

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Claritromycine retard CF 500 mg</b> , filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Claritromycin citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-1

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Claritromycine retard CF 500 mg, filmomhulde tabletten met verlengde afgifte

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Claritromycinecitraat

Elke filmomhulde tablet bevat 638,8 mg claritromycinecitraat equivalent aan 500 mg claritromycine.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 293,2 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet met verlengde afgifte.

Gele, langwerpige, dubbelbolle, filmomhulde tablet met verlengde afgifte.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Claritromycine retard CF is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties die worden veroorzaakt door organismen die gevoelig zijn voor claritromycine bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

- Acute exacerbatie van chronische bronchitis.
- Lichte tot matige, in de open bevolking opgelopen longontsteking.
- Acute bacteriële sinusitis (voldoende gediagnosticeerd).
- Bacteriële faryngitis.
- Infecties van huid en weke delen, licht tot matig-ernstig van aard.

De officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht worden genomen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

*Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder):*

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2024	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW110384	<b>Rev.</b> 7.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clarithromycine retard CF 500 mg</b> , filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Clarithromycin citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-2

Bij volwassenen is de gebruikelijke aanbevolen dosering Claritromycine retard CF één tablet met verlengde afgifte van 500 mg per dag.

Bij ernstigere infecties kan de dosering worden verhoogd tot twee tabletten met verlengde afgifte van 500 mg, in te nemen als één dagelijkse dosis.

*Ouderen:*

Hetzelfde als bij volwassenen. (In geval van een nierfunctiestoornis, zie hieronder en rubriek 4.3.)

*Kinderen jonger dan 12 jaar:*

Clarithromycine retard CF wordt in tabletvorm niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar of met een lichaamsgewicht lager dan 30 kg.

Bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar is klinisch onderzoek met een pediatrische suspensie claritromycine verricht. Daarom wordt voor kinderen tot 12 jaar een suspensie van claritromycine (granulaat voor orale suspensie) aanbevolen. Er zijn onvoldoende gegevens om een dosering voor het gebruik van een claritromycine i.v. formulering aan te bevelen bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Voor kinderen met een gewicht van meer dan 30 kg is de dosis voor volwassenen en adolescenten van toepassing.

*Nierfunctiestoornis:*

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min dient de claritromycine dosis te worden gehalveerd, d.w.z. 250 mg per dag of in het geval van ernstige infecties 250 mg tweemaal daags. De behandeling mag bij deze patiënten niet langer dan 14 dagen duren. Omdat de tablet niet kan worden gehalveerd, kan de dosis niet lager zijn dan 500 mg per dag en dient Claritromycine retard CF 500 mg niet te worden gebruikt bij deze patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.3).

*Leverfunctiestoornis:*

Het gebruik van Claritromycine retard CF wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Wijze van toediening

- De tabletten moeten in zijn geheel worden doorgeslikt.
- De tabletten moeten elke dag op hetzelfde tijdstip worden ingenomen.
- De tabletten moeten met voedsel worden ingenomen.

Duur van de behandeling:

De duur van de therapie met claritromycine is afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt en moet in elk geval door de arts worden bepaald.

- De gebruikelijke duur van de behandeling is 6 tot 14 dagen.
- De therapie moet gedurende minimaal 2 dagen nadat de symptomen zijn verdwenen worden gecontinueerd.
- Bij infecties met *Streptococcus pyogenes* (groep A bèta-hemolytische streptokokken) moet de duur van de therapie minimaal 10 dagen zijn.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2024	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW110384	<b>Rev.</b> 7.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
Claritromycine retard CF 500 mg, filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Claritromycine citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-3

### 4.3 Contra-indicaties

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

Omdat de dosis niet minder kan zijn dan 500 mg per dag is het gebruik van tabletten Claritromycine retard CF 500 mg met verlengde afgifte gecontra-indiceerd bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min. Bij deze patiëntenpopulatie kunnen alle andere farmaceutische vormen worden gebruikt.

Gelijktijdige toediening van claritromycine en een van de volgende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd: astemizol, cisapride, pimozide, terfenadine, omdat dit kan leiden tot een QT-prolongatie en hartritmestoornissen, inclusief ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie en torsade de pointes (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met ticagrelor, ivabradine of ranolazine is gecontra-indiceerd.

Gelijktijdige toediening van claritromycine en ergotamine of dihydro-ergotamine is gecontra-indiceerd omdat dit kan resulteren in ergotoxiciteit (zie rubriek 4.5).

Claritromycine mag niet worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van QT-verlenging (aangeboren of aangetoonde verworven QT-verlenging) of ventriculaire hartritmestoornissen, inclusief torsade de pointes (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Claritromycine dient niet gelijktijdig te worden gebruikt met HMG-CoA-reductaseremmers (statines), die uitgebreid worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (lovastatine of simvastatine), vanwege het verhoogde risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse (zie rubriek 4.5).

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

Claritromycine mag niet worden gebruikt bij patiënten die lijden aan ernstig leverfalen in combinatie met een nierfunctiestoornis.

Zoals met andere sterke CYP3A4-remmers dient claritromycine niet te worden gebruikt bij patiënten die colchicine gebruiken.

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

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De arts mag claritromycine niet voorschrijven aan zwangere vrouwen, met name gedurende de eerste drie maanden van de zwangerschap, zonder eerst een zorgvuldige afweging te hebben gemaakt van de voordelen ten opzichte van de risico's (zie rubriek 4.6).

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 04-2024	Authorisation	Disk: JW110384	Rev. 7.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	----------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clarithromycine retard CF 500 mg</b> , filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Clarithromycin citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-4

Clarithromycine wordt voornamelijk uitgescheiden door de lever. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van het antibioticum aan patiënten met een leverfunctiestoornis. Ook is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van claritromycine aan patiënten met een matig-ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis (zie ook rubriek 4.3).

Er zijn gevallen gemeld waarin het leverfalen fataal was (zie rubriek 4.8). Sommige patiënten kunnen een reeds bestaande leverziekte hebben of kunnen andere hepatotoxische geneesmiddelen hebben gebruikt. Aan patiënten moet worden geadviseerd om met de behandeling te stoppen en contact op te nemen met hun arts als zich tekenen en symptomen van een leverziekte ontwikkelen, zoals anorexia, geelzucht, donkere urine, pruritus of een pijnlijke buik.

Pseudo-membraneuze colitis is gemeld bij bijna alle antibacteriële middelen, inclusief macroliden en kan in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Bij gebruik van bijna alle antibacteriële middelen inclusief claritromycine is met *Clostridium difficile* samenhangende diarree (CDAD) gemeld, wat in ernst kan variëren van lichte diarree tot fatale colitis. Behandeling met antibacteriële middelen verandert de normale flora van het colon, wat kan leiden tot een overmatige groei van *C. difficile*. Bij alle patiënten die zich presenteren met diarree na gebruik van antibiotica moet CDAD worden overwogen. Omdat is gemeld dat CDAD tot na twee maanden na toediening van de antibacteriële middelen kan optreden, is een zorgvuldige medische anamnese noodzakelijk. Daarom moet ongeacht de indicatie staken van de claritromycinetherapie worden overwogen. Er moeten microbiële tests worden verricht en er moet een adequate behandeling worden ingesteld. Het gebruik van geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, moet worden vermeden.

Bij gelijktijdig gebruik van claritromycine en colchicine zijn postmarketing meldingen ontvangen van colchicinetoxiciteit, met name bij ouderen, wat in sommige gevallen optrad bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij sommige van deze patiënten is overlijden gemeld (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van claritromycine en colchicine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Voorzichtigheid is geboden met betrekking tot gelijktijdige toediening van claritromycine en triazolbenzodiazepines, zoals triazolam en midazolam (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden met betrekking tot gelijktijdige toediening van claritromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, met name aminoglycosiden. Tijdens en na de behandeling moet de werking van het vestibulum en het gehoororgaan worden bewaakt.

