

14. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Clarithromycin "Accord", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

30180

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clarithromycin "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

250 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 250 mg clarithromycin.

500 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg clarithromycin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

250 mg

Lys gul, oval, bikonveks, filmovertrukket tablet, præget med ’C1’ på den ene side.

Tabletlængde er ca. 14,90 mm og bredde er cirka 7,10 mm.

500 mg

Lys gul, oval, bikonveks, filmovertrukket tablet, præget med ’C’ og ’2’ på hver side af delekærven på den ene side.

Tabletlængde er ca. 18,60 mm og bredde er cirka 8,85 mm.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Clarithromycin "Accord" er indikeret til behandling af følgende bakterielle infektioner hos voksne og unge i alderen 12 år og derover, når de er forårsaget af clarithromycin-følsomme bakterier hos patienter med kendt overfølsomhed over for betalactam antibiotika eller når betalactam antibiotika vil være uhensigtsmæssigt af andre årsager (se pkt. 4.4 og 5.1).

* Streptokok faryngitis
* Akut bakteriel bihulebetændelse (tilstrækkeligt diagnosticeret)
* Akut eksacerbation af kronisk bronkitis (tilstrækkeligt diagnosticeret)
* Mild til moderat bakteriel lungebetændelse erhvervet uden for hospitalsmiljø
* Hud- og slimhindeinfektioner af mild til moderat sværhedsgrad (f.eks. børnesår, erysipelas, erythrasma)
* I passende kombination med antibakterielle terapeutiske regimer og et velegnet mavesårshelende stof ved eradikationsbehandling af Helicobacter Pylori hos patienter med H.Pylori associeret ulcus (se pkt. 4.2). Denne indikation er udelukkende til voksne.

Der skal tages højde for officielle retningslinjer for passende brug af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Doseringen af Clarithromycin "Accord" afhænger af typen og infektionens sværhedsgrad og skal i hvert enkelt tilfælde vurderes af en læge.

Voksne

* Standarddosis: Den sædvanlige dosis er 250 mg to gange daglig (morgen og aften).
* Høj dosering (ved svære infektioner): Normal dosis kan ved svære infektioner forøges til 500 mg to gange daglig.

*Eradikationsbehandling af H. pylori hos voksne*

Til kombinationsterapi af *H. pylori*-infektion skal de generelle anbefalinger til udryddelse af *H. pylori* tages i betragtning.

Pædiatrisk population

*Unge fra 12 år og ældre*

Samme dosis som for voksne.

*Børn under 12 år*

Clarithromycin "Accord" bør ikke anvendes til børn under 12 år. For børn yngre end 12 år er der en passende doseringsform (pædiatrisk suspension) tilgængelig.

Ældre

Samme dosis som for voksne.

Nedsat leverfunktion

Der bør udvises forsigtighed ved administration af clarithromycin til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3. og 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er normalt ikke nødvendigt undtagen hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min). Hvis justering er nødvendig, bør den totale daglige dosis halveres, f.eks. 250 mg én gang daglig eller 250 mg to gange daglig ved mere alvorlige infektioner. Behandlingen bør ikke fortsætte i mere end 14 dage hos disse patienter.

Behandlingsvarighed

Behandlingsvarighed med clarithromycin afhænger af patientens kliniske tilstand og infektionstype og sværhedsgrad. Behandlingsvarighed skal under alle omstændigheder fastsættes af lægen.

* Normalt behandlingsforløb er 6 til 14 dage.
* Behandlingen bør fortsættes i mindst 2 dage efter, at symptomerne er aftaget.
* Ved β-hæmolytiske streptokok-infektioner bør behandlingsforløbet vare mindst 10 dage, for at undgå komplikationer såsom rheumatisk feber og glomerulonephritis.

**Administration**

Tabletten skal synkes med rigelig mængde væske (f.eks. et helt glas vand).

Clarithromycin "Accord" kan gives uafhængigt af fødeindtagelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, makrolider eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration af clarithromycin og et af følgende aktive substanser er kontraindiceret (se pkt. 4.5):

* Ergotamin, dihydroergotamin
* Astemizol, cisaprid, pimozid og terfenadin
* Colchicin
* Ticagrelor, ivabradin eller ranolazin
* HMG-CoA reduktasehæmmere (statiner), som i udstrakt grad metaboliseres af CYP3A4 (lovastatin eller simvastatin).
* Samtidig administration af clarithromycin og lomitapid er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

Clarithromycin bør ikke gives til patienter med forlænget QT-interval (medfødt eller dokumenteret erhvervet QT-forlængelse) eller ventrikulær hjertearytmi, herunder Torsades de Pointes (se pkt. 4.4 og 4.5).

