

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

**Biclar Uno 500 mg tabletten met gereguleerde afgifte**

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet bevat 500 mg clarithromycine.

Hulpstoffen met bekend effect: lactose en natrium.

Elke tablet bevat : 115 mg lactose monohydraat en 15,3 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

Gele, ovaalvormige tablet met gereguleerde afgifte.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Biclar Uno is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder voor de behandeling van de volgende infecties veroorzaakt door gevoelige organismen (zie rubriek 5.1) :

- lagere luchtwegeninfecties, bijvoorbeeld bronchitis en pneumonie (zie rubriek 4.4);
- hogere luchtwegeninfecties, bijvoorbeeld sinusitis en faryngitis;
- infecties van de huid en weke delen, bijvoorbeeld folliculitis, cellulitis en erysipelas (zie rubriek 4.4).

Er dient aandacht te worden geschonken aan de officiële aanbevelingen voor verantwoord antibioticagebruik.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

**Volwassenen :** De gebruikelijke aanbevolen dosis Biclar Uno 500 mg bij volwassenen is een tablet met gereguleerde afgifte van 500 mg per dag, in te nemen met voedsel. Bij ernstigere infecties kan de dosis worden verhoogd tot twee 500 mg tabletten met gereguleerde afgifte per dag, in te nemen als één dagelijkse dosis. De tabletten dienen elke dag op hetzelfde tijdstip te worden ingenomen. De tabletten dienen in hun geheel doorgeslikt te worden. De gebruikelijke duur van de behandeling bedraagt 6 tot 14 dagen.

**Kinderen boven 12 jaar** : zie volwassenen.

**Kinderen beneden 12 jaar** : Het gebruik van Biclar Uno 500 mg werd niet onderzocht bij kinderen jonger dan 12 jaar. Er werden klinische studies met clarithromycine pediatische suspensie uitgevoerd bij kinderen van 6 maand tot 12 jaar. Het gebruik van Biclar Uno 500 mg is niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 12 jaar. Kinderen jonger dan 12 jaar moeten dus de clarithromycine pediatische suspensie (granulaat voor orale suspensie) gebruiken.

**Patiënten met een verminderde nierfunctie** : Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min), is de gewoonlijk aanbevolen dosis 250 mg eenmaal daags. Omdat de tabletten met geregleerde afgifte niet deelbaar zijn moeten in plaats daarvan tabletten met onmiddellijke afgifte worden gebruikt. Bij ernstigere infecties is de aanbevolen dosis één tablet met geregleerde afgifte van 500 mg eenmaal daags.

De dosis moet niet aangepast worden bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 tot 60 ml/min).

De gebruikelijke duur van behandeling is 6 tot 14 dagen. Bij deze patiënten mag de behandeling niet langer dan 14 dagen duren.

### **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 gecontra-indiceerd: 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 rubriek 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige toediening van ticagrelor, ivabradine of ranolazine is tegenaangewezen.

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

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

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

Clarithromycine dient niet te worden gegeven aan patiënten met elektrolytstoornis (hypokaliëmie of hypomagnesiëmie vanwege het risico op verlenging van het QT-interval)(zie rubriek 4.4).

Clarithromycine mag niet toegediend worden aan patiënten met een voorgeschiedenis van verlenging van het QT-interval (congenitale of gedocumenteerde verworven QT-verlenging) of van ventrikularitmie, 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 4.4 en 4.5).

Clarithromycine is tegenaangewezen 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 (zie rubriek 4.4 en 4.5).

#### **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.

Er zijn post-marketing meldingen geweest van colchicinetoxiciteit bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine en colchicine, vooral bij ouderen en/of patiënten met nierinsufficiëntie, waarvan

sommigen met een fatale afloop (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 triazolonen, zoals triazolam en intraveneuze of buccale (oromucosale) midazolam (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 en na 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 behandeling 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 ventriculaire aritmie (zie rubriek 4.3).

Bovendien is voorzichtigheid geboden als clarithromycine wordt gebruikt bij :

- patiënten met coronair lijden en bij patiënten met 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 gevoeligheidstests 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 gevoeligheidstests 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, syndroom van Lyell en geneesmiddelenexantheem 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).