#### Cardiovasculaire voorvallen

Verlengde cardiale repolarisatie en verlenging van het QT-interval, met daaruit voortvloeiend een risico op de ontwikkeling van hartaritmieën en torsade de pointes, werden waargenomen bij behandelingen met macroliden waaronder claritromycine (zie rubriek 4.8). Aangezien de volgende situaties kunnen leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën (inclusief torsade de pointes), moet claritromycine daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij:

- Patiënten met kransslagaderaandoeningen, ernstige cardiale insufficiëntie, geleidingsstoornissen of klinische relevante bradycardie.
- Patiënten met een elektrolytstoornis. Claritromycine mag niet gegeven worden aan patiënten met hypokaliëmie (zie rubriek 4.3).
- Patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen met een QT-verlengend effect innemen (zie rubriek 4.5).

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2024	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW110384	<b>Rev.</b> 7.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clarithromycine retard CF 500 mg</b> , filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Clarithromycin citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-5

- Gelijktijdig gebruik van claritromycine met astemizol, cisapride, pimozide en terfenadine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- Claritromycine mag niet worden gebruikt bij patiënten met congenitale of gedocumenteerde verworven QT-prolongatie of met ventriculaire aritmie in de voorgeschiedenis (zie rubriek 4.3).

Epidemiologische onderzoeken naar het risico op ongewenste cardiovasculaire uitkomsten met macroliden hebben variabele resultaten opgeleverd. Enkele observationele onderzoeken hebben een zeldzaam kortetermijnrisico op aritmie, myocardinfarct en cardiovasculaire sterfte in verband met macroliden waaronder claritromycine vastgesteld. Bij het voorschrijven van claritromycine moet rekening worden gehouden met deze bevindingen en moet dit worden afgezet tegen de voordelen van behandeling.

Longontsteking: Gezien de zich ontwikkelende resistentie van *Streptococcus pneumoniae* tegen macroliden is het belangrijk dat een gevoeligheidstest wordt verricht wanneer claritromycine wordt voorgeschreven bij in de open bevolking opgelopen pneumonie. Voor in het ziekenhuis opgelopen pneumonie moet claritromycine worden gebruikt in combinatie met aanvullende hiervoor geschikte antibiotica.

Infecties van huid en weke delen, licht tot matig-ernstig van aard: deze infecties worden het vaakst veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes*, die allebei resistent kunnen zijn tegen macroliden. Daarom is het belangrijk dat een gevoeligheidstest wordt verricht. In gevallen waarbij geen bètalactam-antibiotica kunnen worden gebruikt (bv. bij een allergie) kunnen andere antibiotica, zoals clindamycine, het eerstekeus-preparaat zijn. Momenteel wordt ervan uitgegaan dat macroliden alleen een rol spelen bij sommige infecties van huid en weke delen, zoals bij infecties die worden veroorzaakt door *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris en erysipelas en in situaties waarin geen penicillinebehandeling mogelijk is.

In geval van ernstige acute overgevoeligheidsreacties, zoals anafylaxie, ernstige cutane bijwerkingen (SCAR) (bijv. acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse en geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), moet de behandeling met claritromycine onmiddellijk worden gestaakt en moet met spoed een passende behandeling worden ingesteld.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van claritromycine wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die cytochroom CYP3A4-enzymen induceren (zie rubriek 4.5).

HMG-CoA-reductaseremmers (statines): gelijktijdig gebruik van claritromycine met lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid dient betracht te worden bij het voorschrijven van claritromycine samen met statines. Gevallen van rhabdomyolyse zijn gemeld bij patiënten die claritromycine gelijktijdig met statines gebruikten. In situaties waar gelijktijdig gebruik van claritromycine met statines niet te vermijden is, moeten patiënten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van myopathie en wordt aanbevolen de laagst mogelijke dosering van de statine voor te schrijven. Gebruik van een statine die niet afhankelijk is van CYP3A4-metabolisme (bijv. fluvastatine of pravastatine) kan worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Orale hypoglycaemica/insulines: het gelijktijdig gebruik van claritromycine en orale hypoglycaemica (zoals sulfonylurea) en/of insuline kan resulteren in significante hypoglykemie. Zorgvuldige bewaking van de glucosespiegel wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2024	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW110384	<b>Rev.</b> 7.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
Claritromycine retard CF 500 mg, filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Claritromycine citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-6

Orale anticoagulantia: het risico van een ernstige bloeding en van significante verhogingen van INR (International Normalized Ratio) en protrombinetijd is aanwezig wanneer claritromycine gelijktijdig met warfarine wordt toegediend (zie rubriek 4.5). INR en protrombinetijden moeten frequent worden gecontroleerd terwijl patiënten gelijktijdig claritromycine en orale anticoagulantia ontvangen. Voorzichtigheid is geboden wanneer claritromycine gelijktijdig wordt toegediend met direct werkende orale anticoagulantia zoals dabigatran, rivaroxaban, apixaban en edoxaban, met name bij patiënten met een hoog risico op bloedingen (zie rubriek 4.5).

Bij de selectie van claritromycine voor de behandeling van een individuele patiënt moet rekening worden gehouden met de geschiktheid van het gebruik van een macrolide antibacterieel middel op basis van een adequate diagnose waarbij de bacteriële etiologie van de infectie voor de goedgekeurde indicaties en de prevalentie van resistentie tegen claritromycine of andere macroliden wordt geverifieerd.

In gebieden met een hoge incidentie van erytromycine-A-resistentie is het met name belangrijk om de evolutie van het patroon van vatbaarheid voor claritromycine en andere antibiotica in overweging te nemen.

Claritromycine moet worden gereserveerd voor gedocumenteerde faryngitis met bèta-hemolytische streptokokken van groep A waarbij behandeling met bètalactam-antibiotica niet kan worden toegepast.

Bij gebruik van antibiotica zoals claritromycine om infectie met *H. pylori* te behandelen, kan resistentie optreden.

Langdurig gebruik kan, net als met andere antibiotica, resulteren in kolonisatie met verhoogde aantallen niet gevoelige bacteriën en schimmels. In geval van superinfectie dient gepaste therapie te worden gestart.

Ook moet aandacht worden gegeven aan de mogelijkheid van kruisresistentie tussen claritromycine en andere macrolide geneesmiddelen, en lincomycine en clindamycine.

Elk tablet bevat 293,2 mg lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het gebruik van de volgende geneesmiddelen is strikt gecontra-indiceerd als gevolg van de kans op ernstige geneesmiddelinteracties:

##### Cisapride, pimozide, astemizol en terfenadine

Verhoogde cisapridewaarden zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig claritromycine en cisapride ontvingen. Dit kan leiden tot QT-prolongatie en cardiale aritmieën inclusief ventriculaire tachycardie, ventriculaire defibrillatie en torsade de pointes. Vergelijkbare effecten zijn waargenomen bij patiënten die gelijktijdig claritromycine en pimozide gebruikten (zie rubriek 4.3).

