

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Heliclar 500 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actief bestanddeel is clarithromycine.

Elke filmomhulde tablet Heliclar 500 mg bevat 500 mg clarithromycine.

Hulpstoffen met bekend effect :

Heliclar 500 mg bevat 6,1 mg natrium per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Heliclar 500 mg is, in associatie met een geneesmiddel dat de zuursecretie verlaagt, aangewezen voor duodenale ulcera die met de aanwezigheid van *Helicobacter pylori* samenhangen, en dat met het oog op de uitroeiing van deze kiem om aldus het aantal recidieven te verminderen (zie rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen).

Zoals voor alle andere antibiotica, is het aanbevolen om de richtlijnen inzake prevalentie van lokale resistentie en de daaraan gerelateerde medische voorschrijfpraktijken voor antibiotica te raadplegen alvorens een voorschrift te maken.

Heliclar 500 mg wordt gebruikt bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar bedraagt 500 mg 2 maal per dag, bij de maaltijden (zie rubriek 5.1) in combinatie met andere geschikte antimicrobiële behandelingen en een protonpompinhibitor gedurende 7-14 dagen in overleg met nationale of internationale aanbevelingen voor de uitroeiing van *H. pylori*.

Patiënten met leverinsufficiëntie

De resultaten van een klinische studie bij patiënten met leverinsufficiëntie geven aan dat de dosering niet aangepast moet worden bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie maar met een normale nierfunctie.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie, gekenmerkt door een creatinineklaring lager dan 30 ml/min, moet de dosis clarithromycine gehalveerd worden, namelijk 250 mg eenmaal daags of 250 mg tweemaal daags bij ernstigere infecties. Bij deze patiënten mag de behandeling niet langer dan 14 dagen duren. Omdat de tabletten niet deelbaar zijn, kan de dosis van 500 mg niet gehalveerd

SKP

Heliclar 500 mg

worden; daarom mag Heliclar 500 mg niet gebruikt worden bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Pediatrische Patiënten

Er werden klinische studies met clarithromycine pediatrische suspensie uitgevoerd bij kinderen van 6 maand tot 12 jaar. Het gebruik van Heliclar 500 mg is niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 12 jaar. Kinderen jonger dan 12 jaar moeten dus de clarithromycine pediatrische suspensie (granulaat voor orale suspensie) gebruiken.

4.3 Contra-indicaties

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

Gelijktijdige toediening van clarithromycine en één van de volgende geneesmiddelen is tegenaangewezen : astemizol, cisapride, domperidon, pimozide en terfenadine, omdat deze combinaties een verlenging van het QT-interval en cardiale aritmie kunnen veroorzaken, met name ventrikeltachycardie, ventrikelfibrillatie en torsade de pointes (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige toediening van ticagrelor, ivabradine of ranolazine is tegenaangewezen.

Gelijktijdige toediening van clarithromycine en ergotamine of dihydro-ergotamine is tegenaangewezen omdat een intoxicatie met ergotalkaloïden kan ontstaan (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige orale inname van clarithromycine en midazolam is tegenaangewezen (zie rubriek 4.5).

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

Omdat de dosis van 500 mg per dag niet verminderd kan worden is Heliclar 500 mg tegenaangewezen bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min (zie rubriek 4.2).

Clarithromycine dient niet te worden gegeven aan patiënten met elektrolystoornis (hypokaliëmie of hypomagnesiëmie vanwege het risico op verlenging van het QT-interval).

Clarithromycine mag niet toegediend worden aan patiënten met een voorgeschiedenis van verlenging van het QT-interval (congenitale of gedocumenteerde verworven verlenging van het QT-interval) of van ventrikelaritmie, met name torsade de pointes (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Clarithromycine mag niet gebruikt worden samen met HMG-CoA-reductaseremmers (statines) die hoofdzakelijk door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (lovastatine of simvastatine) omwille van verhoogd risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse (zie rubriek 4.5).

Clarithromycine mag niet gebruikt worden bij patiënten die tegelijk lijden aan ernstige leverinsufficiëntie en nierinsufficiëntie.

Zoals andere krachtige CYP3A4-remmers, mag clarithromycine niet gebruikt worden bij patiënten die behandeld worden met colchicine.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De arts mag clarithromycine niet voorschrijven aan zwangere vrouwen zonder zorgvuldig de voordelen en risico's af te wegen, in het bijzonder tijdens de eerste drie zwangerschapsmaanden (zie rubriek 4.6).

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

Clarithromycine wordt hoofdzakelijk via de lever gemetaboliseerd. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van dit antibioticum aan patiënten met een verminderde leverfunctie. Dit geldt ook wanneer clarithromycine wordt toegediend aan patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (zie ook rubriek 4.3).

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

Er werden gevallen van fatale leverinsufficiëntie gemeld (zie rubriek 4.8). Het is mogelijk dat bepaalde patiënten een bestaande leveraandoening vertoonden of andere hepatotoxische medicatie genomen hadden. Patiënten moeten geïnformeerd worden dat ze de behandeling moeten staken en hun arts moeten raadplegen wanneer tekenen en symptomen van leverziekte ontstaan, zoals: anorexia, icterus, donkere urine, pruritus of aanrakingsgevoelig abdomen.

Er werden gevallen van colitis pseudomembranosa gemeld met bijna alle antibacteriële middelen, waaronder clarithromycine; de ernst kan variëren van een lichte tot een levensbedreigende vorm.

Er werden gevallen van diarree in verband met *Clostridioides difficile* (DACD) gemeld bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, waaronder clarithromycine; de ernstgraad varieerde van lichte diarree tot fatale colitis. Behandeling met antibacteriële middelen wijzigt de normale colonflora, waardoor *C. difficile* kan beginnen woekeren. Er moet aan DACD gedacht worden bij alle patiënten die diarree vertonen tijdens of na het gebruik van antibiotica. Een grondige medische anamnese is onontbeerlijk omdat gevallen van DACD gemeld werden tot meer dan twee maanden na toediening van antibacteriële middelen.

Bijgevolg moet stopzetting van de behandeling met clarithromycine overwogen worden, ongeacht de indicatie. Er moet een microbiologisch onderzoek uitgevoerd worden en er moet een gepaste behandeling ingesteld worden. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, worden best vermeden.

Na het in de handel brengen, werden gevallen van intoxicatie door colchicine gemeld bij gecombineerd gebruik van clarithromycine en colchicine, in het bijzonder bij bejaarde patiënten en/of bij patiënten met nierinsufficiëntie; soms hebben deze gevallen aanleiding gegeven tot overlijden (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Gelijktijdige toediening van clarithromycine en colchicine is tegenaangewezen (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van clarithromycine met benzodiazepines van de groep der triazolen, zoals triazolam en midazolam intraveneus of oraal (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van clarithromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, in het bijzonder aminosiden. Het verdient aanbeveling om de vestibulaire en gehoorfunctie tijdens de behandeling op te volgen.