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

Elke tablet bevat 115 mg lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijkheidsproblemen van galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of een malabsorptie van glucose-galactose mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Elke tablet bevat 15,3 mg (0,665 mmol) natrium. De inname van twee tabletten met gereguleerde afgifte per dag resulteert in een totale natriuminname van 30,6 mg. Dit is gelijk aan 1,5 % van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

#### 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.

##### Ergotalkaloïden

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.

Gelijktijdig gebruik van clarithromycine en ergotalkaloïden is gecontraïndiceerd (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 van 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 leidde tot een verhoging van de gemiddelde minimum steady-state concentratie ( $C_{\min}$ ) van clarithromycine en het oppervlak onder de curve (AUC) van respectievelijk 33% en 18%. Steady-state concentraties van de actieve metaboliet 14(R)-hydroxy-clarithromycine werden niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening met fluconazol. 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, zoals Biclar tabletten met onmiddellijke afgifte of Biclar pediatrie suspensies (het is mogelijk dat niet alle presentatievormen gecommercialiseerd zijn).

Clarithromycine doses groter dan 1.000 mg per dag dienen niet gelijktijdig te worden gebruikt met proteaseremmers.

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

***Het effect van clarithromycine op andere geneesmiddelen***CYP3A-gerelateerde interacties

Gelijktijdige toediening van clarithromycine, dat een bekende CYP3A-remmer is, 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 omwille van het risico op een verlenging van het QT-interval en cardiale aritmie zoals 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, vooral 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 nauwgezet gecontroleerd worden bij patiënten die ook clarithromycine innemen. Geneesmiddelen of geneesmiddelengroepen waarvan bekend is of vermoed wordt dat ze worden gemetaboliseerd door hetzelfde CYP3A-iso-enzym zijn onder meer: alprazolam, carbamazepine, cilostazol, ciclosporine, disopyramide, ibrutinib, methylprednisolon, midazolam (intraveneus), omeprazol, orale anticoagulantia (bv. warfarine, rivaroxaban, apixaban), atypische antipsychotica (bv.

SKP

Biclar Uno 500 mg

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

#### Corticosteroiden

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

#### Anti-aritmica

Er zijn post-marketing meldingen geweest van torsade de pointes bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine en kinidine of disopyramide. Electrodiagrammen moeten gecontroleerd worden op verlenging van het QT-interval tijdens gelijktijdig gebruik van clarithromycine en deze geneesmiddelen. De serumconcentraties van deze middelen dienen eveneens gecontroleerd te 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 hartaritmieën 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<sub>max</sub>, van de AUC<sub>0-24</sub> en van de t<sub>1/2</sub> 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, in ieder geval voor een deel, gemetaboliseerd door CYP3A en CYP3A kan geremd worden bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine. Gelijktijdige toediening van clarithromycine met sildenafil, tadalafil of vardenafil zal waarschijnlijk resulteren in verhoogde blootstelling aan de fosfodiësteraseremmer. Doseringsverlaging van sildenafil, tadalafil en vardenafil dient overwogen te worden bij gelijktijdig gebruik met clarithromycine.

### Theofylline, carbamazepine

De resultaten van klinische studies geven aan dat een lichte doch statistisch significante ( $p \leq 0,05$ ) stijging van de circulerende 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 protrombinetijd als patiënten gelijktijdig clarithromycine en orale anticoagulantia krijgen.

### Tolterodine

Het primaire metabolisme van tolterodine verloopt via de 2D6-isovorm van cytochroom P450 (CYP2D6). Het is echter aangetoond dat in een subgroep van de populatie met CYP2D6-deficiëntie de route van metabolisering via CYP3A verloopt.

In deze populatiesubgroep resulteert remming van CYP3A in significant hogere tolterodineserumconcentraties. Bij patiënten die slechts in beperkte mate CYP2D6 gebruiken, kan een dosisreductie van tolterodine noodzakelijk zijn in aanwezigheid van CYP3A-remmers, zoals clarithromycine.

### Triazolobenzodiazepines (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 dienen te worden genomen voor andere benzodiazepines die gemetaboliseerd worden door CYP3A, waaronder triazolam en alprazolam. Bij benzodiazepines die niet gemetaboliseerd worden door CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam) is een interactie met clarithromycine weinig waarschijnlijk.