Van macroliden is gemeld dat ze het metabolisme van terfenadine wijzigen, wat resulteert in verhoogde waarden terfenadine wat soms gepaard is gegaan met hartritme stoornissen zoals QT-prolongatie, ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie en torsade de pointes (zie rubriek 4.3). In een onderzoek

Department of Regulatory Affairs	Date: 04-2024	Authorisation	Disk: JW110384	Rev. 7.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	----------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clarithromycine retard CF 500 mg</b> , filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Clarithromycin citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-7

met 14 gezonde vrijwilligers resulteerde de gelijktijdige toediening van claritromycine en terfenadine in een twee- tot drievoudige stijging van de waarde van de zure metaboliet van terfenadine in serum en in een prolongatie van de QT-interval, wat niet tot een klinisch detecteerbaar effect leidde. Vergelijkbare effecten zijn waargenomen bij gelijktijdige toediening van astemizol en andere macroliden.

#### Ergotamine/dihydro-ergotamine

Postmarketingmeldingen duiden erop dat gelijktijdige toediening van claritromycine met ergotamine of dihydro-ergotamine in verband wordt gebracht met acute ergototoxiciteit, gekenmerkt door vasospasme, en ischemie van de ledematen en ander weefsel inclusief het centraal zenuwstelsel.

Gelijktijdige toediening van claritromycine en deze geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### HMG-CoA-reductase-remmers (statines)

Gelijktijdig gebruik van claritromycine met lovastatine of simvastatine is gecontra-indiceerd omdat deze statines uitgebreid worden gemetaboliseerd door CYP3A4 en gelijktijdige behandeling met claritromycine de plasmaconcentratie verhoogt waardoor het risico op myopathie waaronder rhabdomyolyse toeneemt (zie rubriek 4.3). Gevallen van rhabdomyolyse zijn gemeld bij patiënten die claritromycine gelijktijdig met statines gebruikten. Als behandeling met claritromycine niet te vermijden is, dient de behandeling met lovastatine of simvastatine gedurende de behandelingskuur te worden opgeschort.

Voorzichtigheid dient betracht te worden bij het voorschrijven van claritromycine samen met statines. In situaties waar gelijktijdig gebruik van claritromycines met statines niet te vermijden is, wordt aanbevolen de laagst geregistreerde dosis van de statine voor te schrijven. Gebruik van een statine die niet afhankelijk is van CYP3A4-metabolisme (bijv. fluvastatine) kan worden overwogen. Patiënten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van myopathie.

Het gebruik van claritromycine is ook gecontra-indiceerd bij ticagrelor, ivabradine en ranolazine (zie rubriek 4.3).

#### *Effecten van andere geneesmiddelen op claritromycine*

Geneesmiddelen die het CYP3A4 enzym induceren (bijv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, sintjanskruid) kunnen het metabolisme van claritromycine induceren. Dit kan resulteren in subtherapeutische waarden van claritromycine wat kan leiden tot een verminderde werkzaamheid. Verder kan het nodig zijn de plasmawaarden van de CYP3A4-inductor te controleren, omdat de waarden kunnen stijgen als gevolg van de CYP3A4-remming door claritromycine (zie ook de relevante productinformatie van de betreffende CYP3A4-inductor).

Gelijktijdige toediening van rifabutine en claritromycine resulteerde in een verhoging van rifabutine serumconcentraties en een verlaging van claritromycine serumconcentraties en ging gepaard met een toename van het risico op uveïtis.

Van de volgende geneesmiddelen is bekend dat ze de circulerende concentraties claritromycine beïnvloeden of dat dit wordt vermoed; een aanpassing van de dosering claritromycine of het overwegen van andere behandelingen kan noodzakelijk zijn.

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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2024	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW110384	<b>Rev.</b> 7.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
Claritromycine retard CF 500 mg, filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Claritromycin citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-8

Sterke inductoren van het cytochroom-P450-stofwisselingssysteem, zoals efavirenz, nevirapine, rifampicine, rifabutine en rifapentine, kunnen het metabolisme van claritromycine versnellen en zo de plasmawaarden van claritromycine verlagen, terwijl de plasmawaarde van 14-OH-claritromycine, een metaboliet die ook microbiologische actief is, wordt verhoogd. Omdat de microbiologische activiteit van claritromycine en 14-OH-claritromycine voor verschillende bacteriën verschillend zijn, kan het beoogde therapeutische effect tijdens gelijktijdige toediening van claritromycine en enzyminductoren worden aangetast.

#### Etravirine

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

#### Fluconazol

Gelijktijdige toediening van 200 mg fluconazol per dag en 500 mg claritromycine tweemaal per dag aan 21 gezonde vrijwilligers leidde tot een stijging van de gemiddelde minimale steady-state-concentratie van claritromycine ( $C_{min}$ ) en een AUC (area under the curve) van respectievelijk 33% en 18%. Steady-state-concentraties van de actieve metaboliet 14-OH-claritromycine werden door gelijktijdige toediening van fluconazol niet significant aangetast. Er is geen aanpassing van de dosis claritromycine noodzakelijk.

#### Ritonavir

In een farmacokinetisch onderzoek werd aangetoond dat de gelijktijdige toediening van 200 mg ritonavir eens per acht uur en 500 mg claritromycine eens per 12 uur resulteerde in een duidelijke remming van het metabolisme van claritromycine. Bij gelijktijdige toediening van ritonavir steeg de  $C_{max}$  van claritromycine met 31%, steeg de  $C_{min}$  met 182% en steeg de AUC met 77%. Er werd een in wezen volledige remming van de vorming van 14-OH-claritromycine opgemerkt. Vanwege het grote therapeutische venster voor claritromycine zou bij patiënten met een normale nierfunctie geen lagere dosering noodzakelijk zijn.

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis moeten echter de volgende aanpassingen van de dosering worden overwogen: bij patiënten met een  $CL_{CR}$  30 tot 60 ml/min moet de dosis claritromycine met 50% worden verlaagd. Bij patiënten met een  $CL_{CR}$  van minder dan 30 ml/min moet de dosis claritromycine met 75% worden verlaagd waarbij een hiervoor geschikt claritromycine-preparaat wordt gebruikt. Doses claritromycine groter dan 1 g/dag mogen niet gelijktijdig met ritonavir worden toegediend.

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis moeten vergelijkbare dosisaanpassingen worden overwogen wanneer ritonavir samen met andere HIV proteaseremmers inclusief atazanavir en saquinavir wordt gebruikt als farmacokinetische versterker (zie de rubriek hieronder, bidirectionele farmacokinetische interacties).

#### *Effecten van claritromycine op andere geneesmiddelen*

##### *Op CYP3A gebaseerde interacties*

Gelijktijdige toediening van claritromycine, waarvan bekend is dat het CYP3A remt, met een geneesmiddel dat voornamelijk wordt gemetaboliseerd door CYP3A kan in verband worden gebracht met verhogingen van de geneesmiddelenconcentraties, wat zowel de therapeutische als de ongewenste effecten van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel kan versterken of verlengen.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2024	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW110384	<b>Rev.</b> 7.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------



Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Claritromycine retard CF 500 mg</b> , filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Claritromycine citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-9

Claritromycine moet met de benodigde voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die worden behandeld met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat het CYP3A-enzymsubstraten zijn, met name als het CYP3A-substraat een smalle veiligheidsmarge heeft (bv. carbamazepine) en/of als het substraat door dit enzym uitgebreid wordt gemetaboliseerd. Dosisaanpassing kan worden overwogen, en indien mogelijk moeten de serumconcentraties van geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A zorgvuldig worden bewaakt bij patiënten die gelijktijdig claritromycine ontvangen.