Cardiovasculaire voorvallen

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

Wegens het hogere risico op verlenging van het QT-interval en ventrikularitmie (met inbegrip van torsade de pointes) is het gebruik van clarithromycine gecontra-indiceerd bij patiënten die astemizol, cisapride, domperidon, pimozide of terfenadine innemen, bij patiënten met elektrolytstoornis zoals hypomagnesiëmie of hypokaliëmie, en bij patiënten met een voorgeschiedenis van verlenging van het QT-interval of ventrikularitmie (zie rubriek 4.3).

Bovendien is voorzichtigheid geboden als clarithromycine wordt gebruikt bij :

- patiënten met coronair lijden, ernstig hartfalen, hartgeleidingsstoornissen of klinisch relevante bradycardie;
- patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen innemen die QT-verlenging kunnen veroorzaken en waarvoor geen contra-indicatie bestaat.

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: Omwille van de opkomende resistentie voor macroliden van *Streptococcus pneumoniae*, is het belangrijk dat gevoeligheidstesten uitgevoerd worden wanneer clarithromycine wordt voorgeschreven voor de behandeling van een pneumonie buiten het ziekenhuis. In geval van nosocomiale pneumonie moet clarithromycine gebruikt worden in combinatie met gepaste aanvullende antibiotica.

Infecties van de huid en weke weefsels met lichte tot matige ernstgraad:

Deze infecties worden meestal veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes*, die allebei resistent kunnen zijn voor macroliden. Het is dus belangrijk dat gevoeligheidstesten uitgevoerd worden. Wanneer geen bètalactamantibiotica mogen gebruikt worden (bv. in geval van allergie) dan kunnen andere antibiotica, zoals clindamycine, de eerste keuze vormen. Tot op heden wordt er van uit gegaan dat macroliden enkel een rol kunnen spelen bij bepaalde infecties van de huid en weke weefsels, bijvoorbeeld deze veroorzaakt door *Corynebacterium minutissimum*, bij acne vulgaris en erysipelas, alsook in bepaalde omstandigheden waar behandeling met penicilline tegenaangewezen is.

In geval van ernstige acute overgevoelighedsreacties, zoals anafylaxie, ernstige cutane bijwerkingen (SCAR) (bv. acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), het Stevens-Johnson syndroom en syndroom van Lyell (toxische epidermale necrolyse) en genesmiddelenexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)), moet clarithromycine onmiddellijk stopgezet worden en moet met spoed een gepaste behandeling ingesteld worden.

Clarithromycine moet met omzichtigheid gebruikt worden in geval van gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die cytochroomenzym CYP3A4 induceren (zie rubriek 4.5).

HMG-CoA-reductaseremmers (statines): Gelijktijdige toediening van clarithromycine met lovastatine of simvastatine is tegenaangewezen (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van clarithromycine samen met andere statines. Er werden gevallen van rhabdomyolyse gemeld bij patiënten die clarithromycine samen met statines innamen. Patiënten moeten opgevolgd worden om mogelijke tekenen en symptomen van myopathie te ontdekken. Wanneer gelijktijdig gebruik van clarithromycine en statines niet kan vermeden worden, is het aanbevolen de laagste geregistreerde dosis statine voor te schrijven. Gebruik van een statine dat niet door CYP3A gemetaboliseerd wordt (bv. fluvastatine) kan overwogen worden (zie rubriek 4.5).

Orale antidiabetica/insuline: gelijktijdig gebruik van clarithromycine met orale antidiabetica (zoals sulfamiden) en/of insuline kan een aanzienlijke hypoglykemie veroorzaken. Het verdient dus aanbeveling de glykemie zorgvuldig op te volgen (zie rubriek 4.5).

Orale anticoagulantia: Er is een risico op ernstige bloeding en significante stijging van de international normalized ratio (INR) en van de Quick-tijd bij gelijktijdige toediening van clarithromycine en warfarine (zie rubriek 4.5). De INR en de Quick-tijd moeten vaak gecontroleerd worden wanneer patiënten gelijktijdig met clarithromycine en orale anticoagulantia behandeld worden.

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

Gebruik van antimicrobiële behandeling, zoals clarithromycine, voor de behandeling van infecties door *H. pylori*, kan aanleiding geven tot selectie van resistente micro-organismen.

Zoals met andere antibiotica kan langdurige antimicrobiële behandeling kolonisatie door een toenemende hoeveelheid ongevoelige bacteriën en schimmels veroorzaken. Wanneer superinfectie optreedt, moet een geschikte behandeling ingesteld worden.

Er moet ook rekening gehouden worden met mogelijke kruisresistentie tussen clarithromycine en andere macroliden, alsook met lincomycine en clindamycine.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel 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

Gebruik van volgende geneesmiddelen is ten strengste tegenaangewezen omwille van het risico van ernstige effecten door geneesmiddeleninteracties :

Astemizol, cisapride, domperidon, pimozide en terfenadine

Er werd een hogere concentratie cisapride vastgesteld bij patiënten die gelijktijdig met clarithromycine en cisapride behandeld werden. Daardoor kunnen een verlenging van het QT-interval en cardiale aritmie ontstaan, met name ventrikeltachycardie, ventrikelfibrillatie en torsade de pointes. Vergelijkbare effecten werden waargenomen bij patiënten die gelijktijdig met clarithromycine en pimozide behandeld werden (zie rubriek 4.3).

Er werd aangetoond dat macroliden het metabolisme van terfenadine wijzigen en zo de concentratie terfenadine verhogen. Deze stijging gaat soms gepaard met cardiale aritmie, zoals verlenging van het QT-interval, ventrikeltachycardie, ventrikelfibrillatie en torsade de pointes (zie rubriek 4.3). In een studie bij 14 gezonde vrijwilligers veroorzaakte gelijktijdige toediening van clarithromycine en terfenadine een verdubbeling tot verdrievoudiging van de serumspiegels van de zure metaboliet van terfenadine en een verlenging van het QT-interval, zonder klinisch waarneembaar effect. Vergelijkbare effecten werden waargenomen bij gelijktijdige toediening van astemizol en andere macroliden.

Ergotamine/dihydro-ergotamine

De gegevens verzameld na het in de handel brengen geven aan dat gelijktijdige toediening van clarithromycine en ergotamine of dihydro-ergotamine gepaard gaat met acute ergotintoxicatie, gekenmerkt door vasospasmen en ischemie van de extremiteiten en andere weefsels, waaronder het centraal zenuwstelsel.

Gelijktijdige toediening van clarithromycine en deze geneesmiddelen is tegenaangewezen (zie rubriek 4.3).

