastatine worden opgeschort.

Voorzichtigheid is geboden als clarithromycine samen met statines wordt voorgeschreven. In situaties waarin gelijktijdig gebruik van clarithromycine met statines niet kan worden vermeden, wordt aanbevolen om de laagst goedgekeurde dosering van het statine voor te schrijven. Gebruik van een statine dat voor zijn metabolisme niet afhankelijk is van CYP3A (bv. fluvastatine) kan worden overwogen. De patiënten moeten worden gevolgd op tekenen en symptomen van myopathie.

Het effect van andere geneesmiddelen op clarithromycine tabletten

Geneesmiddelen die CYP3A induceren (bv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, sintjanskruid) kunnen het metabolisme van clarithromycine ook induceren. Dit kan leiden tot subtherapeutische concentraties van clarithromycine en zo tot verminderde werkzaamheid. Verder kan het noodzakelijk zijn om de plasmaconcentraties van de CYP3A-inductor te volgen, omdat die hoger kunnen zijn door de inhibitie van CYP3A door clarithromycine (zie ook de relevante productinformatie voor de toegediende CYP3A4-remmer). Gelijktijdige toediening van rifabutine en clarithromycine deed de rifabutineconcentratie stijgen en die van clarithromycine dalen. Dit ging gepaard met een hoger risico op uveïtis.

Van de volgende geneesmiddelen is bekend of wordt vermoed dat ze een effect hebben op de circulatieconcentraties van clarithromycine; het kan nodig zijn om de clarithromycinedosis aan te passen of andere behandelingen te overwegen.

Efavirenz, nevirapine, rifampicine, rifabutine en rifapentine

Sterke inductoren van de metabolische systeem cytochroom P450 zoals efavirenz, nevirapine, rifampicine, rifabutine en rifapentine kunnen het metabolisme van clarithromycine versnellen en zo de plasmaconcentratie van clarithromycine verlagen, terwijl die van 14-OH-clarithromycine, een metaboliet die ook microbiologisch actief is, stijgt. Aangezien de microbiologische activiteit van clarithromycine en 14-OH-clarithromycine verschillen voor verschillende bacteriën, zou het nagestreefde therapeutische effect verstoord kunnen zijn bij gelijktijdige toediening van clarithromycine met enzyminductoren. Een afname van 39% in de AUC voor clarithromycine en een toename met 34% van de AUC voor de actieve 14-hydroxymetaboliet werden waargenomen wanneer clarithromycine gelijktijdig werd gebruikt met de CYP3A4-inductor efavirenz.

In deze omstandigheden kan het nodig zijn om de dosis van clarithromycine te verhogen en de veiligheid en werkzaamheid op te volgen. Opvolging van de plasmaconcentraties van de CYP3A4-inductor kan nodig zijn omdat de concentraties kunnen stijgen door de inhibitie van CYP3A4 door clarithromycine (zie ook de relevante geneesmiddelinformatie voor de toegediende CYP3A4-inductor).

Etravirine

Etravirine verlaagde de blootstelling aan clarithromycine. De concentraties van de actieve metaboliet, 14-OH-clarithromycine, stegen evenwel. Aangezien 14-OH-clarithromycine een verminderde activiteit tegen *Mycobacterium avium* complex (MAC) heeft, kan de totale activiteit tegen dit pathogeen veranderd zijn; voor de behandeling van MAC dienen dan ook alternatieven voor clarithromycine te worden overwogen.

Fluconazol

Gelijktijdige toediening van fluconazol 200 mg per dag en clarithromycine 500 mg tweemaal daags aan 21 gezonde vrijwilligers heeft geleid tot stijgingen in de gemiddelde minimumconcentratie van clarithromycine bij evenwicht (C_{min}) en het gebied onder de kromme (AUC) van respectievelijk 33% en 18%. De evenwichtsconcentraties van de actieve metaboliet 14-OH-clarithromycine waren niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening van fluconazol. De clarithromycinedosis hoeft niet te worden aangepast.

Ritonavir

Een farmacokinetisch onderzoek heeft aangetoond dat de gelijktijdige toediening van ritonavir 200 mg om de acht uur en clarithromycine 500 mg om de 12 uur het metabolisme van clarithromycine duidelijk inhibeerde. De C_{max} van clarithromycine steeg met 31%, de C_{min} met 182% en de AUC nam toe met 77% bij gelijktijdige toediening van ritonavir. Een in essentie volledige inhibitie van de vorming van 14-OH-clarithromycine werd opgemerkt. Vanwege het grote therapeutische venster voor clarithromycine, zou een dosisaanpassing niet nodig zijn bij patiënten met een normale nierfunctie. Voor de behandeling van patiënten met nierfalen moeten de volgende dosisaanpassingen overwogen worden: voor patiënten met een CL_{CR} 30 tot 60 ml/min moet de dosis clarithromycine met 50% verlaagd worden. Voor patiënten met een CL_{CR} <30 ml/min moet de dosis clarithromycine met 75% verlaagd worden. Grotere clarithromycinedoses dan 1 g/dag mogen niet samen met ritonavir worden toegediend.