Van de volgende geneesmiddelen of geneesmiddelengroepen is bekend of wordt vermoed dat ze door hetzelfde CYP3A-isozym worden gemetaboliseerd: alprazolam, astemizol, carbamazepine, cilostazol, cisapride, cyclosporine, disopyramide, ergotalkaloïden, lovastatine, methylprednisolon, midazolam, omeprazol, orale anticoagulantia (bijv. warfarine, rivaroxaban, apixaban, zie rubriek 4.4), atypische antipsychotica (bijv. quetiapine), pimozide, kinidine, rifabutine, sildenafil, simvastatine, sirolimus, tacrolimus, terfenadine, triazolam en vinblastine, maar deze lijst is niet volledig. Geneesmiddel die door vergelijkbare mechanismen een interactie aangaan via andere iso-enzymen binnen het cytochroom-P450-systeem zijn onder meer fenytoïne, theofylline en valproaat.

#### *Corticosteroiden*

Voorzichtigheid 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.

#### 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).

#### Antiaritmica

Er is postmarketing melding gemaakt van torsade de pointes wat optreedt bij gelijktijdig gebruik van claritromycine met kinidine of disopyramide. Tijdens gelijktijdige toediening van claritromycine met deze geneesmiddelen moeten electrocardiogrammen op QT-prolongatie worden gecontroleerd. De serumconcentraties van kinidine of disopyramide dienen tijdens de claritromycine therapie gecontroleerd te worden.

Er zijn post-marketing meldingen van hypoglykemie bij gelijktijdige toediening van claritromycine en disopyramide. Daarom dient gedurende gelijktijdige toediening van claritromycine en disopyramide de bloedsuikerspiegel te worden gecontroleerd.

#### Orale bloedglucoseverlagende middelen/Insuline

Bij bepaalde bloedsuikerverlagende middelen, zoals nateglinide en repaglinide, kan remming van het CYP3A enzym door claritromycine zijn betrokken hetgeen bij gelijktijdig gebruik hypoglykemie kan veroorzaken. Zorgvuldige controle van glucosewaarden wordt aanbevolen.

#### Omeprazol

Aan gezonde volwassen proefpersonen werd (eens per 8 uur 500 mg) claritromycine in combinatie met omeprazol (40 mg per dag) toegediend. Door de gelijktijdige toediening van claritromycine stegen de

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2024	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW110384	<b>Rev.</b> 7.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clarithromycine retard CF 500 mg</b> , filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Clarithromycin citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-10

steady-state-plasmaconcentraties van omeprazol (de  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  en  $t_{1/2}$  stegen met respectievelijk 30%, 89% en 34%). Bij toediening van alleen omeprazol was de gemiddelde pH-waarde in de maag per 24 uur 5,2 en wanneer omeprazol samen met erytromycine werd toegediend was dit 5,7.

#### Sildenafil, tadalafil en vardenafil

Elk van deze fosfodiësteraseremmers worden, op zijn minst gedeeltelijk, door CYP3A gemetaboliseerd, en CYP3A kan door gelijktijdig toegediend claritromycine worden geremd. Gelijktijdige toediening van claritromycine met sildenafil, tadalafil of vardenafil resulteert waarschijnlijk in een hogere blootstelling aan fosfodiësteraseremmer. Doseringverlaging van sildenafil, tadalafil en vardenafil dient te worden overwogen bij gelijktijdig gebruik van deze middelen met claritromycine.

#### Theofylline, carbamazepine

Resultaten van klinisch onderzoek duiden op een bescheiden, maar statistisch significante ( $p \leq 0,05$ ) stijging van circulerende theofylline- of carbamazepinewaarden wanneer een van deze geneesmiddelen gelijktijdig met claritromycine werd toegediend. Een reductie van de dosis moet mogelijk worden overwogen.

#### Tolterodine

De primaire route van het metabolisme voor tolterodine is via de 2D6-isoform van cytochroom P450 (CYP2D6). In een subset van de populatie die verstoken is van CYP2D6 is echter vastgesteld dat de stofwisselingsroute via CYP3A loopt.

In deze subsetpopulatie resulteert de reiniging van CYP3A in een significant hogere serumconcentratie van tolterodine. In de populatie met langzame metaboliseerders van CYP2D6 kan een reductie van de dosering tolterodine in aanwezigheid van CYP3A-remmers, zoals claritromycine, noodzakelijk zijn.

#### Triazolobenzodiazepinen (bv. alprazolam, midazolam, triazolam)

Bij gelijktijdige toediening van midazolam met claritromycine-tabletten (tweemaal daags 500 mg) nam de AUC van midazolam na intraveneuze toediening van midazolam met een factor 2,7 toe en na orale toediening met een factor 7. Gelijktijdige toediening van orale midazolam en claritromycine moet worden vermeden. Wanneer intraveneuze midazolam gelijktijdig met claritromycine wordt toegediend, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd zodat de dosis eventueel kan worden aangepast.

Dezelfde voorzorgsmaatregelen moeten ook worden toegepast op andere benzodiazepinen die door CYP3A worden gemetaboliseerd, inclusief triazolam en alprazolam. Bij benzodiazepinen die voor de eliminatie niet afhankelijk zijn van CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam) is een klinisch belangrijke interactie met claritromycine onwaarschijnlijk.

Bij gelijktijdig gebruik van claritromycine en triazolam zijn postmarketing meldingen gedaan van geneesmiddelinteracties en effecten op het centraal zenuwstelsel (CZS) (bv. slaperigheid en verwarring). Het bewaken van de patiënt op verhoogde farmacologische effecten op het CZS wordt geadviseerd.

#### *Andere geneesmiddelinteracties*

#### Aminoglycosiden

Voorzichtigheid is geboden met betrekking tot gelijktijdige toediening van claritromycine met andere ototoxische geneesmiddelen, vooral met aminoglycosiden (zie rubriek 4.4).

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2024	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW110384	<b>Rev.</b> 7.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clarithromycine retard CF 500 mg</b> , filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Clarithromycine citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-11

### Colchicine

Colchicine is een substraat voor zowel CYP3A als het efflux transporteiwit P-glycoproteïne (Pgp). Van claritromycine en andere macroliden is bekend dat ze CYP3A en Pgp remmen. Bij gelijktijdige toediening van claritromycine en colchicine kan remming van Pgp en/of CYP3A door claritromycine leiden tot een verhoogde blootstelling aan colchicine (zie rubriek 4.3 en 4.4).

### Digoxine

Van digoxine wordt gedacht dat het een substraat is voor het efflux transporteiwit P-glycoproteïne (Pgp). Van claritromycine is bekend dat het Pgp remt. Bij gelijktijdige toediening van claritromycine en digoxine kan remming van Pgp door claritromycine leiden tot een verhoogde blootstelling aan digoxine. Verhoogde digoxineconcentraties in serum bij patiënten die gelijktijdig claritromycine en digoxine ontvingen, zijn ook gemeld bij postmarketing surveillance. Bij sommige patiënten werden klinische tekenen waargenomen die consistent waren met digoxinetoxiciteit, inclusief potentieel fatale aritmieën. De digoxineconcentraties in serum moeten zorgvuldig worden gecontroleerd wanneer patiënten gelijktijdig digoxine en claritromycine ontvangen.

### Zidovudine

Gelijktijdige orale toediening van claritromycinetabletten en zidovudine aan met hiv geïnfecteerde volwassen patiënten kan resulteren in lagere steady-state-concentraties van zidovudine. Omdat claritromycine de absorptie van gelijktijdig toegediende orale zidovudine lijkt te verstoren, kan deze interactie grotendeels worden vermeden door het verspreiden van de toediening van de doses claritromycine en zidovudine zodat er tussen elke toediening van een van deze geneesmiddelen een interval van 4 uur zit.

Deze interactie lijkt niet op te treden bij met hiv geïnfecteerde pediatrische patiënten die claritromycinesuspensie en zidovudine of dideoxyinosine gebruiken. Deze interactie is onwaarschijnlijk wanneer claritromycine via een intraveneuze infusie wordt toegediend.