Clarithromycin bør ikke gives til patienter med elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi på grund af risikoen for forlængelse af QT-intervallet).

Clarithromycin må ikke gives til patienter, der lider af alvorligt leversvigt i kombination med nedsat nyrefunktion.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Udvælgelsen af ​​clarithromycin til behandling af den enkelte patient bør tage hensyn til det hensigtsmæssige i at anvende et makrolid antibakterielt middel baseret på tilstrækkelig diagnose for at fastslå infektionens bakterielle ætiologi ud fra de godkendte indikationer og forekomsten af ​​resistens over for clarithromycin eller andre makrolider. I områder med en høj forekomst af erythromycin A-resistens er det særligt vigtigt at tage hensyn til udviklingen af dispositionsmønstret over for clarithromycin og andre antibiotika. Som for andre makrolider er der indberettet høje resistensrater af *Streptococcus pneumoniae* for clarithromycin i nogle europæiske lande (se pkt. 5.1). Dette bør tages i betragtning ved behandling af infektioner forårsaget af *Streptococcus pneumoniae*. Ved bakteriel pharyngitis anbefales brug af clarithromycin kun i tilfælde, hvor first-line-behandlingsform med beta-lactamer ikke er mulig.

Lægen bør ikke udskrive clarithromycin til gravide kvinder uden en nøje afvejning af fordele og risiko, især i de første tre måneder af graviditeten (se pkt. 4.6).

Forsigtighed tilrådes ved patienter med svær nyreinsufficiens (se pkt. 4.2).

Clarithromycin udskilles hovedsagelig gennem leveren. Derfor skal der udvises særlig forsigtighed ved administration af dette antibiotikum til patienter med nedsat leverfunktion.

Der er rapporteret om tilfælde af fatalt leversvigt (se pkt. 4.8). Nogle patienter kan have haft præeksisterende leversygdomme eller have taget andre hepatotoksiske lægemidler. Patienterne tilrådes at stoppe behandlingen og kontakte lægen, hvis der opstår tegn eller symptomer på leversygdom, såsom anoreksi, gulsot, mørk urin, pruritus eller ømhed i abdomen.

Der er set pseudomenbranøs colitis ved anvendelse af næsten alle antibiotika, inklusive makrolider og det kan variere i sværhedsgrad fra mild til livstruende. Der er set *Clostridium difficile*-associeret diarré (CDAD) i forbindelse med anvendelse af næsten alle antibiotika inklusive clarithromycin, og det kan variere i sværhedsgrad fra mild diarré til fatal colitis. Behandling med antibiotika ændrer den normale flora i tyktarmen, hvilket kan medføre overvækst af C. difficile. CDAD skal overvejes hos alle patienter, som får diarré efter brug af antibiotika. Præcis medicinsk anamnese er nødvendig, da CDAD er set at forekomme over 2 måneder efter administration af antibiotika. Derfor bør seponering af clarithromycin overvejes uanset indikationen Der skal udføres mikrobiel testning og passende behandling påbegyndes. Lægemidler, som hæmmer peristaltikken, skal undgås.

Der er rapporteret om forværring af symptomer på myasthenia gravis hos patienter, der fik clarithromycinbehandling (se pkt. 4.8).

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af clarithromycin og thiazolbenzodiazepiner, såsom triazolam og midazolam (se pkt. 4.5).

Forsigtighed tilrådes ved samtidig anvendelse af clarithromycin og andre ototoksiske lægemidler, især med aminoglykosider. Vestibulær og auditiv funktion bør monitoreres under og efter behandlingen.

**Kardiovaskulære hændelser**

Der er set forlænget kardiel repolarisering og QT-interval, hvilket medfører en risiko for udvikling af hjertearytmier og torsades de pointes, ved behandling med makrolider, herunder clarithromycin (se pkt. 4.8). Da følgende situationer kan føre til en forøget risiko for ventrikulære arytmier (herunder torsades de pointes), bør clarithromycin anvendes med forsigtighed til følgende patienter:

* Patienter med koronar arteriesygdom, svær hjerteinsufficiens, ledningsforstyrrelser eller klinisk relevant bradykardi.
* Clarithromycin må ikke gives til patienter med hypokaliæmi (se pkt. 4.3).
* Patienter der samtidig tager andre lægemidler med en QT-forlængende virkning (se pkt. 4.5).
* Samtidig administration af clarithromycin med astemizol, cisaprid, pimozid og terfendin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
* Clarithromycin bør ikke anvendes til patienter med medfødt eller fastslået erhvervet QT-forlængelse eller tidligere ventrikulær arytmi (se pkt. 4.3).