Er zijn post-marketing meldingen geweest van geneesmiddelinteracties en effecten op het centrale zenuwstelsel (bv. slaperigheid en verwardheid) bij gelijktijdig gebruik van clarithromycine en triazolam. Het wordt aanbevolen om patiënten regelmatig te controleren op toename van farmacologische effecten op het centrale zenuwstelsel.

SKP  
Biclar Uno 500 mg

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.

Er zijn spontane en gepubliceerde meldingen van geneesmiddelinteracties van CYP3A-remmers, waaronder clarithromycine, met ciclosporine, tacrolimus, methylprednisolon, vinblastine en cilostazol.

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

### Zidovudine

Gelijktijdige orale toediening van tabletten clarithromycine en zidovudine aan volwassen hiv-patiënten kan de steady state spiegels van zidovudine verminderen. Omdat clarithromycine de absorptie van tegelijkertijd ingenomen oraal zidovudine blijkt te verhinderen, moeten patiënten een interval van 4 uur aanhouden tussen innemen van deze twee geneesmiddelen. Deze interactie schijnt niet op te treden bij pediatrische patiënten met een HIV-infectie die clarithromycine suspensie en zidovudine of dideoxyinosine gebruiken. Deze interactie is onwaarschijnlijk wanneer clarithromycine wordt toegediend via een intraveneuze infusie.

### Fenytoïne en valproaat

Er zijn spontane of gepubliceerde meldingen van interacties met CYP3A-remmers, waaronder clarithromycine, en geneesmiddelen waarvan men aannam dat deze niet gemetaboliseerd worden door CYP3A, waaronder fenytoïne en valproaat.

Serumspiegelbepalingen worden aanbevolen voor deze geneesmiddelen wanneer zij gelijktijdig met clarithromycine worden toegediend. Verhoogde concentraties zijn gerapporteerd.

### ***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)-hydroxyclearithromycine 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, zoals Biclar tabletten met onmiddellijke afgifte of Biclar pediatrie suspensies (het is mogelijk dat niet alle presentatievormen gecommercialiseerd zijn). 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 van clarithromycine en calciumantagonisten kunnen door de interactie stijgen. Hypotensie, bradyaritmie en melkzuuracidose werden waargenomen bij patiënten die gelijktijdig clarithromycine en verapamil gebruikten.

#### Itraconazol

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

#### Saquinavir

Zowel clarithromycine als saquinavir zijn substraten en remmers van CYP3A en er is evidentie van een bidirectionele geneesmiddeleninteractie.

Gelijktijdige toediening van clarithromycine (500 mg tweemaal daags) en saquinavir (zachte gelatine capsule, 1.200 mg driemaal daags) aan 12 gezonde vrijwilligers resulteerde in steady-state oppervlakte onder de curve (AUC) en maximum concentratie ( $C_{max}$ )-waarden van saquinavir die 177 % en 187 % hoger waren dan die bij gebruik van saquinavir alleen.

Clarithromycine AUC en  $C_{max}$ -waarden waren ongeveer 40% hoger dan die bij gebruik van clarithromycine alleen.

Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer beide geneesmiddelen gedurende een beperkte periode gelijktijdig worden gebruikt in de doses/formuleringen zoals bestudeerd.

Waarnemingen uit geneesmiddeleninteractiestudies waarbij gebruik gemaakt werd van de zachte gelatine capsule-formulering, hoeven niet representatief te zijn voor de effecten bij het gebruik van saquinavir harde gelatine capsule. Waarnemingen uit geneesmiddeleninteractiestudies

uitgevoerd met ‘niet-versterkte’ saquinavir hoeven niet representatief te zijn voor de effecten zoals gezien bij saquinavir/ritonavir therapie.

Wanneer saquinavir tegelijkertijd wordt gebruikt met ritonavir, moet rekening worden gehouden met het potentiële effect van ritonavir op clarithromycine (zie bovenstaande rubriek, effect 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 embryofetale ontwikkeling niet worden uitgesloten. Sommige observationele onderzoeken die de blootstelling aan clarithromycine tijdens het eerste en tweede trimester evalueren, hebben een verhoogd risico op een miskraam gerapporteerd in vergelijking met geen antibioticagebruik of ander antibioticagebruik tijdens dezelfde periode. De beschikbare epidemiologische onderzoeken over het risico op grote aangeboren afwijkingen bij gebruik van macroliden, waaronder clarithromycine, tijdens de zwangerschap leveren tegenstrijdige resultaten op.