### Fenytoïne en valproaat

Er zijn spontane of gepubliceerde rapportages van interacties van CYP3A-remmers, inclusief claritromycine met geneesmiddelen waarvan niet wordt aangenomen dat deze worden gemetaboliseerd door CYP3A (bijv. fenytoïne en valproaat).

Het verdient aanbeveling om bij deze geneesmiddelen de serumwaarde vast te stellen wanneer ze gelijktijdig met claritromycine worden toegediend.

Er zijn verhoogde serumwaarden gemeld.

### 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.

### *Bi-directionele geneesmiddelinteracties*

#### Atazanavir

Zowel claritromycine als atazanavir zijn substraten en remmers van CYP3A, en er zijn aanwijzingen voor een bidirectionele geneesmiddelinteractie. Gelijktijdige toediening van claritromycine (tweemaal daags 500 mg) en atazanavir (eenmaal daags 400 mg) resulteerde in een factor 2 stijging van de blootstelling

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2024	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW110384	<b>Rev.</b> 7.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clarithromycine retard CF 500 mg</b> , filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Clarithromycin citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-12

aan claritromycine en een daling van 70% in de blootstelling aan 14-OH-claritromycine, met een stijging van 28% van de AUC van atazanavir.

Vanwege het grote therapeutische venster voor claritromycine zou geen lagere dosering noodzakelijk zijn bij patiënten met een normale nierfunctie.

Bij patiënten met een matig-ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30 tot 60 ml/min) moet de dosis claritromycine met 50% worden verlaagd.

Bij patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min moet de dosis claritromycine met 75% worden verlaagd waarbij een hiervoor geschikt claritromycine-preparaat wordt gebruikt.

Doses claritromycine groter dan 1000 mg/dag mogen niet gelijktijdig met proteaseremmers worden toegediend.

#### Calciumantagonisten

Vanwege het risico van hypotensie is voorzichtigheid is geboden met betrekking tot de gelijktijdige toediening van claritromycine en calciumantagonisten die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (bijv. verapamil, amlodipine, diltiazem). De plasmaconcentraties van zowel claritromycine als de calciumantagonisten kan door interactie toenemen. Hypotensie, bradyaritmieën en lactaatacidose zijn waargenomen bij patiënten die gelijktijdig claritromycine en verapamil gebruikten.

#### Itraconazol

Zowel claritromycine als itraconazol zijn substraten en remmers van CYP3A, wat leidt tot een bidirectionele geneesmiddelinteractie: claritromycine kan de plasmawaarden van itraconazol verhogen, terwijl itraconazol de plasmawaarden van claritromycine kan verhogen.

Patiënten die gelijktijdig itraconazol en claritromycine gebruiken, moeten zorgvuldig worden bewaakt op tekenen voor en symptomen van een verhoogd of verlengd farmacologisch effect.

#### Saquinavir

Zowel claritromycine als saquinavir zijn substraten en remmers van CYP3A, en er zijn aanwijzingen voor een bidirectionele geneesmiddelinteractie.

Gelijktijdige toediening van claritromycine (500 mg tweemaal daags) en saquinavir (zachte gelatinecapsules, 1200 mg driemaal daags) aan 12 gezonde vrijwilligers resulteerde in een steady-state AUC en C<sub>max</sub> van saquinavir die 177% en 187% hoger waren dan die werden gezien bij gebruik van uitsluitend saquinavir.

De AUC en C<sub>max</sub>-waarden van claritromycine waren ongeveer 40% hoger dan die werden gezien bij gebruik van uitsluitend claritromycine. Er is geen dosisaanpassing vereist wanneer de twee geneesmiddelen gedurende korte tijd bij de onderzochte doses/samenstellingen gelijktijdig worden toegediend.

Observaties uit onderzoek naar interactie tussen geneesmiddelen met behulp van het zachte gelatinecapsule-preparaat is mogelijk niet representatief voor de effecten die worden gezien bij gebruik van de harde gelatinecapsule saquinavir.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2024	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW110384	<b>Rev.</b> 7.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clarithromycine retard CF 500 mg</b> , filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Clarithromycin citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-13

Observaties uit geneesmiddelinteractieonderzoek uitgevoerd met alleen saquinavir is mogelijk niet representatief voor de effecten die worden waargenomen bij saquinavir/ritonavir-therapie. Wanneer saquinavir gelijktijdig met ritonavir wordt toegediend, moeten de potentiële effecten van ritonavir op claritromycine in overweging worden genomen.

#### Lomitapide

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

### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

#### Zwangerschap

De veiligheid van claritromycine voor gebruik tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Op basis van de variabele resultaten die zijn verkregen uit onderzoek met dieren en ervaring bij mensen kan de mogelijkheid van ongewenste effecten op de embryofetale ontwikkeling niet worden uitgesloten. Sommige observationele onderzoeken die de blootstelling aan claritromycine 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 claritromycine, tijdens de zwangerschap leveren tegenstrijdige resultaten op. Daarom wordt gebruik tijdens de zwangerschap afgeraden zonder een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's.

#### Borstvoeding

De veiligheid van claritromycine voor gebruik bij het geven van borstvoeding aan pasgeborenen is niet vastgesteld. Claritromycine wordt uitgescheiden in de moedermelk in kleine hoeveelheden. Er wordt geschat dat een zuigeling die uitsluitend borstvoeding krijgt ongeveer 1,7% van de dosis claritromycine binnen zou krijgen, aangepast aan het gewicht van de moeder.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van claritromycine op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Voordat een patiënt een voertuig bestuurt of een machine bedient moet rekening worden gehouden met de kans op duizeligheid, vertigo, verwarring en disoriëntatie.

### 4.8 Bijwerkingen

#### *a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

De meest frequent en vaak voorkomende bijwerkingen die zowel bij volwassenen als bij pediatrische patiënten optreden bij claritromycinetherapie zijn buikpijn, diarree, misselijkheid, braken en smaakvervorming.

Deze bijwerkingen zijn gewoonlijk licht van aard en zijn consistent met het bekende veiligheidsprofiel van macrolide antibiotica (zie rubriek b van rubriek 4.8).

Tijdens klinisch onderzoek werden geen significante verschillen waargenomen in de incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen tussen patiëntenpopulaties met en zonder reeds bestaande mycobacteriële infecties.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2024	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW110384	<b>Rev.</b> 7.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clarithromycine retard CF 500 mg</b> , filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Clarithromycin citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-14

*b. Tabellarische samenvatting van de bijwerkingen*

De volgende tabel geeft de bijwerkingen weer die in het klinisch onderzoek en tijdens postmarketing-ervaringen zijn gemeld bij gebruik van claritromycinetabletten met verlengde afgifte.

De bijwerkingen waarvan het ten minste mogelijk wordt geacht dat ze gerelateerd zijn aan de behandeling met claritromycine worden weergegeven, met behulp van de volgende conventie ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); niet bekend (bijwerkingen uit postmarketing-ervaringen, de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Wanneer de ernst kan worden bepaald, worden de bijwerkingen binnen iedere frequentiegroep gerangschikt naar afnemende ernst.