Vergelijkbare dosisaanpassingen moeten overwogen worden bij patiënten met een verminderde nierfunctie wanneer ritonavir gebruikt wordt als farmacokinetische versterker met andere hiv proteaseremmers, waaronder atazanavir en saquinavir (zie rubriek hieronder, bidirectionele geneesmiddeleninteracties).

Het effect van clarithromycine tabletten op andere geneesmiddelen

Interacties in CYP3A

Gelijktijdige toediening van clarithromycine, een bekende CYP3A-remmer, en een geneesmiddel dat voornamelijk gemetaboliseerd wordt door CYP3A kan gepaard gaan met een stijging van de geneesmiddelconcentraties, waardoor therapeutische effecten en de bijwerkingen van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel versterkt of verlengd kunnen worden. 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 bij ergotalkaloïden, orale midazolam, HMG CoA-reductaseremmers die voornamelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bijv. lovastatine en simvastatine), colchicine, ticagrelor, ivabradine en ranolazine (zie rubriek 4.3).

Clarithromycine moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten die worden behandeld met andere geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A, vooral als het CYP3A-substraat een smalle veiligheidsmarge heeft (bv. carbamazepine.) en/of het substraat verregaand wordt gemetaboliseerd door dit enzym.

Dosisaanpassingen kunnen overwogen worden en wanneer mogelijk moeten de serumconcentraties van geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door

CYP3A nauwlettend worden gevolgd bij patiënten die gelijktijdig clarithromycine krijgen. Als alternatief kan behandeling met deze geneesmiddelen onderbroken worden tijdens behandeling met clarithromycine.

Van de volgende geneesmiddelen of geneesmiddelklassen is bekend of wordt vermoed dat ze gemetaboliseerd worden door hetzelfde CYP3A-isozym: alprazolam, astemizol, carbamazepine, cilostazol, cisapride, ciclosporine, disopyramide, domperidon, moederkoornalkaloïden, ibrutinib, lomitapide, lovastatine, methylprednisolon, midazolam, omeprazol, orale anticoagulantia (bv. warfarine, rivaroxaban, apixaban), atypische antipsychotica (zoals quetiapine), pimozide, kinidine, rifabutine, sildenafil, simvastatine, sirolimus, tacrolimus, terfenadine, triazolam en vinblastine, maar deze lijst is niet alomvattend. Geneesmiddelen die met vergelijkbare mechanismen interageren via andere isozymen in het cytochroom P450-systeem omvatten fenytoïne, theofylline en valproaat.

Corticosteroïden

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

Antiarritmica

Er zijn na het in de handel brengen meldingen geweest van torsades de pointes bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine en kinidine of disopyramide. De electrocardiogrammen moeten gevolgd worden op verlenging van het QTc-interval tijdens gelijktijdige toediening van clarithromycine met deze geneesmiddelen. De serumconcentraties van kinidine en disopyramide moeten gevolgd worden tijdens de behandeling met clarithromycine.

In de postmarketingfase zijn meldingen gedaan van hypoglykemie bij gelijktijdige toediening van clarithromycine en disopyramide. Daarom moeten de bloedglucosespiegels worden gevolgd gedurende gelijktijdige toediening van clarithromycine en disopyramide.

Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's)

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

Orale hypoglykemische middelen/insuline

Bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine en bepaalde hypoglykemische middelen zoals nateglinide en repaglinide, kan remming van het CYP3A-enzym door clarithromycine een rol spelen en hypoglykemie veroorzaken. Zorgvuldige controle van de glucosespiegel wordt aanbevolen.

Omeprazol

Clarithromycine (500 mg om de 8 uur) werd toegediend in combinatie met omeprazol (40 mg per dag) aan gezonde volwassen patiënten. De plasmaconcentratie bij evenwicht van omeprazol nam toe (C_{max} , AUC_{0-24} , en $t_{1/2}$ met respectievelijk 30%, 89% en 34%) bij gelijktijdige toediening van clarithromycine. De pH in de maag bedroeg gemiddeld 5,2 over 24 uur als omeprazol alleen werd toegediend en 5,7 als omeprazol samen met clarithromycine werd toegediend.

Sildenafil, tadalafil en vardenafil

Elk van deze fosfodiësteraseremmers wordt, ten minste ten dele, gemetaboliseerd door CYP3A, en CYP3A kan geremd worden door gelijktijdig toegediend clarithromycine. Gelijktijdige toediening van clarithromycine met sildenafil, tadalafil of vardenafil zou kunnen leiden tot een sterkere blootstelling aan fosfodiësteraseremmers. De verlaging van de doseringen van sildenafil, tadalafil en vardenafil moet overwogen worden bij gelijktijdige toediening met clarithromycine.