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

##### Borstvoeding

De veiligheid van het gebruik van clarithromycine tijdens de borstvoeding 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 vruchtbaarheidsstudies bij ratten waren er geen aanwijzingen van schadelijke effecten (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 <sup>1</sup> , candidose, gastro-enteritis <sup>2</sup> , infectie <sup>3</sup> , vaginale infectie	Colitis pseudomembranosa, erysipelas
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Leukopenie, neutropenie <sup>4</sup> , trombocytemie <sup>3</sup> , eosinofilie <sup>4</sup>	Agranulocytose, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactoïde reactie <sup>1</sup> , overgevoeligheid	Anafylactische reactie, Quincke oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Anorexie, verminderde eetlust	
Psychische stoornissen		Insomnia	Angst, nervositas <sup>3</sup> ,	Psychotische stoornis, depressie, confusie <sup>5</sup> , depersonalisatie, desoriëntatie, hallucinaties, abnormale dromen, manie
Zenuwstelselaandoeningen		Dysgeusie, hoofdpijn	Bewustzijnsverlies <sup>1</sup> , dyskinesie <sup>1</sup> , duizeligheid, slaperigheid <sup>5</sup> , tremor	Convulsies, ageusie, parosmie, paresthesie, anosmie,

Evenwichts- orgaan- en ooraandoe- ningen			Vertigo, gehoorstoornissen, tinnitus	Doofheid
Hartaandoe- ningen			Hartstilstand <sup>1</sup> , voorkamerfibrillatie <sup>1</sup> , verlenging van het QT-interval op elektrocardiogram, extrasystolen <sup>1</sup> , palpitaties	Torsade de pointes, ventrikeltachycardie, ventrikelfibrillatie
Bloedvataan- doeningen		Vasodilatatie <sup>1</sup>		Bloeding
Ademha- lingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen			Astma <sup>1</sup> , epistaxis <sup>2</sup> , longembool <sup>1</sup>	
Maagdarm- stelselaan- doeningen		Diarree, braken, dyspepsie, nausea, buikpijn	Oesofagitis <sup>1</sup> , gastro- oesofageale reflux <sup>2</sup> , gastritis, proctalgie <sup>2</sup> , stomatitis, glossitis, abdominale distensie <sup>4</sup> , constipatie, droge mond, ructus, flatulentie	Acute pancreatitis, abnormale tongverkleuring, abnormale verkleuring van de tanden
Lever- en galaandoe- ningen		Abnormale leverfunctie- testen	Cholestase <sup>4</sup> , hepatitis <sup>4</sup> , stijging van alanine- aminotransferase, stijging van aspartaat- aminotransferase, stijging van gamma- glutamyltransferase <sup>4</sup>	Leverinsufficiëntie, hepatocellulaire icterus
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Huiduitslag, hyperhidrose	Dermatitis bullosa <sup>1</sup> , pruritus, urticaria, maculopapuleuze huiduitslag <sup>3</sup>	Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR) (bv. acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), Stevens-Johnson syndroom, syndroom van Lyell, geneesmiddelenexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)), acne
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen			Spierspasmen <sup>3</sup> , spierstijfheid <sup>1</sup> , myalgie <sup>2</sup>	Rhabdomyolyse <sup>2,6</sup> myopathie

Nier- en urineweg-aandoeningen			Stijging van de creatininemie <sup>1</sup> , stijging van de uremie <sup>1</sup>	Nierinsufficiëntie, interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Flebitis ter hoogte van de toedieningsplaats <sup>1</sup>	Pijn op de toedieningsplaats <sup>1</sup> , inflammatie op de toedieningsplaats <sup>1</sup>	Malaise <sup>4</sup> , pyrexie <sup>3</sup> , asthenie, thoracale pijn <sup>4</sup> , rillingen <sup>4</sup> , moeheid <sup>4</sup>	
Onderzoeken			Abnormale verhouding albumine/globuline <sup>1</sup> , gestegen bloedspiegels alkalische fosfatase <sup>4</sup> , lactaatdehydrogenase <sup>4</sup>	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.