Orale midazolam

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

HMG- CoA-reductaseremmers (statines)

Gelijktijdige toediening van clarithromycine met lovastatine of simvastatine is tegenaangewezen (zie rubriek 4.3) omdat deze statines vooral door CYP3A4 gemetaboliseerd worden. Gelijktijdige behandeling met clarithromycine verhoogt hun plasmaconcentratie en zo het risico op myopathie, met inbegrip van rhabdomyolyse. Er werden gevallen van rhabdomyolyse gemeld bij patiënten die clarithromycine innamen samen met statines. Indien behandeling met clarithromycine niet kan vermeden worden, moet de behandeling met lovastatine of simvastatine onderbroken worden gedurende de volledige behandelingsduur met clarithromycine.

Voorzichtigheid is geboden wanneer clarithromycine samen met statines wordt voorgeschreven. Wanneer gelijktijdig gebruik van clarithromycine met statines niet kan vermeden worden, is het aanbevolen de laagste geregistreerde dosis statine voor te schrijven. Gebruik van een statine dat

onafhankelijk is van metabolisatie door CYP3A (bv. fluvastatine) kan overwogen worden. Patiënten moeten opgevolgd worden om eventuele tekenen en symptomen van myopathie op te sporen.

Effecten van andere geneesmiddelen op clarithromycine

Geneesmiddelen die CYP3A induceren (bv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, sint-janskruid) kunnen het metabolisme van clarithromycine versnellen. Daardoor kunnen subtherapeutische concentraties clarithromycine ontstaan die de werkzaamheid van het geneesmiddel verminderen. Daarnaast kan opvolging van de plasmaspiegels van de CYP3A-inductor noodzakelijk zijn omdat de spiegels kunnen stijgen door CYP3A-remming door clarithromycine (raadpleeg ook de relevante informatie in de Samenvatting van de productkenmerken van het toegediende CYP3A4-inducerende geneesmiddel). Gelijktijdige toediening van rifabutine en clarithromycine veroorzaakte een stijging van de serumspiegels rifabutine en een daling van de serumspiegels clarithromycine, en verhoogde eveneens het risico van uveïtis.

Van de volgende geneesmiddelen is bekend of wordt vermoed dat ze de plasmaconcentratie clarithromycine beïnvloeden; het kan nodig zijn om de dosis clarithromycine aan te passen of een andere behandeling te overwegen :

Fluconazol

Gelijktijdige toediening van fluconazol 200 mg per dag en clarithromycine 500 mg tweemaal daags aan 21 gezonde vrijwilligers veroorzaakte een stijging van de gemiddelde steady state minimale concentraties (C_{min}) en van de oppervlakte onder de curve (AUC) van clarithromycine met respectievelijk 33% en 18%. Gelijktijdige toediening van fluconazol veroorzaakte geen significante wijziging van de steady state concentraties van de actieve metaboliet 14(R)-hydroxy-clarithromycine. Er is geen dosisaanpassing van clarithromycine nodig.

Ritonavir

Een farmacokinetische studie heeft aangetoond dat gelijktijdige toediening van ritonavir 200 mg om de 8 uren en van clarithromycine 500 mg om de 12 uren het metabolisme van clarithromycine aanzienlijk belemmert. Tijdens combinatie met ritonavir steeg de C_{max} van clarithromycine met 31%, steeg de C_{min} met 182% en steeg de AUC met 77%. Er werd een nagenoeg volledige inhibitie waargenomen van de vorming van 14-OH-clarithromycine. Omwille van de hoge therapeutische index van clarithromycine is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min), moet de dosis clarithromycine gehalveerd worden. Bij patiënten met een creatinineklaring <30 ml/min moet de dosis clarithromycine met 75% verminderd worden door middel van een aangepaste vorm van clarithromycine.

Er moet vermeden worden om dosissen clarithromycine van meer dan 1.000 mg per dag toe te dienen in combinatie met proteaseremmers.

Er worden best vergelijkbare dosisaanpassingen overwogen als bij patiënten met een verminderde nierfunctie, wanneer ritonavir gebruikt wordt als farmacokinetische versterker bij andere hiv-proteaseremmers, met name atazanavir en saquinavir (zie onderstaande rubriek 'Bidirectionele farmacokinetische interacties').

Efavirenz, nevirapine, rifampicine, rifabutine en rifapentine

Krachtige inductoren van het cytochroom P450-metabolisme, zoals efavirenz, nevirapine, rifampicine, rifabutine en rifapentine, kunnen het metabolisme van clarithromycine versnellen en zo de plasmaspiegels clarithromycine verlagen, terwijl de concentratie 14(R)-hydroxy-clarithromycine, een microbiologisch even actieve metaboliet, stijgt. Omdat de microbiologische activiteiten van clarithromycine en van 14(R)-hydroxy-clarithromycine verschillen in functie van de verschillende bacteriën, kan het beoogd therapeutisch effect verminderd zijn bij gelijktijdige toediening van clarithromycine samen met enzyminductoren.

Etravirine

De blootstelling aan clarithromycine daalde onder invloed van etravirine, terwijl de concentraties van de actieve metaboliet 14-OH-clarithromycine stegen. Omdat 14-OH-clarithromycine minder werkzaam is tegen *Mycobacterium avium* complex (MAC), kan de totale werkzaamheid tegenover deze pathogeen verminderd zijn; bijgevolg moeten andere behandelingen dan clarithromycine overwogen worden bij de behandeling van MAC.

Effect van clarithromycine op andere geneesmiddelen

Interacties via CYP3A

Gelijktijdige toediening van clarithromycine, een bekende CYP3A-remmer, met een geneesmiddel dat hoofdzakelijk gemetaboliseerd wordt via CYP3A kan gepaard gaan met verhoogde geneesmiddelconcentraties, waardoor de therapeutische effecten en de bijwerkingen van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel kunnen verlengd 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 in combinatie met ergotalkaloïden, oraal midazolam, HMG-CoA-reductaseremmers die vooral worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (bv. lovastatine en simvastatine), colchicine, ticagrelor, ivabradine en ranolazine (zie rubriek 4.3).

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

Voorzichtigheid is geboden als clarithromycine samen wordt toegediend met andere geneesmiddelen die bekende substraten zijn van het CYP3A-enzym, in het bijzonder als het CYP3A-substraat een kleine veiligheidsmarge heeft (bv. carbamazepine) en/of als het in aanzienlijke mate door dit enzym wordt gemetaboliseerd. Dosisaanpassingen kunnen worden overwogen en in de mate van het mogelijke moeten de serumconcentraties van de vooral door CYP3A gemetaboliseerde geneesmiddelen strikt gecontroleerd worden bij patiënten die ook clarithromycine innemen. Van onder meer de volgende geneesmiddelen of geneesmiddelengroepen is bekend of wordt vermoed dat ze worden gemetaboliseerd door hetzelfde CYP3A-iso-enzym : alprazolam, carbamazepine, cilostazol, ciclosporine, disopyramide, ibrutinib, methylprednisolon, midazolam (intraveneus), omeprazol, orale anticoagulantia (bv. warfarine, rivaroxaban, apixaban), atypische antipsychotica (bv. quetiapine), kinidine, rifabutine, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam en vinblastine, maar deze lijst is niet limitatief.