Theofylline, carbamazepine.

Resultaten van klinisch onderzoek wijzen op een matige maar statistisch significante ($p \leq 0,05$) stijging in de circulerende theofylline of carbamazepineconcentraties wanneer elk van deze geneesmiddelen samen met clarithromycine werd toegediend. Een dosisverlaging kan overwogen worden.

Tolterodine

De primaire metabolische weg voor tolterodine is via de 2D6 isovorm van cytochroom P450 (CYP2D6). Bij een subset van de populatie zonder CYP2D6 verloopt het metabolisme via CYP3A. Bij deze subpopulatie leidt inhibitie van CYP3A tot een aanzienlijk hogere serumconcentratie van tolterodine. Een verlaging van de tolterodinedosering kan noodzakelijk zijn in aanwezigheid van CYP3A-remmers, zoals clarithromycine, bij de populatie met een slecht CYP2D6-metabolisme.

Triazolbenzodiazepines (bv. alprazolam, midazolam, triazolam)

Wanneer midazolam samen werd toegediend met clarithromycine tabletten (500 mg tweemaal daags), nam de AUC van midazolam 2,7 keer toe na *intraveneuze* toediening van midazolam en 7 keer na orale toediening. Gelijktijdige toediening van oraal midazolam en clarithromycine moet vermeden worden. Als midazolam gelijktijdig *intraveneus* wordt toegediend met clarithromycine, moet de patiënt onder nauwlettend toezicht gehouden worden om de dosis aan te kunnen passen. Dezelfde voorzorgen gelden ook voor andere benzodiazepinen die gemetaboliseerd worden door CYP3A, zoals triazolam en alprazolam. Voor benzodiazepinen die niet afhankelijk zijn van CYP3A voor hun eliminatie (temazepam, nitrazepam, lorazepam), is een klinisch belangrijke interactie met clarithromycine onwaarschijnlijk.

Er zijn na het in de handel brengen meldingen geweest van geneesmiddelinteracties en effecten op het centraal zenuwstelsel (CZS) (bv. slaperigheid en verwardheid) bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine en triazolam. Opvolging van de patiënt voor versterkte effecten op het CZS wordt aanbevolen.

Er geen *in-vivo*gegevens bij de mens die interacties beschrijven tussen clarithromycine en de volgende geneesmiddelen: aprepitant, halofantrine en ziprasidone. Aangezien *in-vitro*gegevens echter lijken aan te tonen dat die geneesmiddelen substraten zijn voor CYP3A, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening ervan met clarithromycine.

Gelijktijdige toediening van eletriptan met CYP3A-remmers zoals clarithromycine is gecontra-indiceerd.

Ciclosporine, tacrolimus en sirolimus

Gelijktijdig gebruik van oraal clarithromycine heeft geleid tot een toename met een factor van meer dan 2 van de C_{\min} -concentraties van zowel ciclosporine als tacrolimus. Vergelijkbare effecten worden ook verwacht voor sirolimus. Bij het opstarten van de behandeling met clarithromycine bij patiënten die al één van deze immunosuppressiva krijgen, moeten de plasmaconcentraties van ciclosporine, tacrolimus of sirolimus nauwlettend gevolgd worden en hun doses moeten zo nodig verlaagd worden. Wanneer de behandeling met clarithromycine wordt stopgezet, moeten de doses van ciclosporine, tacrolimus of sirolimus aangepast worden op geleide van de plasmaconcentraties.

Clarithromycine antagoneert het bacteriedodende effect van bètalactamantibiotica.

Warfarine

Clarithromycine kan de effecten van warfarine versterken. De protrombinetijd moet vaak gemeten worden en de warfarinedoses moeten zo nodig worden aangepast.

Rifabutine

Gelijktijdige toediening van rifabutine en clarithromycine leidde tot een respectievelijke stijging en daling in plasmaconcentraties. Er kan een hoger risico zijn op uveïtis als gevolg van rifabutine.

Fluconazol

Clarithromycine kan de plasmaconcentratie van fluconazol verhogen.

Andere geneesmiddeleninteracties

Aminoglycosiden

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van clarithromycine en andere ototoxische geneesmiddelen, vooral aminoglycosiden (zie rubriek 4.4)

Colchicine

Colchicine is een substraat voor zowel CYP3A als de effluxtransporter, het P-glycoproteïne (Pgp). Van clarithromycine en andere macroliden is bekend dat ze CYP3A en Pgp inhiberen. Wanneer clarithromycine en colchicine samen worden toegediend, kan de inhibitie van Pgp en/of CYP3A door clarithromycine leiden tot een sterkere blootstelling aan colchicine. Gelijktijdige toediening van clarithromycine en colchicine is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Digoxine

Digoxine is een substraat voor de effluxtransporter, P-glycoproteïne (Pgp). Clarithromycine is een bekende remmer van Pgp. Wanneer clarithromycine en digoxine samen worden toegediend, kan de inhibitie van Pgp door clarithromycine leiden tot een sterkere blootstelling aan digoxine. Verhoogde digoxineserumconcentraties bij patiënten die gelijktijdig clarithromycine en digoxine kregen, werden ook gemeld na het in de handel brengen. Sommige patiënten hebben klinische tekenen vertoond die consistent waren met digoxinetoxiciteit, ook potentieel fatale aritmie. De serumdigoxineconcentratie moet nauwlettend gevolgd worden wanneer patiënten gelijktijdig digoxine en clarithromycine krijgen.