<sup>1</sup> Bijwerkingen uitsluitend gemeld voor het poeder voor oplossing voor injectie

<sup>2</sup> Bijwerkingen uitsluitend gemeld voor de tabletten met verlengde afgifte

<sup>3</sup> Bijwerkingen uitsluitend gemeld voor het granulaat voor orale suspensie

<sup>4</sup> Bijwerkingen uitsluitend gemeld voor de tabletten met onmiddellijke afgifte

<sup>5,6</sup> 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 immuungedepimeerde patiënten (zie paragraaf e)

#### **d. Pediatriche patiënten**

Klinische studies met clarithromycine pediatriche suspensie werden uitgevoerd bij kinderen van 6 maand tot 12 jaar. Kinderen jonger dan 12 jaar moeten dus clarithromycine pediatriche suspensie gebruiken. 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, slapeloosheid 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 hadden 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  
Afdeling Vigilantie  
Postbus 97  
1000 Brussel  
Madou  
Website : [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
e-mail : [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

#### **4.9 Overdosering**

Meldingen hebben aangetoond dat verwacht kan worden dat inname van grote hoeveelheden clarithromycine gastro-intestinale klachten tot gevolg kan hebben.

Een patiënt die een voorgeschiedenis had van bipolaire stoornis, en 8 gram clarithromycine had geslikt vertoonde een veranderde geestesgesteldheid, paranoïde gedrag, hypokaliëmie en hypoxemie.

Bijwerkingen die voorkomen bij overdosering dienen te worden behandeld met maagspoeling en ondersteunende maatregelen.

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

## 5. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

#### *Algemene eigenschappen*

##### ATC-classificatie

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

##### Werkingsmechanisme

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

Clarithromycine heeft relevante bactericide werking tegen verscheidene bacteriestammen. Deze organismen zijn onder andere: *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)-hydroxymetaboliet van clarithromycine, een product van het metabolisme van het moedergeneesmiddel bij de mens, heeft ook antimicrobiële activiteit. Voor de meeste organismen, inclusief *Mycobacterium spp.*, is deze metaboliet minder actief dan de moedermolecule. Een uitzondering is *Haemophilus influenzae* waartegen de metaboliet 1 tot 2 keer actiever is dan de moedermolecule. Clarithromycine vertoonde in combinatie met de metaboliet zowel *in vitro* als *in vivo* een stamafhankelijk, additief of synergistisch effect.

##### PK/PD-relatie

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

Clarithromycineconcentraties in tonsil- en longweefsel zijn 2 tot 6 keer hoger dan die welke in het serum worden waargenomen. Weefsel- en serumconcentraties die waargenomen zijn in onderzoeken van Abbott met tabletten met onmiddellijke afgifte (OA) zijn hieronder weergegeven.

Gemiddelde clarithromycineconcentratie (250 mg tweemaal daags)		
Type weefsel	weefsel	serum
Tonsil	1,6 µg/g	0,8 µg/ml
Long	8,8 µg/g	1,7 µg/ml

De farmacokinetiek van oraal toegediende clarithromycine tabletten met gereguleerde afgifte (GA) is onderzocht bij humane volwassenen (zie rubriek 5.2) en vergeleken met de

clarithromycine 250 mg en 500 mg OA-tabletten. De mate van absorptie – oppervlakte onder de curve (AUC) – bleek equivalent te zijn als gelijke totale dagelijkse doses werden toegediend. Het wordt verwacht dat de equivalente AUC's leiden tot weefselconcentraties die gelijkwaardig zijn aan die welke werden waargenomen voor de clarithromycine OA-tabletten.

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

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

#### Resistentiemechanisme

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

Door methylering van het ribosoom door een enzym (*erm*) wordt ribosomale binding van het antibioticum voorkomen. Een andere mogelijkheid is dat een efflux-mechanisme (*mef* of *msr*) voorkomt dat het antibioticum zijn ribosomale doel bereikt door het antibioticum uit de cel te pompen. Bij *Moraxella* en *Haemophilus spp.* zijn geen verworven resistentiemechanismen geïdentificeerd. Macrolide-resistentiemechanismen zijn even effectief tegen macroliden met 14-atomige ringen als met 15-atomige ringen, waaronder erythromycine, clarithromycine, roxithromycine en azithromycine. Resistentiemechanismen voor penicilline- en macrolide-antibiotica zijn niet gerelateerd.

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

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

#### 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](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.

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

14(R)-hydroxy-clarithromycine is sterker werkzaam tegen *Haemophilus influenzae* dan clarithromycine. *In vitro*-onderzoeken laten een additieve werking van 14(R)-hydroxy-clarithromycine en de moedermolecule tegen *H. influenzae* zien.