Epidemiologiske studier, der undersøger risikoen for uønskede kardiovaskulære resultater med makrolider, har vist variable resultater. Nogle observationsstudier har identificeret en sjælden kortvarig risiko for arytmi, myokardieinfarkt og kardiovaskulær mortalitet forbundet med makrolider, herunder clarithromycin. Hensyntagen til disse fund skal afvejes imod behandlingsfordele ved ordinering af clarithromycin.

Lungebetændelse

På grund af den begyndende resistens af *Streptococcus pneumoniae* over for makrolider er det vigtigt, at der udføres følsomhedstestning, når clarithrimycin ordineres til lungebetændelse erhvervet uden for hospitalsmiljøet. Til hospitalserhvervet lungebetændelse skal clarithromycin anvendes i kombination med andre passende antibiotika.

Milde til moderate hud- og bløddelsinfektioner

Disse infektioner skyldes oftest *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus pyogenes*, der begge kan være resistente over for makrolider. Det er derfor vigtigt at udføre følsomheds­testning. I tilfælde hvor betalactam-antibiotika ikke kan anvendes (f.eks. ved allergi) kan andre antibiotika, såsom clindamycin, være førstevalgspræparat. Makrolider kan i øjeblikket kun anses for at spille en rolle i nogle hud- og bløddelsinfektioner, såsom infektioner, der skyldes *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris og erysipelas, og i situationer, hvor penicillinbehandling ikke er mulig.

Alvorlige akutte overfølsomhedsreaktioner

I tilfælde af alvorlige akutte overfølsomhedsreaktioner, såsom anafylaksi, svære kutane bivirkninger (SCAR) (f.eks. akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens-Johnson's syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, DRESS og Henoch-Henochs purpura skal clarithromycinbehandlingen straks seponeres og passende behandling bør hurtigst muligt iværksættes.

Lægemidler, der inducerer cytokrom CYP3A4-enzym

Clarithromycin skal anvendes med forsigtighed ved samtidig administration af lægemidler, der inducerer cytokrom CYP3A4-enzymet (se pkt. 4.5).

HMG-CoA reduktasehæmmere (statiner)

Samtidig brug af clarithromycin og lovastatin eller simvastatin er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Der bør udvises forsigtig ved ordination af clarithromycin sammen med andre statiner. Der er beskrevet rhabdomyolyse hos patienter, som tager clarithromycin sammen med andre statiner. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på myopati.

I de situationer, hvor samtidig anvendelse af clarithromycin og statiner ikke kan undgås, anbefales det at ordinere den lavest registrerede dosis af statin. Anvendelse af et statin som ikke er afhængig af CYP3A-metabolismen (f.eks. fluvastatin) kan overvejes (se pkt. 4.5).

Orale hypoglykæmiske lægemidler/insulin

Samtidig brug af clarithromycin og orale hypoglykæmiske lægemidler (som sulfonylurea) og/eller insulin kan medføre signifikant hypoglykæmi. Omhyggelig monitorering af glukose anbefales (se pkt. 4.5).

Orale antikoagulantia

Der er en risiko for alvorlige blødninger og signifikante stigninger i International Normaliseret Ratio (INR) og protrombintid ved samtidig administration af clarithromycin og warfarin (se pkt. 4.5). INR og protrombintider bør jævnligt overvåges, mens patienterne får clarithromycin og orale antikoagulantia samtidig. Der skal udvises særlig forsigtighed, når clarithromycin administreres sammen med direkte orale antikoagulantia såsom dabigatran, rivaroxaban, apixaban og edoxaban, specielt hos patienter med høj blødningsrisiko (se pkt.4.5).

Anvendelse af antimikrobiel behandling, såsom clarithomycin, til behandling af H. pylori infektioner, kan selektere for lægemiddelresistente organismer.

Som ved andre antibiotika kan langtidsbrug resultere i kolonisering af et øget antal ikke-følsomme bakterier og svampe. Hvis superinfektioner forekommer, bør passende behandling iværksættes.