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie*</b>	<b>Bijwerking</b>
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Soms	Gastro-enteritis Candidiasis Vaginale infectie
	Niet bekend	Pseudo-membraneuze colitis Erysipelas
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Soms	Leukopenie
	Niet bekend	Agranulocytose Trombocytopenie
<i>Immuunsysteemaandoeningen<sup>5</sup></i>	Soms	Overgevoeligheid
	Niet bekend	Anafylactische reactie Angio-oedeem
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Soms	Anorexia Verminderde eetlust
<i>Psychische stoornissen</i>	Vaak	Slapeloosheid
	Soms	Angst Nervositeit
	Niet bekend	Psychotische stoornis Toestand van verwarring Depersonalisatie Depressie Desoriëntatie Hallucinaties Abnormale dromen Manie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	Dysgeusie Hoofdpijn Afwijkende smaakzin
	Soms	Duizeligheid Tremor Slaperigheid <sup>6</sup>

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2024	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW110384	<b>Rev.</b> 7.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clarithromycine retard CF 500 mg</b> , filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Clarithromycin citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-15

	Niet bekend	Convulsie Ageusie Parosmie Anosmie Paresthesie
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	Soms	Gehoorstoorntissen Tinnitus Vertigo
	Niet bekend	Doofheid
<i>Hartaandoeningen</i>	Soms	Hartstilstand Atriale fibrillatie QT-prolongatie op elektrocardiogram <sup>7</sup> Extrasystolen Palpitaties
	Niet bekend	Torsade de pointes <sup>7</sup> Ventriculaire tachycardie <sup>7</sup> Ventriculaire fibrillatie
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Niet bekend	Hemorragie <sup>8</sup>
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Soms	Epistaxis
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Vaak	Buikpijn Diarree <sup>9</sup> Dyspepsie Misselijkheid Braken
	Soms	Obstipatie Droge mond Oprispingen Winderigheid Stomatitis Glossitis Gastro-oesofageale refluxziekte Gastritis Proctalgie
	Niet bekend	Acute pancreatitis Tongverkleuring Tandverkleuring
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Vaak	Afwijkende leverfunctietest
	Soms	Verhoogde alanineamino-transferasewaarde Verhoogde aspartaatamino-transferasewaarde
	Niet bekend	Leverfalen <sup>10</sup> Hepatocellulaire geelzucht
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Vaak	Huiduitslag Hyperhidrose

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2024	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW110384	<b>Rev.</b> 7.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clarithromycine retard CF 500 mg</b> , filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Clarithromycin citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-16

	Soms	Pruritus Urticaria
	Niet bekend	Stevens-Johnson-syndroom <sup>5</sup> toxische epidermale necrolyse <sup>5</sup> Geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Acne
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Soms	Myalgie
	Niet bekend	Rhabdomyolyse <sup>11</sup> Myopathie
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Niet bekend	Nierfalen Interstitiële nefritis
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Soms	Asthenie
<i>Onderzoeken</i>	Niet bekend	INR (International normalised ratio) verhoogd <sup>8</sup> Protrombinetijd verlengd <sup>8</sup> Kleur van de urine afwijkend

<sup>5,7,9,10</sup> Zie rubriek a.

<sup>6,8,11</sup> Zie rubriek c.

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

Bij sommige gevallen van rhabdomyolyse was claritromycine gelijktijdig gebruikt met statines, fibraten, colchicine of allopurinol (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er zijn post-marketing meldingen gedaan van geneesmiddeleninteracties en effecten op het centraal zenuwstelsel (bijv. slaperigheid en verwarring) bij gelijktijdig gebruik van claritromycine en triazolam. Het wordt aanbevolen de patiënt te controleren op toegenomen farmacologische effecten op het centraal zenuwstelsel (zie rubriek 4.5).

Zeldzame gevallen zijn gerapporteerd van claritromycine tabletten met verlengde afgifte in de ontlasting, waarvan veel voorkwamen bij patiënten met anatomische (waaronder ileostoma en colostoma) of functionele stoornissen aan het maag-darmstelsel met verkorte gastro-intestinale transit tijden. In verschillende gevallen ging het voorkomen van tabletrestanten gepaard met diarree. Het wordt aanbevolen om patiënten bij wie tabletrestanten in de ontlasting voorkomen en die geen verbetering in hun conditie ondervinden op een andere claritromycine formulering (bijv. suspensie) of een ander antibioticum over te zetten.

Bijzondere populatie: Bijwerkingen bij immunogecompromitteerde patiënten (zie rubriek e).

#### *d. Pediatrijsche patiënten*

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2024	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW110384	<b>Rev.</b> 7.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------



Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clarithromycine retard CF 500 mg</b> , filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Clarithromycin citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-17

Bij kinderen van 6 maanden tot 12 jaar oud is klinisch onderzoek met een pediatrische suspensie claritromycine verricht. Daarom moet bij kinderen jonger dan 12 jaar een pediatrische suspensie claritromycine worden gebruikt. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een doseringsregime voor het gebruik van een intraveneus preparaat claritromycine te geven voor patiënten jonger dan 18 jaar.

Naar verwachting zijn de frequentie, de soort en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen hetzelfde als bij volwassenen.

*e. Andere bijzondere populaties*

Immunogecompromitteerde patiënten

Bij aids en andere immunogecompromitteerde patiënten die voor mycobacteriële infecties gedurende langere tijd met de hogere doses claritromycine werden behandeld was het vaak moeilijk om onderscheid te maken tussen bijwerkingen die het gevolg waren van toediening van claritromycine of die het gevolg waren van onderliggende tekenen van de ziekte humaan-immunodeficiëntievirus (hiv) of van een intercurrente ziekte.

Bij volwassen patiënten waren de meest gemelde bijwerkingen bij behandeling met een totale dagelijkse dosis van 1000 mg en 2000 mg claritromycine: misselijkheid, braken, smaakvervorming, buikpijn, diarree, huiduitslag, winderigheid, hoofdpijn, obstipatie, gehoorstoornis, verhoogde waarden voor SGOT (Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase) en SGPT (Serum Glutamic Pyruvate Transaminase). Andere bijwerkingen met een lage frequentie waren onder meer dyspneu, slapeloosheid en een droge mond. Bij patiënten die met 1000 mg en 2000 mg werden behandeld was de incidentie vergelijkbaar, maar bij patiënten die een totale dagelijkse dosis van 4000 mg claritromycine ontvingen, was de frequentie ongeveer 3 tot 4 maal zo groot.

Bij deze immunogecompromitteerde patiënten werden de laboratoriumwaarden beoordeeld door het analyseren van die waarden die zich buiten het ernstig abnormale niveau (dat wil zeggen de extreem hoge of lage grens) voor de gespecificeerde test bevonden. Op basis van deze criteria had ongeveer 2% tot 3% van deze patiënten die dagelijks 1000 mg of 2000 mg claritromycine ontvingen ernstige abnormale verhoogde waarden voor SGOT en SGPT, en abnormaal lage aantallen witte bloedcellen en trombocyten. Een lager percentage patiënten in deze twee doseringsgroepen had ook een verhoogde waarde voor het ureumgehalte van het bloed. Een iets hogere incidentie van abnormale waarden voor alle parameters behalve witte bloedcellen werd opgemerkt bij patiënten die dagelijks 4000 mg ontvingen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

**4.9 Overdosering**

Uit meldingen blijkt dat de inname van grote hoeveelheden claritromycine naar verwachting gastro-intestinale symptomen veroorzaakt. Een patiënt met een bipolaire stoornis in de ziektegeschiedenis nam 8 gram claritromycine in en vertoonde een gewijzigde mentale status, paranoïde gedrag, hypokaliëmie en hypoxemie.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2024	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW110384	<b>Rev.</b> 7.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clarithromycine retard CF 500 mg</b> , filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Clarithromycin citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-18

Bijwerkingen die als gevolg van een overdosis optreden, moeten worden behandeld door een prompte eliminatie van nog niet geabsorbeerd geneesmiddel en het nemen van ondersteunende maatregelen. Net als bij andere macroliden worden de claritromycinewaarden in serum naar verwachting niet noemenswaardig beïnvloed door hemodialyse of peritoneale dialyse.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

#### ATC-indeling

Farmacotherapeutische categorie: Anti-infectieus, ATC-code: J01FA09.