Hydroxychloroquine en chloroquine

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

Zidovudine

Gelijktijdige orale toediening van clarithromycine tabletten en zidovudine aan met hiv geïnfecteerde volwassen patiënten kan leiden tot een daling in de zidovudineconcentratie bij evenwicht. Omdat clarithromycine lijkt te interfereren met de absorptie van gelijktijdig toegediend oraal zidovudine, deze interactie kan vermeden worden door de doses clarithromycine en zidovudine in trappen op te bouwen en 4 uur te wachten tussen elke medicatie. Deze interactie lijkt niet op te treden bij pediatrische met hiv geïnfecteerde patiënten die de clarithromycinesuspensie samen met zidovudine of dideoxyinosine gebruiken. Deze interactie is onwaarschijnlijk wanneer clarithromycine toegediend wordt door *intraveneuze* infusie.

Fenytoïne en valproaat

Er zijn spontane of gepubliceerde meldingen geweest van interacties tussen CYP3A-remmers, ook clarithromycine, en geneesmiddelen waarvan niet verondersteld wordt dat hun metabolisme verloopt via CYP3A (zoals fenytoïne en valproaat). Controle van de serumconcentraties is aanbevolen voor deze geneesmiddelen als ze gelijktijdig worden toegediend met clarithromycine. Toegenomen serumconcentraties werden gemeld.

Bidirectionele geneesmiddelinteracties

Atazanavir

Zowel clarithromycine als atazanavir zijn substraten en remmers van CYP3A, en er zijn aanwijzingen van een wederzijdse geneesmiddelinteractie. Gelijktijdige toediening van clarithromycine (500 mg tweemaal daags) met atazanavir (400 mg eenmaal daags) leidde tot een verdubbeling van de blootstelling aan clarithromycine en een afname met 70% in de blootstelling aan 14-OH-clarithromycine, met een toename van 28% in de AUC van atazanavir. Vanwege het grote therapeutische venster voor clarithromycine, zou een dosisaanpassing niet nodig zijn bij patiënten met een normale nierfunctie. Voor patiënten met een matige nierfunctie (creatinineklaring 30 tot 60 ml/min), moet de clarithromycinedosis met 50% verlaagd worden. Voor patiënten met een creatinineklaring <30 ml/min moet de dosis clarithromycine met 75% verlaagd worden met behulp van een geschikte toedieningsvorm van clarithromycine. Clarithromycinedoses hoger dan 1000 mg per dag mogen niet samen met proteaseremmers toegediend worden.

Calciumantagonisten

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van clarithromycine en calciumantagonisten die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (bv. verapamil, amlodipine, diltiazem), gezien het risico op hypotensie. De plasmaconcentratie van zowel clarithromycine als van de calciumantagonisten kan stijgen ten gevolge van deze interactie. Hypotensie, bradyaritmieën en lactoacidose zijn waargenomen bij patiënten die gelijktijdig clarithromycine en verapamil innamen.

Itraconazol

Zowel clarithromycine als itraconazol zijn substraten en remmers van CYP3A, wat leidt tot een wederzijdse geneesmiddelinteractie. Clarithromycine kan de plasmaconcentratie van itraconazol verhogen, terwijl itraconazol de plasmaconcentratie van clarithromycine kan verhogen. Patiënten die gelijktijdig itraconazol en clarithromycine gebruiken, moeten onder nauwlettend toezicht gehouden worden voor tekenen of symptomen van versterkt of verlengd farmacologisch effect.