Man bør også være opmærksom på muligheden for krydsresistens mellem clarithromycin og andre makrolider samt licomycin og clindamycin.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Brugen af følgende lægemidler er stærkt kontraindiceret på grund af risikoen for alvorlige lægemiddelinteraktioner (se pkt. 4.3):**

Cisaprid, pimozid, astemizol og terfenadin

Der er rapporteret om forhøjede cisaprid-plasmakoncentrationer hos patienter, som fik samtidig administration af clarithromycin og cisaprid. Dette kan resultere i QT-forlængelse og hjertearytmier inklusiv ventrikulær takykardi, ventrikelflimren og torsade de pointes. Lignende effekt er set efter samtidig administration af clarithromycin og pimozid. Det er rapporteret af makrolider kan ændre metabolismen af terfenadin resulterende i stigning i plasmakoncentrationen af terfenadin. Dette er lejlighedsvist blevet sat i forbindelse med hjertearytmier såsom QT-forlængelse, ventrikulær takykardi, ventrikelflimren og torsade de pointes. I et forsøg med 14 raske frivillige, resulterede samtidig administration af clarithromycin og terfenadin i to- til tredobbelt stigning i serumniveauet af terfenadins syremetabolit og i forlængelse af QT-interval uden nogen påviselig klinisk effekt. Der er set lignende effekt ved samtidig administration af astemizol og andre makrolider.

Ergotamin/dihydroergotamin

Rapporter efter markedsføring tyder på, at samtidig administration af clarithromycin og ergotamin eller dihydroergotamin, har været forbundet med akut ergotamintoksicitet karakteriseret ved vasospasmer og iskæmi af ekstremiterne og andre væv inklusive centralnervesystemet. Samtidig administration af clarithromycin og disse lægemidler er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Colchicin, da det er et substrat for både CYP3A og efflukstransportøren P-glycoprotein (Pgp). Clarithromycin og andre makrolider er kendt for at hæmme CYP3A og Pgp. Hvis clarithromycin og colchicin administreres sammen, kan der været øget eksponering for colchicin, hvilket øger dens bivirkninger med potentielt fatalt udfald, især hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, som også bruger en hæmmer af P-glycoprotein eller en stærk CYP3A-hæmmer (se pkt. 4.3 og 4.4).

HMG-CoA reductase hæmmere (statiner)

Samtidig anvendelse af clarithromycin med lovastatin eller simvastatin er kontraindiceret (se pkt. 4.3), da disse statiner i udstrakt grad metaboliseres via CYP3A4, og samtidig anvendelse med clarithromycin forøger deres plasmakoncentration, som øger risikoen for myopathi, inklusive rhabdomyolyse. Der er modtaget rapporter om rhabdomyolyse for patienter, som tog clarithromycin samtidig med disse statiner. Hvis behandling med clarithromycin ikke kan undgås, skal behandling med lovastatin eller simvastatin seponeres, så længe behandlingen varer.

Der bør udvises forsigtighed, når clarithromycin ordineres samtidig med statiner. I de situationer, hvor samtidig anvendelse af clarithromycin med statiner ikke kan undgås, anbefales det at ordinere den lavest registrerede dosis af statin. Anvendelse af et statin, som ikke er afhængigt af CYP3A4 metabolisme (f.eks. fluvastatin) kan overvejes. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på myopati.

**Andre lægemidlers effekt på clarithromycin:**

Lægemidler, der inducerer CYP3A (f.eks rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, perikon) kan øge clarithromycins metabolisme. Dette kan resultere i sub-terapeutiske niveauer af clarithromycin, der fører til nedsat effekt. Desuden kan det være nødvendigt at overvåge plasmaniveauerne af CYP3A-induceren, der kan være forøgede som følge af hæmning af CYP3A af clarithromycin (se også den relevante produkt­information for den administrerede CYP3A4 hæmmer). Samtidig administration af rifabutin og clarithromycin medførte en stigning i rifabutin-serumniveau, og et fald i clarithromycin-serumniveau sammen med en øget risiko for uveitis.

*Følgende lægemidler er kendt eller mistænkt for at påvirke de cirkulerende koncentrationer af clarithromycin. Der kan være behov for dosisjustering af clarithromycin eller overvejelse af anden behandling:*

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin og rifapentin

Stærke inducere af cytokrom P450 metabolismesystemet såsom efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin og rifapentin kan accelerere metabolismen af clarithromycin og dermed sænke clarithromycin-plasmaniveauet og samtidig øge 14-OH-clarithromycin-niveauet, en metabolit der også er mikrobiologisk aktiv. Da den mikrobiologiske aktivitet af clarithromycin og 14-OH-claritrhomycin er forskellig for forskellige bakterier, kan den tilsigtede terapeutiske virkning være nedsat ved samtidig administration af clarithromycin og enzyminducere.