#### Werkingsmechanisme

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

De 14(R)-hydroxy-metabooliet claritromycine, een product van het metabolisme van de moederstof bij mensen, heeft ook een antimicrobiële werking. De metabooliet is bij de meeste organismen, inclusief *Mycobacterium* spp., minder actief dan de moederverbinding. Een uitzondering is *Haemophilus influenzae* waartegen de metabooliet 1 tot 2 maal actiever is dan de moederverbinding. Claritromycine toonde in combinatie met de metabooliet een stam-afhankelijk additief of synergetisch effect, zowel *in vitro* als *in vivo*.

#### Verband tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek

Clarithromycine wordt in lichaamsweefsel en in lichaamsvocht uitgebreid gedistribueerd. Vanwege de hoge mate van weefselpenetratie zijn de intracellulaire concentraties hoger dan de concentraties in serum. De belangrijkste farmacodynamische parameters voor het voorspellen van de macrolide activiteit zijn niet afdoende vastgesteld. De tijd boven de MIC (T/MIC) kan het best correleren met de werkzaamheid van claritromycine, maar omdat de claritromycineconcentratie die in het weefsel van de luchtwegen en in het vocht op de epitheellaag wordt bereikt groter is dan de concentratie in plasma is het mogelijk dat het gebruik van parameters op basis van de plasmaconcentraties de respons voor luchtweginfecties niet goed voorspellen.

Clarithromycineconcentraties in tonsillen en het totale longweefsel zijn een factor 2 tot 6 hoger dan de concentraties die in het serum worden waargenomen. Hieronder worden de weefsel- en serumconcentraties weergegeven die in Abbott-onderzoek werden waargenomen bij gebruik van tabletten met directe afgifte.

<b>Gemiddelde claritromycineconcentratie [250 mg tweemaal daags]</b>		
Weefseltype	Weefsel	Serum
Tonsil	1,6 µg/g	0,8 µg/g
Longen	8,8 µg/g	1,7 µg/g

De farmacokinetiek van oraal toegediende claritromycinetabletten met verlengde afgifte (XR) is onderzocht bij volwassenen (zie rubriek 5.2) en vergeleken met claritromycinetabletten van 250 mg en

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2024	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW110384	<b>Rev.</b> 7.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clarithromycine retard CF 500 mg</b> , filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Clarithromycin citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-19

500 mg met directe afgifte. Bij toediening van gelijke dagelijkse doses bleek de omvang van de absorptie – area under curve (AUC) – hetzelfde te zijn. Van de equivalente AUC's zou worden verwacht dat deze de weefselconcentraties op gelijke hoogte zouden brengen met de hoogte die wordt waargenomen bij claritromycinetabletten met directe afgifte.

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers is aangetoond dat de concentratie claritromycine in het vocht op de epitheellaag na toediening van het preparaat met verlengde afgifte gedurende 24 uur hoger bleef dan 1 µg/ml en gedurende maximaal 18 uur hoger bleef dan 10 µg/ml. Bij de meeste proefpersonen was de concentratie claritromycine in het vocht op de epitheellaag ongeveer 30 maal hoger dan in plasma, en de verhouding leek onafhankelijk te zijn van de samenstelling en het tijdstip van beoordeling. Bij het preparaat met verlengde afgifte werd een piekweefselconcentratie boven 40 µg/ml waargenomen, wat een uitgebreide opname van claritromycine in het longweefsel aantoonde. Dit niveau ligt ruim boven de MIC-waarden (minimum inhibitory concentration) van alle in de open bevolking opgelopen luchtwegpathogenen.

Clarithromycine stapelde uitgebreid in de alveolaire macrofagen (AM), met bij de meeste proefpersonen AM-waarden van ongeveer een factor 100 tot 600 hoger dan die in plasma en een factor 4 tot 18 hoger dan in het vocht op de epitheellaag. Terwijl concentraties 14(R)-hydroxy-claritromycine in AM bij sommige proefpersonen niet kwantificeerbaar en nogal variabel waren, waren de AM-waarden gewoonlijk hetzelfde voor de tabletten met directe afgifte als voor de tabletten met verlengde afgifte. De concentraties in AM waren groter dan die in plasma, maar accumulatie was minder voor de metaboliet dan voor de moederstof claritromycine.

#### *Resistentiemechanisme*

Verworven macrolideresistentie in *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* en *S. aureus* wordt primair gemedieerd door de aanwezigheid van een van twee mechanismen (te weten *erm* en *mef* of *msr*).

Ribosomale binding van het antimicrobiële middel wordt voorkomen door methylering van het ribosoom door een enzym (*erm*). Een andere optie is dat een efflux-mechanisme (*mef* of *msr*) kan voorkomen dat het antimicrobiële middel het ribosomale doel bereikt door het antimicrobiële middel uit de cel te pompen. Bij *Moraxella* of *Haemophilus* spp. zijn geen verworven resistentiemechanismen vastgesteld. Macrolideresistentie-mechanismen zijn even effectief tegen macroliden met 14-atomige ringen als tegen macroliden met 15-atomige ringen, inclusief erytromycine, claritromycine, roxitromycine en azitromycine. De mechanismen van penicillineresistentie en macrolideresistentie zijn niet gerelateerd.

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

Clarithromycine antagoniseert de bacteriële effecten van bètalactam-antibiotica. Ook de effecten van lincomycine en clindamycine worden geantagoniseerd, op zijn minst *in vitro*.

#### *Breekpunten*

Voor claritromycine zijn door de European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) de volgende breekpunten vastgesteld, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen vatbare organismen en resistente organismen.

De huidige EUCAST-breekpunten zijn als volgt:

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2024	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW110384	<b>Rev.</b> 7.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clarithromycine retard CF 500 mg</b> , filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Clarithromycin citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-20

EUCAST-breekpunten: macroliden, lincosamides, streptograminen - EUCAST klinische MIC-breekpunten 2010-04-27 (v 1.1)

	Stamgerelateerde breekpunten (S</R>)												Niet stamgerelateerde breekpunten <sup>A</sup> (S</R>)			
	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>Andere streptokokken</i>	<i>H.influenzae</i>	<i>M.catarr-haltis</i>	<i>N.gonorrhoeae</i>	<i>N.meningitidis</i>		<i>Gramnegatieve anaëroben</i>	<i>Grampositieve anaëroben</i>	
<b>Clarithromycine</b> <sup>B,C</sup>	RD	--	--	--	1/2	--	0,25 / 0,5	0,25 / 0,5	IE	1/32 <sub>D</sub>	0,25 / 0,5	--	--	--	--	IE

A. Niet-stamgerelateerde breekpunten zijn hoofdzakelijk bepaald op basis van farmacologische/farmacodynamische gegevens en zijn onafhankelijk van MIC-distributies van specifieke stammen. Ze zijn uitsluitend bedoeld voor gebruik bij stammen die niet in de tabel of in voetnoten worden genoemd. Echter, farmacodynamische gegevens voor de berekening van niet-stamgerelateerde breekpunten voor macroliden, lincosaminen en streptograminen zijn niet robuust, vandaar IE.

B. Erytromycine kan worden gebruikt voor het bepalen van de vatbaarheid van de vermelde bacteriën voor de andere macroliden (azitromycine, claritromycine en roxitromycine).

C. Claritromycine wordt gebruikt voor de eradicatie van *H. pylori* (MIC ≤ 0,25 mg/l voor wild-type-isolaten).

D. De correlatie tussen de *H. influenzae* macrolide MIC's en de klinische uitkomst is zwak. Daarom werden voor het categoriseren van wildtype *H.Influenzae* als tussenstadium breekpunten voor macroliden en gerelateerde antibiotica vastgesteld.