Geneesmiddelen die via vergelijkbare mechanismen een wisselwerking vertonen met andere cytochroom P450- iso-enzymen zijn fenytoïne, theofylline en valproaat.

Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's)

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

Corticosteroiden

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

Antiarritmica

Er werden na het in de handel brengen gevallen van torsade de pointes gemeld bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine met kinidine of disopyramide. Het electrocardiogram moet opgevolgd worden om elke verlenging van het QT-interval op te sporen tijdens gelijktijdige toediening van clarithromycine en deze geneesmiddelen. De serumconcentraties van deze geneesmiddelen moeten gecontroleerd worden.

Er werden na het in de handel brengen gevallen van hypoglykemie gemeld bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine en disopyramide. Het is dus aanbevolen de glykemie te controleren tijdens gelijktijdige toediening van clarithromycine en disopyramide.

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 hartarritmieën en ernstige cardiovasculaire bijwerkingen.

Orale antidiabetica/Insuline

Bij bepaalde geneesmiddelen, zoals nateglinide en repaglinide, is CYP3A-remming door clarithromycine mogelijk. In geval van gelijktijdig gebruik kan dit aanleiding geven tot hypoglykemie. Het is dus aanbevolen de glykemie zorgvuldig te controleren.

Omeprazol

Aan gezonde volwassenen werd clarithromycine (500 mg om de 8 uren) toegediend samen met omeprazol (40 mg per dag). De plasmaconcentratie omeprazol bij *steady state* steeg (stijging van de C_{max} , van de AUC_{0-24} en van de $t_{1/2}$ met respectievelijk 30%, 89% en 34%) als gevolg van de gelijktijdige toediening van clarithromycine. De gemiddelde maag-pH over 24 uren bedroeg 5,2 in geval van omeprazol monotherapie en 5,7 bij gelijktijdige toediening van omeprazol en clarithromycine.

Sildenafil, tadalafil en vardenafil

Elk van deze fosfodiësteraseremmers wordt minstens deels gemetaboliseerd door CYP3A, en CYP3A kan geremd worden door gelijktijdige toediening van clarithromycine. Gelijktijdige toediening van clarithromycine met sildenafil, tadalafil of vardenafil zou vermoedelijk de blootstelling aan de fosfodiësteraseremmer verhogen. Er moet overwogen worden de dosis sildenafil, tadalafil en vardenafil te verlagen in geval van gelijktijdige toediening met clarithromycine.

Theofylline, carbamazepine

De resultaten van klinische studies geven aan dat een lichte doch statistisch significante ($p \leq 0,05$) stijging van de concentraties theofylline of carbamazepine waargenomen wordt wanneer een van deze geneesmiddelen samen met clarithromycine wordt toegediend. Een dosisreductie kan nodig zijn.

Orale anticoagulantia (bv. warfarine, acenocoumarol)

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

Tolterodine

Tolterodine wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door iso-enzym 2D6 van cytochroom P450 (CYP2D6). In een subgroep patiënten zonder CYP2D6 wordt voor metabolisatie beroep gedaan op CYP3A.

Bij deze subgroep patiënten uit de CYP3A-remming zich door een significante stijging van de serumconcentratie tolterodine. Bij patiënten die slechts in beperkte mate CYP2D6 gebruiken, kan een dosisreductie van tolterodine noodzakelijk zijn in aanwezigheid van CYP3A-remmers, zoals clarithromycine.

Benzodiazepines van de groep der triazolen (bv. alprazolam, midazolam, triazolam)

Wanneer midazolam gelijktijdig werd toegediend met clarithromycine tabletten (500 mg tweemaal daags), was de AUC van midazolam 2,7-voudig verhoogd na intraveneuze toediening van midazolam. Wanneer intraveneus midazolam gelijktijdig met clarithromycine wordt toegediend, dient de patiënt nauwgezet gecontroleerd te worden om in dosisaanpassing te kunnen voorzien. Oromucosale toediening van midazolam, wat de presystemische eliminatie kan omzeilen, geeft naar alle waarschijnlijkheid aanleiding tot een interactie die vergelijkbaar is met deze na intraveneuze eerder dan na orale toediening van midazolam.

Dezelfde voorzorgen moeten genomen worden voor andere door CYP3A gemetaboliseerde benzodiazepines, waaronder triazolam en alprazolam. Voor benzodiazepines die niet verwijderd worden via CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam) is een klinisch relevante wisselwerking weinig waarschijnlijk.

Er werden na het in de handel brengen gevallen van geneesmiddeleninteracties en effecten op het centraal zenuwstelsel (CZS) (bv. slaperigheid en verwardheid) gemeld bij gelijktijdige toediening van clarithromycine en triazolam. Het is aanbevolen de patiënt op te volgen om een toename van de farmacologische werking op de CZS op te sporen.

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

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

Andere interacties

Aminoglycosiden

Voorzichtigheid is geboden in geval van gelijktijdige toediening van clarithromycine en andere ototoxische geneesmiddelen, in het bijzonder aminoglycosiden (zie rubriek 4.4).

Colchicine

Colchicine is tegelijk een substraat van CYP3A en van de effluxtransporter P-glycoproteïne (Pgp). Het is bekend dat clarithromycine en andere macroliden CYP3A en Pgp remmen. In geval van gelijktijdige toediening van clarithromycine en colchicine kan de inhibitie van Pgp en/of CYP3A door clarithromycine de blootstelling aan colchicine verhogen.

Gelijktijdig gebruik van clarithromycine en colchicine is tegenaangewezen (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Digoxine

Digoxine is een substraat van de effluxtransporter P-glycoproteïne (Pgp). Het is bekend dat clarithromycine Pgp remt. In geval van gelijktijdige toediening van clarithromycine en digoxine, kan de inhibitie van Pgp door clarithromycine de blootstelling aan digoxine verhogen. In het kader van geneesmiddelenbewaking werden gevallen van gestegen serumconcentraties digoxine gemeld bij patiënten die gelijktijdig clarithromycine en digoxine kregen. Bepaalde patiënten vertoonden klinische tekenen die deden denken aan digoxine-intoxicatie, zoals een potentieel fatale aritmie. De serumconcentraties digoxine moeten nauwkeurig gecontroleerd worden tijdens gecombineerde behandeling met digoxine en clarithromycine.