Etravirin

Clarithromycin eksponering blev nedsat ved etravirin; koncentrationerne af den aktive metabolit, 14-OH-clarithromycin, blev imidlertid forhøjede. På grund af at 14-OH-clarithromycin har reduceret aktivitet mod *Mycobacterium avium* kompleks (MAC), kan den generelle aktivitet mod dette patogen ændres. Alternativer til clarithromycin bør derfor overvejes til behandling af MAC.

Fluconazol

Samtidig administration af fluconazol 200 mg daglig og clarithromycin 500 mg to gange daglig til 21 raske frivillige forsøgspersoner førte til stigninger i steady-state minimums middelkoncentrationen af clarithromycin (Cmin) og i arealet under kurven (AUC) på henholdsvis 33 % og 18 %. Steady-state koncentrationerne af den aktive metabolit 14-OH-clarithromycin blev ikke signifikant påvirket ved samtidig administration af fluconazol. Dosisjustering af clarithromycin er ikke nødvendig.

Orale antikoagulantia

Samtidig administration af clarithromycin med warfarin kan øge dets antikoagulerende virkning. Der har været mange rapporter om stigninger i oral antikoagulerende aktivitet hos patienter i behandling med antibakterielle midler, herunder makrolider. Risikoen kan variere med den underliggende infektion, alder og patientens generelle tilstand, således at bidraget fra makrolider til stigningen i INR er vanskeligt at vurdere. Det anbefales, at INR skal monitoreres hyppigt under og kort efter samtidig indgift af makrolider med et oralt antikoagulerende middel.

Ritonavir

Et farmakokinetisk studie viste af samtidig administration af ritonavir 200 mg hver 8. time og clarithormycin 500 mg hver 12. time resulterede i en markant hæmning af metabolismen af clarithromycin. Clarithromycin Cmax steg med 31 %, Cmin steg med 18 % og AUC steg med 77 %, ved samtidig administration af ritonavir. Dannelsen af 14-OH-clarithromycin blev næsten fuldstændigt hæmmet. På grund af det brede terapeutiske vindue for clarithromycin, bør det ikke være nødvendigt at reducere dosis hos patienter med normal nyrefunktion. Men for patienter med nedsat nyrefunktion, bør følgende dosisjusteringer overvejes: Hos patienter med en CLCR på 30 til 60 ml/min bør clarithromycindosis reduceres med 50 %. For patienter med CLCR <30 ml/min bør clarithromycindosis reduceres med 75 %. Den daglige dosis af clarithromycin bør ikke overstige 1g ved samtidig administration af ritonavir.

Lignende dosisjusteringer bør overvejes hos patienter med nedsat nyrefunktion, når ritonavir anvendes som farmakokinetisk enhancer sammen med andre HIV-protease­hæmmere, herunder atazanavir og saquinavir (se afsnittet nedenfor, Bidirektionelle lægemiddelinteraktioner).

**Clarithromycins effekt på andre lægemidler:**

CYP3A-baserede interaktioner

Samtidig administration af clarithromycin, en kendt hæmmer af CYP3A, og et lægemiddel som primært metaboliseres af CYP3A, kan være forbundet med stigninger i lægemiddel­koncentrationen, som kan forøge eller forlænge både den terapeutiske effekt og bivirkningerne af det lægemiddel, der er givet samtidigt. Clarithromycin skal anvendes med forsigtighed til patienter, som får behandling med andre lægemidler, der er kendte CYP3A-enzymsubstrater, særligt hvis CYP3A-substratet har en smal sikkerhedsmargin (f.eks. carbamazepin) og/eller substratet i udstrakt grad metaboliseres af dette enzym.

Dosisjusteringer kan overvejes, og når det er muligt, bør serumkoncentrationen af lægemidler, der primært metaboliseres af CYP3A, monitoreres nøje hos patienter, som samtidig får clarithromycin.