Clarithromycine wordt gebruikt voor de eradicatie van *H.pylori*: MIC (minimum inhibitory concentration) < 0,25 µg/ml wat door de Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) is vastgesteld als het gevoeligheidsbreekpunt.

De prevalentie van verkregen resistentiepercentages kan voor bepaalde stammen geografisch en met de tijd variëren, en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig moet men deskundig advies inwinnen wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het gebruik van een middel bij tenminste sommige soorten infecties twijfelachtig is.

#### Categorie 1: gevoelige organismen

Department of Regulatory Affairs	Date: 04-2024	Authorisation	Disk: JW110384	Rev. 7.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	----------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Claritromycine retard CF 500 mg</b> , filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Claritromycine citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-21

Grampositief	Gramnegatief	Overige
<i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus niger</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Streptococcus groep F</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> § <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>	<i>Chlamydia pneumoniae (TWAR)</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycobacterium intracellulare</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<b>Categorie 2: organismen waarbij verkregen resistentie een probleem kan zijn#</b>		
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistent tegen of gevoelig voor* meticilline) + <i>Staphylococcus coagulase</i> negatief + <i>Streptococcus pneumoniae</i> *+ <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptococcus groep B, C, G</i> <i>Streptococcus spp.</i>		
<b>Categorie 3: intrinsieke resistente organismen</b>		
<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
* soorten waartegen de werkzaamheid in klinisch onderzoek is aangetoond (indien gevoelig)		
§ voor het categoriseren van wildtype <i>H. influenzae</i> werden als tussenstadium breekpunten voor macroliden en gerelateerde antibiotica vastgesteld.		
+ verwijst naar stammen waarbij een hoog percentage resistentie (te weten meer dan 50%) is waargenomen in een of meer gebieden/landen/regio's van de EU.		
# ≥ 10% resistentie in minimaal één land binnen de Europese Unie		

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De kinetiek van oraal toegediende claritromycine met verlengde afgifte is onderzocht bij volwassenen en werd vergeleken met claritromycine-tabletten met directe afgifte van 250 mg en 500 mg. De omvang van de absorptie bleek bij toediening van een gelijke totale dagelijkse dosis hetzelfde te zijn. De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 50%. Er werd weinig tot geen niet-voorspelde accumulatie aangetroffen en de metabole dispositie veranderde bij geen van de stammen na meervoudige dosering. Op basis van de bevinding van gelijke absorptie zijn de volgende *in vitro* en *in vivo* gegevens van toepassing op het preparaat met verlengde afgifte.

### Distributie

*In vitro*: De resultaten van *in vitro*-onderzoek toonden aan dat de eiwitbinding van claritromycine in humaan plasma gemiddeld ongeveer 70% was bij een concentratie van 0,45-4,5 µg/ml. Een afname van de binding naar 41% bij 45,0 µg/ml duidde erop dat de bindingsplaatsen verzadigd zouden kunnen raken, maar dit trad alleen op bij concentraties die veel groter waren dan therapeutische geneesmiddelwaarden.

*In vivo*: De resultaten van *in vivo* onderzoek toonden aan dat de claritromycinewaarden in al het weefsel, behalve in het centrale zenuwstelsel, verscheidene malen hoger waren dan de circulerende geneesmiddelwaarden. De hoogste concentraties werden gevonden in het lever- en longweefsel, waar de verhouding weefsel tot plasma een verhouding van 10 tot 20 bereikte.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2024	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW110384	<b>Rev.</b> 7.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clarithromycine retard CF 500 mg</b> , filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Clarithromycin citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-22

Het farmacokinetische gedrag van claritromycine is niet-lineair. Bij niet-nuchtere patiënten die dagelijks 500 mg claritromycine met verlengde afgifte ontvingen, waren de maximale plasmaconcentratie in steady state van claritromycine en zijn actieve metaboliet 14-hydroxy claritromycine respectievelijk 1,3 en 0,48 µg/ml. Wanneer de dosering werd verhoogd naar dagelijks 1000 mg, dan waren de steady-state-waarden respectievelijk 2,4 µg/ml en 0,67 µg/ml.

#### Biotransformatie

Het metabolisme vindt plaats in de lever en daarbij is het P450-cytochroomstelsel betrokken. Er worden drie metabolieten beschreven: N-demethyl-claritromycine, decladinosyl-claritromycine en 14-hydroxy-claritromycine. De halfwaardetijd van de moederstof en de metaboliet waren respectievelijk ongeveer 5,3 uur en 7,7 uur. De schijnbare halfwaardetijden voor zowel claritromycine als zijn gehydroxylerde metaboliet waren bij hogere doses langer.

#### Eliminatie

Via urine werd ongeveer 40% van de claritromycinedosis uitgescheiden.

Via de feces werd ongeveer 30% uitgescheiden.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoek bij herhaalde dosering was de toxiciteit van claritromycine gerelateerd aan de dosis en de duur van de behandeling. In alle soorten was het primaire doelorgaan de lever, waarbij na 14 dagen bij honden en apen leverlaesies werden gezien. De systemische blootstelling die samenhangt met deze toxiciteit is niet bekend, maar toxische doses in mg/kg waren hoger dan de dosis die wordt aanbevolen voor behandeling van patiënten.

Er werd geen bewijs gevonden voor mutageen potentieel van claritromycine tijdens een reeks *in vitro* en *in vivo* tests.

Fertiliteits- en reproductieonderzoek bij ratten toonde geen ongewenste effecten aan.

Teratogeniciteitsonderzoek bij ratten (Wistar (p.o.) en Sprague-Dawley (p.o. en i.v.)), witte Nieuw-Zeelander-konijnen en Java-ape lieten geen teratogeniciteit zien als gevolg van toediening van claritromycine. Een volgend vergelijkbaar onderzoek met Sprague-Dawley-ratten wees echter op een lage incidentie (6%) van cardiovasculaire afwijkingen die het gevolg leken te zijn van spontane expressie van genetische veranderingen. Uit twee onderzoeken met muizen bleek een variabele incidentie (3-30%) van een gespleten verhemelte en bij apen werd embryoverlies gezien, maar alleen bij dosiswaarden die duidelijk toxisch waren voor de moederdieren.

Er zijn geen andere toxicologische bevindingen gemeld die als relevant worden beschouwd voor het dosisniveau dat voor behandeling van patiënten wordt aanbevolen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Department of Regulatory Affairs	Date: 04-2024	Authorisation	Disk: JW110384	Rev. 7.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	----------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clarithromycine retard CF 500 mg</b> , filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Clarithromycin citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-23

Hydroxypropylmethylcellulose (E464)  
Hydroxypropylmethylcelluloseftalaat  
Magnesiumstearaat (E572)  
Talkpoeder (E553b)

Filmomhulling:  
Hypromellose15cP (HPMC 2910) (E464)  
Lactosemonohydraat  
Chinolinegeel aluminiumlak (E104)  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol/PEG 4000  
Macrogol/PEG 400  
Talkpoeder (E553b)

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante PVC/PVDC-film/aluminium blisterverpakking van:

5, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30 filmomhulde tabletten met verlengde afgifte

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht..

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.  
Van de Reijtstraat 31-E  
4814 NE Breda  
Nederland

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2024	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW110384	<b>Rev.</b> 7.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<i>Clarithromycine retard CF 500 mg</i> , filmomhulde tabletten met verlengde afgifte	RVG 107530	
Clarithromycin citrate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-24

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

RVG 107530

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 september 2011

Datum van laatste verlenging: 14 juli 2016

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5: 2 mei 2024.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 04-2024	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW110384	<b>Rev.</b> 7.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------