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De kinetiek van oraal toegediende clarithromycine tabletten met gereguleerde afgifte is bestudeerd bij volwassenen en vergeleken met de clarithromycine 250 mg en 500 mg tabletten

met onmiddellijke afgifte. De mate van absorptie bleek equivalent te zijn wanneer gelijke totale dagelijkse doses werden toegediend. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 50%. Er werd weinig tot geen onvoorspelde accumulatie gevonden en het metabolisme veranderde bij geen enkele soort bij meervoudige doseringen. Vanwege de gebleken equivalente absorptie zijn de volgende *in vitro* en *in vivo* data van toepassing op de formulering met gereguleerde afgifte.

*In vitro* : Uit *in vitro*-onderzoeken is gebleken dat de binding van clarithromycine aan eiwit in humaan plasma gemiddeld 70% bedroeg bij concentraties van 0,45 - 4,5 µg/ml. Een afname in de binding tot 41% bij 45,0 µg/ml suggereerde dat de bindingscapaciteit verzadigd zou kunnen worden, maar dit kwam alleen voor bij concentraties ver boven therapeutische spiegels.

*In vivo* : In alle weefsels behalve het centraal zenuwstelsel waren de concentraties van clarithromycine verscheidene malen hoger dan in de circulatie. De hoogste concentraties werden gevonden in de lever en het longweefsel, waar de weefsel-plasma ratio 10 tot 20 bereikte.

De farmacokinetiek van clarithromycine is niet-lineair. Bij niet-nuchtere patiënten die dagelijks 500 mg clarithromycine met gereguleerde afgifte kregen, waren de maximale plasmaconcentraties in steady state van clarithromycine en zijn actieve metaboliet, 14-hydroxy-clarithromycine respectievelijk 1,3 en 0,48 µg/ml. Indien de dosis werd verhoogd tot 1.000 mg per dag dan bedroegen deze steady state waarden respectievelijk 2,4 en 0,67 µg/ml. Metabolisme vindt plaats in de lever, waarbij het P450 cytochroom systeem betrokken is. Er is melding gemaakt van drie metabolieten : N-desmethylclarithromycine, descladinosyl-clarithromycine en 14-hydroxy-clarithromycine.

De eliminatiehalfwaardetijden van clarithromycine en de metaboliet waren respectievelijk 5,3 en 7,7 uur. De ogenschijnlijke halfwaardetijden van zowel clarithromycine als de gehydroxyleerde metaboliet waren over het algemeen langer bij hogere doses.

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

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Clarithromycine is niet mutageen gebleken in een reeks *in vitro* en *in vivo* testen.

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

SKP  
Biclar Uno 500 mg

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Tabletkern:

Watervrij citroenzuur (E330)

Natriumalgiinaat (E401)

Natriumcalciumalgiinaat

Lactosemonohydraat

Povidon K30

Talk (E553b)

Stearinezuur

Magnesiumstearaat

Coating oplossing:

Hypromellose

Macrogol (400)

Macrogol (8000)

Titaniumdioxide (E171)

Sorbinezuur (E200)

Chinolinegeel aluminiumlak (E104)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Geen bijzonderheden.

### **6.3 Houdbaarheid**

De houdbaarheid bedraagt 3 jaar in PVC/PVDC-blisterverpakking.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

Verpakking met 5, 10 of 20 tabletten in een blisterverpakking.

De blisterverpakkingen bestaan uit PVC/PVDC en zijn met behulp van hitte geseald met 20 micron hard getemperd aluminiumfolie en vervolgens verpakt in een kartonnen doosje met bijsluiter.

Verpakkingen met 20 tabletten zijn ook beschikbaar in een dubbele (2 tabletten) blisteromhulsel presentatie, waar 2 tabletten met gereguleerde afgifte als één dagelijkse dosis dienen ingenomen te worden.

Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen (en andere instructies)**

Geen bijzonderheden.

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

Viatrix Healthcare  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

BE187144

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

Datum van eerste verlening van de vergunning : 2 december 1997

Datum van laatste verlenging : 10 december 2006

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

Datum van de laatste herziening van de samenvatting van de productkenmerken : 06/2024

Datum van goedkeuring van de samenvatting van de productkenmerken : 07/2024