Følgende lægemidler eller lægemiddelklasser er kendt eller mistænkt for at blive metaboliseret af samme CYP3A-isozym: alprazolam, astemizol, carbamazepin, cilostazol, cisaprid, cyclosporin, disopyramid, ergotalkaloider, lovastatin, methylprednisolon, midazolam, omeprazol, orale antikoagulanter (f.eks. warfarin, rivaroxaban, apixaban), atypiske antipsykotika (f.eks. quetiapin), pimozid, quinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, sirolimus, tacrolimus, terfenadin, triazolam and vinblastin. Lægemiddelinteraktioner ved lignende mekanismer via andre isozymer i cytokrom P450-systemet inkluderer phenytoin, theophyllin og valproat.

Brugen af clarithromycin er også kontraindiceret med sekalealkaloider, oral midazolam, HMG CoA-reduktasehæmmere, der hovedsageligt metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. lovastatin og simvastatin), colchicin, ticagrelor, ivabradin og ranolazin (se pkt. 4.3).

Direkte orale antikoagulantia (DOAK'er)

De direkte orale antikoagulantia dabigatran og edoxaban er substrater for efflux-transportøren P-gp. Rivaroxaban og apixaban metaboliseres via CYP3A4 og er også substrater for P-gp. Der skal udvises særlig forsigtighed, når clarithromycin administreres sammen med disse midler, specielt hos patienter med høj blødningsrisiko (se pkt.4.4).

Orale hypoglykæmiske midler/insulin

Samtidig brug af clarithromycin og orale hypoglykæmiske midler og/eller insulin kan resultere i signifikant hypoglykæmi. Hæmning af CYP3A4-enzym kan blive involveret med visse hypoglykæmiske lægemidler som nateglinid, repaglinid og pioglitazon, som kan forårsage hypoglykæmi ved samtidig anvendelse. Det anbefales at monitorere omhyggeligt for glukose.

Antiarytmika

Efter markedsføring er der set tilfælde af torsades de pointes ved samtidig brug af clarithromycin og kinidin eller disopyramid. Elektrokardiogrammer bør monitoreres for QT-forlængelse ved samtidig administration af clarithromycin med disse lægemidler. Serumniveauerne af kinidin og disopyramid bør monitoreres under clarithromycinbehandlingen.

Omeprazol

Clarithromycin (500 mg hver 8. time) blev givet i kombination med omeprazol (40 mg daglig) til raske voksne individer. Omeprazols steady-state plasmakoncentration blev forøget (Cmax, AUC0-24 og t1/2 forøget med henholdsvis 30 %, 89 % og 34 %), ved samtidig administration af clarithromycin. Middelværdien af gastrisk pH over 24 timer var 5,2 når omeprazol blev administreret alene og 5,7 når omeprazol blev administreret sammen med clarithromycin.

Sildenafil, tadalafil og vardenafil

Alle disse phosphodiesteraseihæmmere metaboliseres i hvert fald delvist af CYP3A, og CYP3A kan blive hæmmet ved samtidig brug af clarithromycin. Samtidig administration af clarithromycin med sildenafil, tadalafil eller vardenafil kan resultere i en øget eksponering for phosphodiesterase-hæmmeren. Dosisreduktion af sildenafil, tadalafil og vardenafil bør overvejes ved samtidig administration af clarithromycin.

Theophyllin, carbamazepin

Resultaterne af kliniske forsøg indikerer, at der er en beskeden dog statistisk signifikant (p≤0,05) stigning i niveauerne af cirkulerende theophyllin og carbamazepin, når et af disse lægemidler blev administreret sammen med clarithromycin. Dosisreduktion bør derfor muligvis overvejes.

Tolterodin

Tolterodin metaboliseres fortrinsvis via 2D6-isoformen af cytochrom P450 (CYP2D6). Hos en undergruppe i befolkningen, som mangler CYP2D6, er den identificerede metaboliseringsvej imidlertid via CYP3A. I denne undergruppe resulterer hæmning af CYP3A i signifikant højere serumkoncentrationer af tolterodin. Det kan være nødvendigt at reducere tolterodin-dosis, ved tilstedeværelse af CYP3A-hæmmere, såsom clarithromycin, hos den del af befolkningen, som er metaboliserer CYP2D6 dårligt.

Triazolobenzodiazepiner (f.eks. alprazolam, midazolam, triazolam)

Ved samtidig administration af midazolam med clarithromycintabletter (500 mg to gange daglig) blev AUC for midazolam øget 2,7 gange efter intravenøs administration af midazolam og 7 gange efter oral administration. Samtidig administration af oral midazolam og clarithromycin skal undgås. Hvis intravenøs midazolam administreres sammen med clarithromycin, bør patienten monitoreres nøje med henblik på dosisjustering. De samme forholdsregler gælder også for andre benzodiazepiner, som metaboliseres af CYP3A, herunder triazolam og alprazolam. Det er usandsynligt, at der findes en klinisk vigtig interaktion mellem clarithromycin og benzodiazepiner, hvis elimination ikke er afhængig af CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam).