Zidovudine

Gelijktijdige orale toediening van tabletten clarithromycine en zidovudine aan volwassen hiv-patiënten kan de steady state spiegels van zidovudine verminderen. Omdat clarithromycine de absorptie van gelijktijdig oraal toegediende zidovudine blijkt te beïnvloeden, kan deze interactie grotendeels vermeden worden door de dosissen clarithromycine en zidovudine te spreiden met een tussentijd van 4 uren tussen de innames van deze twee geneesmiddelen. Deze interactie blijkt niet voor te komen bij pediatrische hiv-patiënten die een clarithromycine suspensie innemen samen met zidovudine of dideoxyinosine en deze interactie is onwaarschijnlijk wanneer clarithromycine intraveneus wordt toegediend.

Fenytoïne en valproaat

Gevalen van interactie tussen CYP3A-remmers (met name clarithromycine) en geneesmiddelen die niet geacht worden door CYP3A gemetaboliseerd te worden, waaronder fenytoïne en valproaat, werden spontaan gemeld of vormden het onderwerp van een publicatie. Het is aanbevolen de serumspiegels van deze geneesmiddelen te bepalen wanneer ze samen met clarithromycine toegediend worden. Er werden concentratiestijgingen gemeld.

Bidirectionele farmacokinetische interacties

Atazanavir

Clarithromycine en atazanavir zijn substraten en remmers van CYP3A en er werden geneesmiddeleninteracties in beide richtingen aangetoond. Gelijktijdige toediening van clarithromycine (500 mg tweemaal daags) en van atazanavir (400 mg eenmaal daags) verdubbelde de blootstelling aan clarithromycine en verminderde de blootstelling aan 14(R)-hydroxycarithromycine met 70%, terwijl de AUC van atazanavir steeg met 28%. Omwille van de

hoge therapeutische index van clarithromycine moet de dosis niet verminderd worden bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min) moet de dosis clarithromycine gehalveerd worden. Bij patiënten met een creatinineklaring <30 ml/min moet de dosis clarithromycine met 75% verminderd worden door middel van een aangepaste vorm van clarithromycine. Er moet vermeden worden dosissen clarithromycine van meer dan 1.000 mg per dag toe te dienen samen met proteaseremmers.

Calciumantagonisten

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van clarithromycine en calciumantagonisten die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (bv. verapamil, amlodipine, diltiazem) omwille van het risico van hypotensie. De plasmaconcentraties clarithromycine en calciumantagonisten kunnen door de interactie stijgen. Hypotensie, bradyaritmie en melkzuuracidose werden waargenomen bij patiënten die gelijktijdig clarithromycine en verapamil gebruikten.

Itraconazol

Clarithromycine en itraconazol zijn beide substraten en remmers van CYP3A, wat aanleiding geeft tot geneesmiddeleninteracties in beide richtingen: clarithromycine kan de plasmaspiegels itraconazol verhogen, terwijl itraconazol de plasmaspiegels clarithromycine kan verhogen. Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met itraconazol en clarithromycine moeten zorgvuldig opgevolgd worden om elk teken of symptoom van toegenomen of verlengd farmacologisch effect op te sporen.

Saquinavir

Clarithromycine en saquinavir zijn substraten en remmers van CYP3A en er werden geneesmiddeleninteracties in beide richtingen aangetoond. Gelijktijdige toediening van clarithromycine (500 mg tweemaal daags) en van saquinavir (zachte gelatinecapsules 1.200 mg driemaal daags) aan 12 gezonde vrijwilligers gaf aanleiding tot een oppervlakte onder de curve (AUC) in steady state en tot maximale concentraties (C_{max}) saquinavir van meer dan 177% en van 187% van deze waargenomen met saquinavir alleen. De AUC en de C_{max} van clarithromycine waren ongeveer 40% hoger dan deze waargenomen met clarithromycine alleen. Er is geen dosisaanpassing vereist wanneer deze beide geneesmiddelen samen toegediend worden gedurende een beperkte periode in onderzochte dosissen/formules. Het is mogelijk dat de waarnemingen afkomstig van geneesmiddeleninteractiestudies met de zachte gelatinecapsules niet representatief zijn voor de effecten die waargenomen worden bij gebruik van de harde gelatinecapsules saquinavir. Het is mogelijk dat de waarnemingen afkomstig van geneesmiddeleninteractiestudies met niet-versterkte saquinavir niet representatief zijn voor de effecten die waargenomen worden bij behandeling met saquinavir/ritonavir. In geval van gelijktijdige toediening van saquinavir en ritonavir dient rekening gehouden te worden met de mogelijke effecten van ritonavir op clarithromycine (zie bovenstaande rubriek, effecten van andere geneesmiddelen op clarithromycine).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap :

De veiligheid van het gebruik van clarithromycine tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Afgaande op de variabele resultaten verkregen via onderzoeken met dieren en ervaring met mensen kan de mogelijkheid van negatieve effecten op de embryofoetale ontwikkeling niet worden uitgesloten. Sommige observationele onderzoeken die de blootstelling aan clarithromycine tijdens het eerste en tweede trimester evalueren, hebben een verhoogd risico op

een miskraam gerapporteerd in vergelijking met geen antibioticagebruik of ander antibioticagebruik tijdens dezelfde periode. De beschikbare epidemiologische onderzoeken over het risico op grote aangeboren afwijkingen bij gebruik van macroliden, waaronder clarithromycine, tijdens de zwangerschap leveren tegenstrijdige resultaten op.

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

Borstvoeding :

De veiligheid van het gebruik van clarithromycine tijdens de borstvoeding 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.

Vruchtbaarheid :

In vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten zijn geen schadelijke effecten vastgesteld (zie rubriek 5.3).

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

De invloed van clarithromycine op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen werd niet bestudeerd. Alvorens deze activiteiten uit te voeren, moeten patiënten rekening houden met het risico van duizeligheid, vertigo, verwardheid en desoriëntatie in verband met dit geneesmiddel.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst voorkomen bij behandeling met clarithromycine, bij volwassen en pediatrische patiënten, zijn buikpijn, diarree, nausea, braken en dysgeusie. Deze bijwerkingen zijn doorgaans van lichte aard en behoren tot het gekende veiligheidsprofiel van macrolide antibiotica (zie paragraaf b van rubriek 4.8).

In klinische studies werden geen significante verschillen in de incidentie van deze gastro-intestinale bijwerkingen waargenomen tussen de patiëntenpopulatie met vooraf bestaande infecties door mycobacteriën en deze zonder deze infecties.

b. Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel stelt de bijwerkingen voor die met clarithromycine gemeld werden tijdens klinische studies en na het in de handel brengen; ze betreffen de volgende presentatievormen: tabletten met onmiddellijke afgifte, granulaat voor orale suspensie, poeder voor oplossing voor injectie, tabletten met verlengde afgifte en tabletten met gereguleerde afgifte.