Saquinavir

Zowel clarithromycine als saquinavir zijn substraten en remmers van CYP3A, en er zijn aanwijzingen van een wederzijdse geneesmiddelinteractie. Gelijktijdige toediening van clarithromycine (500 mg tweemaal daags) en saquinavir (zachte gelatinecapsules, 1200 mg driemaal daags) aan 12 gezonde vrijwilligers deed de AUC bij evenwicht en C_{max} van saquinavir toenemen, met respectievelijk 177% en 187% t.o.v. saquinavir alleen. De AUC en C_{max} van clarithromycine waren ongeveer 40% hoger dan die met alleen clarithromycine. Er is geen dosisaanpassing vereist wanneer de twee geneesmiddelen samen worden toegediend voor een korte periode bij de bestudeerde doses/toedieningsvormen. Waarnemingen uit geneesmiddelinteractie-onderzoek met de zachte gelatinecapsule is niet noodzakelijk representatief voor de effecten waargenomen bij saquinavir als harde gelatinecapsule. Waarnemingen uit geneesmiddelinteractie-onderzoek met saquinavir alleen is niet noodzakelijk representatief voor de effecten waargenomen bij saquinavir/ritonavir. Als saquinavir samen met ritonavir wordt toegediend, moet er rekening gehouden worden met de mogelijke effecten van ritonavir op clarithromycine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Studies op dieren hebben aangetoond dat er een toxiciteit is voor de voortplanting (zie rubriek 5.3). De veiligheid van het gebruik van clarithromycine tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Afgaande op variabele resultaten verkregen via onderzoeken met dieren en ervaring met mensen kan de mogelijkheid van negatieve effecten op de embryofetale ontwikkeling niet worden uitgesloten. Sommige observationele onderzoeken die de blootstelling aan clarithromycine tijdens het eerste en tweede trimester evalueren, hebben een verhoogd risico op een miskraam gerapporteerd in vergelijking met geen antibioticagebruik of ander antibioticagebruik tijdens dezelfde periode. De beschikbare epidemiologische onderzoeken over het risico op grote aangeboren afwijkingen bij gebruik van macroliden, waaronder clarithromycine, tijdens de zwangerschap leveren tegenstrijdige resultaten op.

Daarom wordt het gebruik tijdens een zwangerschap niet geadviseerd zonder de voordelen zorgvuldig af te wegen tegen de risico's.

Borstvoeding

De veiligheid van clarithromycine voor zuigelingen bij gebruik tijdens de periode van 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. De borstvoeding moet worden onderbroken tijdens behandeling met clarithromycine.

Vruchtbaarheid

In fertiliteitsstudies bij ratten werd geen bewijs gevonden van schadelijke effecten (zie rubriek 5.3).

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van clarithromycine op het vermogen om een auto te besturen of machines te gebruiken. Bij de uitvoering van deze activiteiten moet er rekening gehouden worden met de mogelijkheid dat duizeligheid, vertigo, verwardheid en desoriëntatie kunnen optreden voordat patiënten een auto besturen of machines gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen van clarithromycine bij zowel volwassenen als pediatrische populaties zijn buikpijn, diarree, misselijkheid, braken, dyspepsie, hoofdpijn en smaakverandering. Deze bijwerkingen zijn gewoonlijk licht in intensiteit en consistent met het bekende veiligheidsprofiel van macroliden (zie rubriek b van rubriek 4.8).

Er was geen significant verschil in de incidentie van deze gastro-intestinale bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek tussen de patiëntenpopulatie met of zonder bestaande mycobacteriële infecties.

b. Samenvattende tabel van de bijwerkingen

De volgende tabel toont de bijwerkingen gemeld in klinisch onderzoek en uit ervaring 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 beschouwd werden als ten minste een mogelijk gevolg van clarithromycine zijn weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zeer zelden ($< 1/10000$) en niet bekend (bijwerkingen uit de postmarketingervaring; kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen opgegeven in dalende volgorde van ernst wanneer de ernst geëvalueerd kon worden.

Samenvatting van de productkenmerken

Systeem/orgaan- klassen		Vaak ≥ 1/100 tot <1/10	Soms ≥1/1000 tot <1/100	Zeer zelden < 1/10000	Niet bekend (kan niet geschat worden uit de beschikbare gegevens)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Candidiasis, vaginale infectie		Erysipelas, pseudomembraneuze colitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Leukopenie, neutropenie ¹ , eosinofilie ¹		Agranulocytose, trombocytopenie
Immuunsysteem aandoeningen ⁵			Overgevoeligheid		Anafylactische reactie, angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Anorexie, verminderde eetlust		
Psychische stoornissen		Slapeloosheid	Angst	Nachtmerries	Psychotische stoornis, toestand van verwarring, depersonalisatie, depressie, desoriëntatie, hallucinatie, abnormale dromen, manie
Zenuwstelselaandoeningen		Dysgeusie, hoofdpijn	Duizeligheid, slaperigheid ³ , tremor	Paresthesie	Convulsies, ageusie, parosmie, anosmie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo, gehoorstoornissen, oorsuizen		Doofheid
Hartaandoeningen			Verlengd QT-interval op het ecg ⁴ , hartkloppingen		Torsade de pointes ⁴ , ventrikeltachycardie ⁴ , ventrikelfibrillatie
Bloedvataandoeningen		Vasodilatatie ¹			Hemorragie
Maag-darmstelselaandoeningen		Diarree ⁵ , braken, dyspepsie, misselijkheid, buikpijn, stomatitis, glossitis,	Opgezette buik ¹ , constipatie, droge mond, oprispingen, winderigheid, gastritis		Acute pancreatitis, Tongverkleuring, Tandverkleuring

Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctietests	Cholestasis ¹ , hepatitis ¹ , stijging in alanine-aminotransferase, stijging in aspartaataminotransferase, gamma-glutamyltransferase toegenomen ¹		Leverfalen ⁶ , hepatocellulaire geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag, hyperhidrose	Jeuk, netelroos		Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR) (bijv. acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), Stevens-johnson-syndroom ² , syndroom van Lyell ² , geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)), acne
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen					Rhabdomyolyse ⁷ , myopathie
Nier- en urinewegaandoeningen					Nierfalen, interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Malaise ¹ , asthenie, pijn in de borstkas ¹ , rillingen ¹ , vermoeidheid ¹		
Onderzoeken		Verhoogde BUN (stikstofgehalte in het bloed)	Stijging in serumcreatinine, stijging in alkalische fosfatase in het bloed ¹ , Stijging in bloedlactaatdehydrogenase ¹		toegenomen internationaal Normalised Ratio, abnormale kleur van de urine, verlengde protrombinetijd

¹ Bijwerkingen alleen gemeld voor de tabletten met onmiddellijke afgifte

^{2,4,5,6,7} Zie rubriek a)

³ Zie rubriek c)

c. Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

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

Er zijn na het in de handel brengen meldingen geweest van geneesmiddelinteracties en effecten op het centraal zenuwstelsel (CZS) (bv. slaperigheid en verwardheid) bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine en triazolam. Opvolging van de patiënt voor versterkte farmacologische effecten op het CZS wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Speciale populatie: Bijwerkingen bij immuungecompromiteerde patiënten (zie rubriek e)

d. Pediatriche populaties

Er werd klinisch onderzoek verricht met clarithromycine pediatriche suspensie bij kinderen van 6 maanden tot 12 jaar. Daarom moeten kinderen jonger dan 12 jaar clarithromycine pediatriche suspensie gebruiken. Er zijn onvoldoende gegevens om een doseringsschema aan te bevelen voor de IV toedieningsvorm van clarithromycine bij patiënten jonger dan 18 jaar.

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

e. Andere speciale populaties

Immuungecompromiteerde patiënten

Bij aids en anders immuungecompromiteerde patiënten behandeld met hogere doses clarithromycine over langere periodes tegen mycobacteriële infecties, was het vaak moeilijk om de bijwerkingen die mogelijk het gevolg waren van clarithromycine te onderscheiden van de onderliggende tekenen van humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of intercurrente aandoeningen.

Bij volwassen patiënten waren de vaakst gemelde bijwerkingen door patiënten behandeld met totale dagelijkse doses van 1000 mg en 2000 mg clarithromycine: misselijkheid, braken, smaakverandering, buikpijn, diarree, uitslag, winderigheid, hoofdpijn, constipatie, gehoorstoornissen, stijgingen in ASAT en ALAT. Andere voorvallen met een lage frequentie omvatten dyspneu, slaperigheid en droge mond. De incidenties waren vergelijkbaar voor patiënten behandeld met 1000 mg en 2000 mg, maar waren over het algemeen ongeveer 3 tot 4 keer zo frequent bij patiënten die totale dagelijkse doses kregen van 4000 mg van clarithromycine.

Bij deze immuungecompromiteerde patiënten werden de laboratoriumwaarden geëvalueerd door deze waarden te analyseren buiten het ernstige abnormale niveau (dus de extreme hoge of lage grens) voor de specifieke test. Op basis van deze criteria had ongeveer 2% tot 3% van de patiënten die 1000 mg of 2000 mg clarithromycine per dag kregen ernstig abnormaal hoge concentraties van ASAT en ALAT, en abnormaal lage aantallen witte bloedcellen en bloedplaatjes. Een lager percentage patiënten in deze twee doseringsgroepen had ook een hogere concentratie voor bloedureumstikstof. Licht hogere incidenties van abnormale waarden werden opgemerkt voor patiënten die 4000 mg per dag kregen, voor alle parameters behalve witte bloedcellen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen:

Bij opname van grote hoeveelheden van clarithromycine kan verwacht worden dat de bijwerkingen ontstaan die opgesomd worden in rubriek 4.8, en vooral gastro-intestinale symptomen. Eén patiënt met een voorgeschiedenis van bipolaire stoornissen had 8 gram clarithromycine ingenomen en vertoonde een gewijzigde geestestoestand, paranoïde gedrag, hypokaliëmie en hypoxemie.

Beleid:

Bijwerkingen van overdosering moeten behandeld worden door snelle eliminatie van niet geabsorbeerd geneesmiddel. Net als met andere macroliden wordt niet verwacht dat de serumconcentratie van clarithromycine merkbaar beïnvloed wordt door hemodialyse of peritoneale dialyse.

Er is geen specifiek antidotum. Maagspoeling en ondersteunende maatregelen moeten ingesteld worden.