Efter markedsføring er der indberettet lægemiddelinteraktioner og virkninger på centralnervesystemet (CNS) (f.eks. døsighed og forvirring) ved samtidig anvendelse af clarithromycin og triazolam. Det anbefales, at patienten monitoreres for øget farmakologisk effekt på centralnervesystemet.

**Andre lægemiddelinteraktioner:**

Digoxin

Digoxin menes at være et substrat for efflukstransportøren P-glycoprotein (Pgp). Clarithromycin er kendt for at hæmme Pgp. Når clarithromycin og digoxin administreres sammen, kan clarithromycins hæmning af Pgp medføre øget eksponering for digoxin. Forhøjede digoxin-plasmakoncentrationer hos patienter, der får clarithromycin og digoxin samtidigt, er rapporteret i overvågningen efter markedsføringen. Nogle patienter har haft kliniske tegn, der stemmer overens med digoxintoksicitet, herunder potentielt dødelige arytmier. Serumkoncentrationen af digoxin bør monitoreres nøje, mens patienten får digoxin og clarithromycin samtidig.

Zidovudin

Samtidig oral administration af clarithromycin-tabletter og zidovudin til HIV-smittede voksne patienter kan medføre et fald i steady-state-koncentrationen af zidovudin. Da det ser ud til, at clarithromycin interfererer med absorptionen af samtidigt administreret oral zidovudin, kan denne interaktion i vid udstrækning undgås ved at forskyde doseringen af clarithromycin og zidovudin med 4 timers interval mellem præparaterne. Denne interaktion synes ikke at opstå hos HIV-smittede børn, der tager clarithromycin suspension med zidovudin eller dideoxyinosin. Denne interaktion er usandsynlig, når clarithromycin administreres via intravenøs infusion.

Phenytoin og valproat

Der har været spontane eller publicerede rapporter om interaktioner med CYP3A-hæmmere, herunder clarithromycin med lægemidler, som ikke forventes at blive metaboliseret af CYP3A (fx phenytoin og valproat). Det tilrådes at bestemme serumniveauerne for disse lægemidler ved samtidig administration af clarithromycin. Der er rapporteret om øgede serumniveauer.

Hydroxychloroquin og chloroquin

Clarithromycin bør anvendes med forsigtighed hos

patienter, som får disse lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet på grund af

risikoen for at fremkalde hjertearytmi og alvorlige kardiovaskulære bivirkninger.

Kortikosteroider

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig brug af clarithromycin med systemiske og inhalerede kortikosteroider, der primært metaboliseres af CYP3A på grund af risikoen for øget systemisk eksponering for kortikosteroider. Hvis samtidig brug forekommer, skal patienterne overvåges nøje for systemiske kortikosteroidbivirkninger.

**Bi-direktionelle lægemiddelinteraktioner:**

Atazanavir

Både clarithromycin og atazanavir er substrater og hæmmere af CYP3A, og der er tegn på en bi-direktional lægemiddelinteraktion. Samtidig administration af clarithromycin (500 mg to gange daglig) med atazanavir (400 mg en gang daglig) resulterede i en fordobling af eksponeringen for clarithromycin og et fald på 70 % i eksponeringen for 14-OH-clarithromycin, med en stigning på 28 % i atazanavirs AUC. På grund af det brede terapeutiske vindue for clarithromycin, bør det ikke være nødvendigt at reducere dosis hos patienter med normal nyrefunktion. For patienter med moderat nyrefunktion (kreatinin­clearance 30 til 60 ml/min), bør dosis af clarithromycin nedsættes med 50 %. Hos patienter med en kreatininclearance på <30 ml/min bør clarithromycindosis reduceres med 75 %, og der skal anvendes en passende clarithromycinformulering. Clarithromycindoser, der er større end 1.000 mg pr. dag bør ikke administreres sammen med protease-hæmmere.

Calciumkanalblokkere

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af clarithromycin og calciumkanalblokkere metaboliseret via CYP3A4 (f.eks. verapamil, amlodipin, diltiazem) på grund af risikoen for hypotension. Plasmakoncentrationen af clarithromycin såvel som calciumkanalblokkere kan forhøjes på grund af interaktion. Der er observeret hypotension, bradyarytmier og mælkesyreacidose hos patienter, som tager clarithromycin og verapamil samtidig.