De bijwerkingen met een minstens mogelijk oorzakelijk verband met clarithromycine worden voorgesteld per systeem/orgaanklasse en per frequentie, volgens de volgende overeenkomst : zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), frequentie niet bekend (bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen; de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven volgens dalende ernstgraad, wanneer deze beoordeeld kon worden.

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Frequentie niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Cellulitis ¹ , candidose, gastro-enteritis ² , infectie ³ , vaginale infectie	Colitis pseudomembranosa, erysipelas
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Leukopenie, neutropenie ⁴ , trombocytemie ³ ,	Agranulocytose, trombocytopenie

			eosinofilie ⁴	
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactoïde reactie ¹ , overgevoeligheid	Anafylactische reactie, Quincke oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Anorexie, verminderde eetlust	
Psychische stoornissen		Insomnia	Angst, nervositas ³	Psychotische stoornis, depressie, confusie ⁵ , depersonalisatie, desoriëntatie, hallucinaties, abnormale dromen, manie
Zenuwstelselaandoeningen		Dysgeusie, hoofdpijn	Bewustzijnsverlies ¹ , dyskinesie ¹ , duizeligheid, slaperigheid ⁵ , tremor	Convulsies, ageusie, parosmie, paresthesie, anosmie,
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo, gehoorstoornissen, tinnitus	Doofheid
Hartaandoeningen			Hartstilstand ¹ , voorkamerfibrillatie ¹ , verlenging van het QT-interval op elektrocardiogram, extrasystolen ¹ , palpitaties	Torsade de pointes, ventrikeltachycardie, ventrikelfibrillatie
Bloedvataandoeningen		Vasodilatatie ¹		Bloeding
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Astma ¹ , epistaxis ² , longembool ¹	
Maagdarmstelselaandoeningen		Diarree, braken, dyspepsie, nausea, buikpijn	oesofagitis ¹ , gastrooesofageale reflux ² , gastritis, proctalgie ² , stomatitis, glossitis, abdominale distensie ⁴ , constipatie, droge mond, ructus, flatulentie	Acute pancreatitis, abnormale tongverkleuring, abnormale verkleuring van de tanden
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctietesten	Cholestase ⁴ , hepatitis ⁴ , stijging van alanine-aminotransferase, stijging van aspartaat-aminotransferase, stijging van gamma-glutamyltransferase ⁴	Leverinsufficiëntie, hepatocellulaire icterus
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, hyperhidrose	Dermatitis bullosa ¹ , pruritus, urticaria, maculopapuleuze huiduitslag ³	Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR) (bv. acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), Stevens-Johnson syndroom, syndroom van Lyell, geneesmiddelenexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)), acne
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierspasmen ³ , spierstijfheid ¹ , myalgie ²	Rhabdomyolyse ^{2,6} , myopathie

Nier- en urineweg-aandoeningen			Stijging van de creatininemie ¹ , stijging van de uremie ¹	Nierinsufficiëntie, interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Flebitis ter hoogte van de toedieningsplaats ¹	Pijn op de toedieningsplaats ¹ , inflammatie op de toedieningsplaats ¹	Malaise ⁴ , pyrexie ³ , asthenie, thoracale pijn ⁴ , rillingen ⁴ , moeheid ⁴	
Onderzoeken			Abnormale verhouding albumine/globuline ¹ , gestegen bloedspiegels alkalische fosfatase ⁴ , lactaat-dehydrogenase ⁴	Stijging van de International Normalized Ratio, verlenging van de Quick-tijd, abnormaal gekleurde urine

* Omdat deze bijwerkingen vrijwillig worden gerapporteerd door een populatie met ongekende grootte, is het niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van de frequentie of om een causaal verband te leggen met de blootstelling aan het geneesmiddel. De blootstelling van de patiënten aan clarithromycine wordt geschat groter te zijn dan 1 miljard behandelingsdagen

¹ Bijwerkingen uitsluitend gemeld voor het poeder voor oplossing voor injectie

² Bijwerkingen uitsluitend gemeld voor de tabletten met verlengde afgifte

³ Bijwerkingen uitsluitend gemeld voor het granulaat voor orale suspensie

⁴ Bijwerkingen uitsluitend gemeld voor de tabletten met onmiddellijke afgifte

^{5, 6} Zie paragraaf c)

c. Beschrijving van bijzondere bijwerkingen

Flebitis ter hoogte van de toedieningsplaats, pijn ter hoogte van de toedieningsplaats en inflammatie ter hoogte van de toedieningsplaats zijn specifiek voor de intraveneuze toedieningsvorm van clarithromycine.

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

Na het in de handel brengen werden gevallen van geneesmiddeleninteractie en effecten op het centraal zenuwstelsel (CZS) (bv. somnolentie en verwarring) gemeld bij gelijktijdige toediening van clarithromycine en triazolam. Het is aanbevolen de patiënt op te volgen om farmacologische effecten op het CZS op te sporen (zie rubriek 4.5).

In zeldzame gevallen werden clarithromycine tabletten met verlengde afgifte teruggevonden in de stoelgang; velen van deze patiënten vertoonden anatomische afwijkingen (met name ileostomie of colostomie) of gastro-intestinale functiestoornissen met verkorte GI-transittijd. Bij verschillende meldingen werden restanten van tabletten teruggevonden in het kader van diarree. Bij patiënten bij wie restanten van tabletten in de stoelgang teruggevonden worden en bij wie de toestand niet verbetert, wordt aanbevolen over te stappen op een andere vorm van clarithromycine (bv. suspensie) of op een ander antibioticum.

Bijzondere patiëntengroepen: Bijwerkingen bij immuungedeprimeerde patiënten (zie paragraaf e)

d. Pediatriche patiënten

Klinische studies met clarithromycine pediatriche suspensie werden uitgevoerd bij kinderen van 6 maand tot 12 jaar. Het gebruik van Heliclar 500 mg is niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 12 jaar.

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

e. Andere bijzondere patiëntengroepen

Immuungedeprimeerde patiënten

Bij aidspatiënten en andere immuungedeprimeerde patiënten die langdurig behandeld worden met hoge dosissen clarithromycine omwille van infecties met mycobacteriën, bleek het vaak moeilijk om een onderscheid te maken tussen bijwerkingen in verband met toediening van clarithromycine en tekenen van de onderliggende infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of bijkomende ziekte.