Toediening van actieve kool kan doeltreffend zijn. Ernstig acute allergische reacties kunnen in zeer zeldzame gevallen waargenomen worden, bv. anafylactische shock. Bij de eerste tekenen van overgevoelighedsreacties moet de therapie met clarithromycine stopgezet worden en de vereiste maatregelen moeten onmiddellijk ingesteld worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Macroliden.

ATC-code: J01FA09

Werkingsmechanisme

Clarithromycine is een semi-synthetisch derivaat van erythromycine. Het oefent zijn antibacteriële werking uit door te binden aan de 50S subeenheid van het ribosoom van gevoelige bacteriën en de eiwitsynthese te onderdrukken.

De 14-hydroxymetaboliet van clarithromycine is ook antimicrobieel actief. De MICs van deze metaboliet zijn gelijk aan of twee keer hoger dan de MICs van de moederverbinding, behalve bij *Haemophilus influenzae* waar de 14-hydroxymetaboliet twee keer actiever is dan de moederverbinding.

Resistentie

Resistentiemechanismen tegen macroliden omvatten verandering van de doelwitlocatie van het antibioticum of zijn gebaseerd op omzetting en/of actieve efflux van het antibioticum. De ontwikkeling van resistentie kan door inductie of constitutief bewerkstelligd worden via chromosomen of plasmiden. Macrolideresistente bacteriën genereren enzymen die zorgen voor methylatie van residueel adenine op ribosomaal RNA en bijgevolg inhibitie van het antibioticum dat aan het ribosoom bindt.

Macrolideresistente organismen vertonen over het algemeen kruisresistentie met lincosamiden en streptogramine B op basis van methylatie van de ribosomale bindingsite.

Clarithromycine behoort ook tot de sterke inductoren van dit enzym. Bovendien hebben macroliden een bacteriostatische werking door inhibitie van het peptidyltransferase van ribosomen.

Er is volledige kruisresistentie tussen clarithromycine, erythromycine en azithromycine. Methicillineresistente stafylokokken en penicillineresistente *Streptococcus pneumoniae* zijn resistent voor macroliden zoals clarithromycine.

Breekpunten

De volgende MIC-breekpunten, die gevoelige organismen (S) onderscheiden van resistente (R) worden voorgesteld.

Aanbevelingen van het Europees Comité over antimicrobiële gevoeligheidstests (EUCAST):

pathogenen	gevoelig	resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (groepen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 32 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

De prevalentie van verworven resistentie kan in plaats en tijd variëren voor bepaalde species en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig moet het advies van een expert worden gevraagd als de lokale prevalentie van resistentie zo is dat het nut van het product voor ten minste sommige types van infecties twijfelachtig is

Algemeen gevoelige soorten
Aërobe grampositieve micro-organismen
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
Aërobe gramnegatieve micro-organismen
<i>Haemophilus influenzae</i> ⁵
<i>Helicobacter pylori</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
Andere micro-organismen
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Mycobacterium avium</i> ^o
<i>Mycobacterium chelonae</i> ^o
<i>Mycobacterium intracellulare</i> ^o
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn
Aërobe grampositieve micro-organismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillinegevoelig)
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillineresistent) ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Inherent resistente organismen
Aërobe gramnegatieve micro-organismen
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

° Er waren geen recente gegevens beschikbaar bij de publicatie van de tabellen. De primaire literatuur, wetenschappelijke standaardliteratuur en therapeutische aanbevelingen veronderstellen gevoeligheid.

§ De inherente gevoeligheid van de meeste isolaten wijst op intermediaire resistentie.

+ Ten minste één regio vertoont hogere resistentiewaarden dan 50%.

¹ De resistentiepercentages bedragen in sommige studies $\geq 10\%$.

² Het resistentiepercentage is $\geq 10\%$ bij eerder behandelde patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Clarithromycine wordt na orale inname snel en goed geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. De absolute biobeschikbaarheid van clarithromycine is ongeveer 50 % na orale toediening. Voedsel vertraagt de absorptie ietwat, maar heeft geen invloed op de mate van biobeschikbaarheid en daarom mag clarithromycine toegediend worden zonder te letten op voedsel.

Met een dosis van 250 mg tweemaal daags zijn de piekplasmaconcentraties van clarithromycine 1-2 $\mu\text{g/ml}$, 0,6 $\mu\text{g/ml}$ voor 14-hydroxycarithromycine. Met een dosis van 500 mg tweemaal daags is dit respectievelijk 2,7 tot 2,9 $\mu\text{g/ml}$ en 0,88 tot 0,83 $\mu\text{g/ml}$. Evenwichtstoestandconcentraties worden bereikt binnen 2 tot 3 dagen na toediening.

Distributie

Clarithromycine bewerkstelligt weefselconcentraties die een aantal keer hoger liggen dan de circulerende concentraties van het actieve product. Er werden hogere concentraties van clarithromycine aangetroffen in het weefsel van de amandelen en de longen. Clarithromycine dringt door in het vocht van het middenoor tot concentraties die hoger liggen dan in het serum.