Bij volwassen patiënten werden de volgende bijwerkingen het vaakst gemeld bij patiënten die behandeld werden met totale dagdosissen van 1.000 mg clarithromycine : nausea, braken, smaakverandering, buikpijn, diarree, huiduitslag, flatulentie, hoofdpijn, constipatie, gehoorstoornissen, stijging van de spiegels serumglutamaatoxaalacetaattransaminase (SGOT) en van de spiegels serumglutamaatpyruvaattransaminase (SGPT). Dyspnee, slapeeloosheid en droge mond zijn andere, soms voorkomende bijwerkingen.

Bij immuungedeprimeerde patiënten werden de laboratoriumparameters beoordeeld door analyse van de waarden die zich bevonden buiten de grenswaarden voor ernstige afwijkingen (met name de uiterste boven- of ondergrenzen) voor de welbepaalde test. Op basis van deze criteria vertoonden ongeveer 2% tot 3% van de patiënten die een dagdosis van 1.000 mg clarithromycine gekregen abnormaal hoge SGOT- en SGPT-waarden, alsook abnormaal lage aantallen witte bloedcellen en bloedplaatjes. Een lager percentage patiënten uit deze twee doseergroepen vertoonde ook een stijging van de uremie.

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

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website : www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De meldingen geven aan dat inname van grote hoeveelheden clarithromycine aanleiding kan geven tot gastro-intestinale symptomen. Na inname van 8 gram clarithromycine vertoonde een patiënt met een voorgeschiedenis van bipolaire stoornis een verslechtering van zijn mentale toestand, paranoïde gedrag, hypokaliëmie en hypoxemie.

Bijwerkingen ten gevolge van overdosering moeten behandeld worden met maagspoeling en met ondersteunende maatregelen. Zoals met andere macroliden worden de serumspiegels van clarithromycine niet significant gewijzigd door hemodialyse of peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Algemene eigenschappen

ATC-classificatie

Farmacotherapeutische categorie: systemische antibacteriële middelen, macroliden, ATC-code: J01FA09.

Werkingsmechanisme

Clarithromycine is een antibioticum van de groep van macrolide antibiotica. Het oefent zijn antibacteriële activiteit uit door remming van de intracellulaire eiwitsynthese van gevoelige bacteriën. Het bindt zich selectief aan sub unit 50S van de bacteriële ribosomen en verhindert zo de translocatie van geactiveerde aminozuren.

Clarithromycine vertoont een sterke bactericide activiteit tegen bepaalde bacteriestammen. Tot deze micro-organismen behoren *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *H. pylori*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *M. avium* en *M. intracellulare*.

De 14(R)-hydroxy metaboliet van clarithromycine, een metabolisatieproduct van de moedersubstantie, bezit eveneens een antimicrobiële activiteit. De metaboliet blijkt minder actief dan de moedermolecule tegen de meeste organismen, waaronder ook *Mycobacterium spp.* Een uitzondering is *Haemophilus influenzae* waartegen de metaboliet 1 tot 2 keer actiever is dan de moedersubstantie. Clarithromycine samen met de metaboliet vertoonde zowel *in vitro* als *in vivo*, een additief of synergistisch effect, naargelang de stam.

PK/PD-relatie

Clarithromycine verdeelt zich zeer sterk in de weefsels en lichaamsvloten. Dankzij de sterke weefselpenetratie zijn de intracellulaire concentraties hoger dan de serumconcentratie.

De concentratie clarithromycine in de amandelen en in het longweefsel in zijn geheel is 2 tot 6 keer hoger dan de serumconcentratie. Er zijn geen gegevens over de weefselpenetratie na intraveneuze toediening van clarithromycine aan de mens. De weefselconcentraties en serumconcentratie die waargenomen werden in de studies van Abbott met de tabletten met onmiddellijke afgifte staan hieronder vermeld.

Gemiddelde concentratie clarithromycine*		
Weefseltype	Weefsel	Serum
Amandelen	1,6 mcg/g	0,8 mcg/ml
Long	8,8 mcg/g	1,7 mcg/ml

* 250mg tweemaal daags

Aanvullende gegevens hebben aangetoond dat clarithromycine en 14(R)-hydroxy-clarithromycine, de actieve metaboliet, in sterke mate verdeeld worden in de menselijke weefsels en het longvocht, waardoor aanzienlijk hogere concentraties bereikt worden in de alveolaire macrofagen dan de gelijktijdige plasmaconcentratie.

Behandeling van H. Pylori

Bij de combitherapie ter behandeling van H.pylori waren de plasmagehaltes van clarithromycine en 14(R)-hydroxy-clarithromycine verhoogd na gelijktijdige toediening met omeprazole. De concentraties van clarithromycine in de weefsels en de mucus van de maag waren eveneens verhoogd bij gelijktijdige toediening van omeprazole (zie tabel hieronder).

Gemiddelde clarithromycineconcentratie*				
Stof	Antrum	Fundus	Mucus	Plasma
Clarithromycine	10,5 mcg/g	20,8 mcg/g	4,2 mcg/ml	3,8 mcg/ml
Clarithromycine + omeprazole	20,0 mcg/g	24,3 mcg/g	39,3 mcg/ml	4,2 mcg/ml

* Concentraties 2 uur na de 13 de dosis. Een dosis van 500 mg clarithromycine, toegediend elke 8 uur in combinatie met 40 mg omeprazole per dag bij gezonde patiënten.

De bactericide werking tegen *Helicobacter Pylori* is sterker in neutraal milieu dan in zuur milieu.

Resistentiemechanisme

De verworven resistentie voor macroliden bij *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* en *S. aureus* gebeurt hoofdzakelijk via een van twee mechanismen (nl. *erm* en *mef* of *msr*).

De ribosomale hechting van de antimicrobiële stof wordt verhinderd door methylering van het ribosoom via een enzym (*erm*). Daarnaast kan een effluxmechanisme (*mef* of *msr*) de antimicrobiële stof verhinderen zijn ribosomaal doel te bereiken door ze uit de cel te pompen.

Er werd geen resistentiemechanisme gevonden bij *Moraxella* noch bij *Haemophilus spp.*

De resistentiemechanismen voor macroliden zijn even doeltreffend tegen macroliden met 14 of 15 koolstofatomen, waaronder erythromycine, clarithromycine, roxithromycine en azithromycine. Er bestaat geen verband tussen het resistentiemechanisme tegen penicilline en de resistentiemechanismen tegen macroliden.

De aandacht dient gevestigd te worden op kruisresistentie via *erm* tussen macroliden, zoals clarithromycine, en de lincosamiden, zoals lincomycine en clindamycine.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor clarithromycine interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Voor de gegeven species kan de prevalentie van verworven resistentie variëren in functie van de geografische locatie en in functie van de tijd. Regionale resistentie-informatie is wenselijk, vooral voor de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig dient specialistisch advies ingewonnen te worden wanneer de plaatselijke resistentieprevalentie van dien aard is dat ze het nut van de stof in vraag lijkt te stellen bij bepaalde infectietypes. Er werd echter niet onomstotelijk aangetoond dat de *in vitro* resistentiegraad zich vertaalt in een gebrek aan klinische werkzaamheid bij lichte tot matige luchtwegeninfecties opgelopen buiten het ziekenhuis.