Clarithromycine dringt ook door de maagmucosa. Het bindt voor 80% aan plasmaproteïnen bij therapeutische concentraties.

Biotransformatie

Clarithromycine wordt snel en verregaand gemetaboliseerd in de lever (cytochroom P450).

Er zijn drie metabolieten van clarithromycine detecteerbaar: N-desmethylclarithromycine, descladinosylclarithromycine en 14-hydroxycarithromycine.

Bij mensen is 14-hydroxycarithromycine, de belangrijkste metaboliet van clarithromycine, microbiologisch actief. De activiteit is evenwel minder uitgesproken dan bij het moedermolecuul, behalve voor *Haemophilus influenzae*; hiervoor is de *in-vitro*activiteit van de metaboliet tweemaal zo hoog.

Bovendien blijkt uit *in-vitro*onderzoek dat clarithromycine en zijn metaboliet een additief of synergetisch effect hebben met betrekking tot *Haemophilus influenzae*, dat afhankelijk is van de stam.

Na orale doses van 250 en 1200 mg werden piekplasmaconcentraties van resp. 0,5 mcg / ml en 1,2 mcg / ml van deze metaboliet waargenomen.

In evenwichtstoestand stijgt de concentratie van 14 –OH-clarithromycine niet evenredig met de dosis van clarithromycine en bij hogere doses werd een tendens gezien naar een langere halfwaardetijd van beide substanties.

De farmacokinetiek van clarithromycine is niet lineair.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd stijgt van 2-4 uur na toediening van 250 mg clarithromycine tweemaal daags tot 5 uur na toediening van 500 mg tweemaal daags. De halfwaardetijd van de actieve metabooliet ligt tussen 5 en 6 uur.

Na orale toediening van radioactief clarithromycine werd 70-80% van de radioactiviteit teruggevonden in de feces. Ongeveer 20-30% van het clarithromycine wordt als onveranderd werkzame stof teruggevonden in de urine. Door nierinsufficiëntie stijgt de clarithromycineplasmaconcentratie als de dosis niet wordt verlaagd.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeken over 4 weken bij dieren was de toxiciteit van clarithromycine afhankelijk van de dosis en de duur van de behandeling. In alle soorten werden de eerste tekenen van toxiciteit waargenomen in de lever, waarin letsels werden waargenomen binnen 14 dagen bij honden en apen. De systemische concentraties na blootstelling die verband hielden met deze toxiciteit zijn niet precies bekend, maar de toxische doses waren duidelijk hoger dan de therapeutische doses aanbevolen voor mensen.

Er werden geen mutagene effecten waargenomen in *in vitro*- en *in vivo*-onderzoek met clarithromycine.

Onderzoek naar de reproductietoxiciteit toonde aan dat toediening van clarithromycine bij doses 2x de klinische dosis bij konijnen (*intraveneus*) en 10x de klinische dosis bij apen (oraal) leidde tot een toegenomen incidentie van spontane abortus. Deze doses waren het gevolg van moederlijke toxiciteit. Cardiovasculaire misvormingen werden waargenomen bij ratten behandeld met doses van 150 mg/kg/d. Er werd geen embryotoxiciteit of teratogeniciteit waargenomen in onderzoek bij ratten. Bij muizen trad een gespleten gehemelte op bij doses 70x hoger dan de klinische dosis met variërende incidentie (3-30%).

Doses tot 1,3 keer het aanbevolen maximum voor mensen op basis van de lichaamsoppervlakte (serumconcentraties ongeveer 2 keer de concentraties bij mensen) bij mannetjes- en wijfjesratten leverden geen bijwerkingen op voor de oestruscyclus, de vruchtbaarheid, het werpen of voor de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Voorverstijfseld maiszetmeel
Natriumcroscarmellose
Povidon (K29-32)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Stearinezuur
Magnesiumstearaat

Buitenlaag van de tablet:

Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)

Samenvatting van de productkenmerken

Titaandioxide (E171)
Propyleenglycol
Vanilline
Chinoline geel (E104)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

PVdC omhulde PVC/Aluminium blisterverpakking: 3 jaar
HDPP tablettencontainer: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen met 4, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 50 of 100 tabletten in met PVdC omhulde PVC/Aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingen met 4, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 50 of 100 tabletten in HDPP tablettencontainers met PE-doppen (met optioneel holtevuller).

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Clarithromycine Viatrix 250 mg filmomhulde tabletten: BE261807 (Blisterverpakking)
Clarithromycine Viatrix 250 mg filmomhulde tabletten: BE261816 (PP tablettencontainer)
Clarithromycine Viatrix 500 mg filmomhulde tabletten: BE261825 (Blisterverpakking)
Clarithromycine Viatrix 500 mg filmomhulde tabletten: BE261834 (PP tablettencontainer)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 april 2004
Datum van laatste hernieuwing: 16 juli 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Samenvatting van de productkenmerken

06/2024

Datum van goedkeuring: 09/2024