Clarithromycine heeft een duidelijk effect op een uitgebreid spectrum aerobe, anaerobe, Gram-positieve, Gram-negatieve en zuurresistente bacteriën.

14(R)-hydroxy-clarithromycine is actiever tegen *Haemophilus influenzae* dan clarithromycine. Studies *in vitro* wezen op een additieve werking van 14(R)-hydroxy-clarithromycine en de moedermolecule tegen *Haemophilus influenzae*.

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

meerdere zones/landen/regio' van de EU.
≥ 10% resistentie in minstens 1 land van de Europese Unie

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Wanneer clarithromycine oraal ingenomen wordt, wordt het gemakkelijk en snel geresorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 50%.

De resorptie wordt niet beïnvloed door voedselinname.

Bij een dosis van 250 mg tweemaal daags wordt de steady state plasmaconcentratie (C_{max}) bereikt binnen de 2 tot 3 dagen en bedraagt 1 mcg/ml voor clarithromycine en 0,6 mcg/ml voor 14-OH clarithromycine.

Bij een dosis van 500 mg tweemaal daags bedragen deze respectievelijk 2,7 tot 2,9 mcg/ml en 0,88 tot 0,83 mcg/ml.

Distributie

In vitro : de resultaten van *in vitro* studies toonden aan dat de eiwitbinding van clarithromycine in menselijk plasma ongeveer 70% benaderde aan concentraties van 0,45 - 4,5 mcg/ml. Er werd een lagere binding van 41% aangetoond aan 45,0 mcg/ml, wat op verzadiging van de bindingsplaatsen lijkt te wijzen, maar deze is pas opgetreden bij concentraties die ver boven de therapeutische doses liggen.

In vivo : Clarithromycine wordt in alle weefsels verdeeld aan concentraties die een veelvoud van de plasmaconcentratie zijn, behalve in het centraal zenuwstelsel. De hoogste concentraties clarithromycine worden in de lever en in het longweefsel gevonden, waar de verhouding weefsel/plasmaconcentratie 10 tot 20 kan bereiken.

Biotransformatie

Clarithromycine wordt in de lever gemetaboliseerd (cytochroom p450). Er zijn drie metabolieten bekend : N-demethylclarithromycine, decladinosylclarithromycine en 14-OH clarithromycine.

Bij de mens is 14-OH clarithromycine, de belangrijkste metaboliet van clarithromycine. Hij is microbiologisch actief, doch in mindere mate dan de moedermolecule, behalve tegen *Haemophilus influenzae*, waartegen het *in vitro* dubbel actief is.

Voor deze metaboliet werden plasmapijken van 0,5 mcg/ml en 1,2 mcg/ml bereikt na eenmalige orale doses van respectievelijk 250 en 1.200 mg clarithromycine.

In steady state vertonen de concentraties van 14-OH clarithromycine geen proportionele stijging met de dosis clarithromycine en de halfwaardetijden van beide stoffen hebben neiging tot verlenging bij hogere dosissen.

De niet-lineaire farmacokinetiek van clarithromycine en de afgenomen vorming van de 14-OH-metaboliet en van de N-demethylatieproducten bij hogere dosissen tonen aan dat het metabolisme van clarithromycine bij hoge dosissen satureert.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van clarithromycine is dosisafhankelijk en bedraagt meer dan 2 uren.

Bij *steady state* na orale toediening van 250 mg tweemaal daags bedraagt de halfwaardetijd 3 - 4 uren voor clarithromycine en 5 - 6 uren voor zijn metaboliet.

Na doses van 500 mg bedraagt deze respectievelijk 4,5 - 4,8 uren en 6,9 tot 8,7 uren.

Bij de mens werd na toediening van eenmalige dosissen van 250 mg en 1.200 mg clarithromycine 37,9 à 46,0% van de toegediende dosis via de urine en 40,2% à 29,1% via de faeces uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijden verlengen bij deze hoge doses in vergelijking met deze bij klassieke doses bij normale personen.

De hogere concentraties clarithromycine en de langere eliminatiehalfwaardetijden aan deze doses stemmen overeen met de bekende niet-lineaire kinetiek van clarithromycine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies met herhaalde doses, was de toxiciteit van clarithromycine gerelateerd aan de dosis en aan de behandelingsduur. Het eerste doelorgaan was bij alle species de lever, waarbij leverletsels ontstonden na 14 dagen bij de honden en de apen. De systemische blootstellingsspiegels in verband met deze toxiciteit zijn niet bekend, maar de toxische doses in mg/kg waren hoger dan de voor behandeling van patiënten aanbevolen dosis.

In een reeks in vitro en in vivo testen werden geen aanwijzingen van mutageniciteit van clarithromycine gevonden.

Dieronderzoek naar de vruchtbaarheid en reproductie bij ratten wijst niet op bijwerkingen. Teratogeniciteitonderzoek bij ratten [Wistar (p.o.) en Sprague-Dawley (p.o. en i.v)] bij Nieuw-Zeelandse witte konijnen en bij Cynomolgus-apeen duiden niet op enige teratogeniciteit van clarithromycine.

Een vergelijkbare, eerder uitgevoerde studie bij Sprague-Dawley –ratten wees evenwel op een lage incidentie (6%) van cardiovasculaire afwijkingen, die te wijten bleek te zijn aan spontane genetische wijzigingen. Twee studies bij muizen toonden een wisselende incidentie (3-30%) van verhemeltespleten en bij apen werd embryooverlies waargenomen, maar enkel bij dosissen die duidelijk toxisch waren voor de moederdieren.

Er werden geen andere significante toxicologische waarnemingen gemeld bij de voor behandeling van patiënten aanbevolen dosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet : Natriumcroscarmellose type A – Microkristallijne cellulose – Siliciumdioxide – Povidon - Stearinezuur – Magnesiumstearaat – Talk
Filmomhulling: Hypromellose – Propyleenglycol – Sorbitaan-mono-oleaat – Hydroxypropylcellulose – Titaandioxide – Vanilline – Sorbinezuur – Gele kleurstof (Chinolinegeel) aluminiumlak (E104)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15-30°C) en beschermd tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 21 of 42 tabletten in PVC/PVDC-blisterverpakking.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen specifieke voorzorgsmaatregelen

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

Viatrix Healthcare
Terhulpssteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE173451

SKP
Heliclar 500 mg

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

26/02/1996

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2024

Goedkeuringsdatum : 07/2024