Itraconazol

Både clarithromycin og itraconazol er CYP3A-substrater og -hæmmere, hvilket fører til en bidirektionel lægemiddelinteraktion. Clarithromycin kan øge plasmaniveauet af itraconazol, og itraconazol kan øge plasmaniveauet af clarithromycin. Patienter, der tager itraconazol og clarithromycin samtidig, bør monitoreres nøje for tegn og symptomer på øgede eller forlængede farmakologiske virkninger.

Saquinavir

Både clarithromycin og saquinavir er CYP3A-substrater og -hæmmere, og der er tegn på en bidirektionel lægemiddelinteraktion. Samtidig administration af clarithromycin (500 mg to gange daglig) og saquinavir (bløde gelatinekapsler, 1.200 mg tre gange daglig) til 12 raske frivillige forsøgspersoner resulterede i et steady-state-areal AUC og Cmax-værdier for saquinavir, som var 177 % og 187 % højere end dem, der sås for saquinavir alene. AUC- og Cmax-værdierne for clarithromycin var cirka 40 % højere end dem, der sås for clarithromycin alene. Dosisjustering er ikke nødvendig, når de to lægemidler administreres samtidigt i en begrænset periode ved de undersøgte doser/formuleringer. Observationer fra lægemiddelinteraktionsstudier, hvor der er anvendt bløde gelatinekapsler, er muligvis ikke repræsentative for de virkninger, der ses ved anvendelse af saquinavir, hårde gelatine­kapsler. Observationer fra lægemiddelinteraktionsstudier som er udført med saquinavir alene, er muligvis ikke repræsentative for den effekt, der ses ved saquinavir/ritonavir­behandling. Når saquinavir administreres sammen med ritonavir, bør der tages hensyn til ritonavirs potentielle virkninger på clarithromycin.

Verapamil

Der er observeret hypotension, bradyarytmier og mælkesyreacidose hos patienter, som tager clarithromycin og verapamil samtidig. Clarithromycin har vist sig ikke at interagere med orale præventionsmidler.

Samtidig administration af clarithromycin med lomitapid er kontraindiceret på grund af de potentielle risici for markant forhøjede transaminaser (se pkt. 4.3).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data om clarithromycins virkninger på fertilitet hos mennesker. Hos rotter indikerer de begrænsede tilgængelige data ikke nogen effekt på fertilitet.

Graviditet

Sikkerheden ved brug af clarithromycin under graviditet er ikke fastlagt. Baseret på forskellige resultater opnået fra dyreforsøg og erfaringer hos mennesker, kan muligheden for bivirkninger på den embryoføtale udvikling ikke udelukkes. Nogle observationsstudier, der vurderer eksponering for clarithromycin i første og andet trimester, har rapporteret en øget risiko for spontan abort sammenlignet med ingen brug af antibiotika eller anden anvendelse af antibiotika i samme periode. De tilgængelige epidemiologiske undersøgelser af risikoen for større medfødte malformationer ved anvendelse af makrolider indeholdende clarithromycin under graviditet giver modstridende resultater.

I dyreforsøg har clarithromycin vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukendt.

Derfor frarådes brug under graviditet uden nøje at afveje fordelene op mod risici.

Amning

Clarithromycin og dets aktive metabolit udskilles i modermælken i små mængder. Det estimeres, at et barn, der fuldammes, indtager omkring 1,7 % af morens vægtjusterede dosis af clarithromycin. Diarré og svampeinfektion af slimhinder kan forekomme hos ammede børn, hvorefter amningen bør indstilles. Muligheden for overfølsomhed bør tages i betragtning. Behandlingens gavn for moderen skal vurderes i forhold til den potentielle risiko for barnet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført undersøgelser på clarithromycins indvirkning på evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Muligheden for svimmelhed, vertigo, forvirring og desorientering, som kan forekomme under medicineringen bør overvejes, inden patienter kører bil eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

a. Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest hyppige og almindelige bivirkninger relateret til clarithromycin for både voksne og børn er mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning og smagsforstyrrelser. Disse bivirkninger er normalt milde i intensitet og er i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for makrolider (se pkt. b i pkt. 4.8).

Under de kliniske forsøg var der ingen signifikant forskel i forekomsten af gastrointestinale bivirkninger mellem patienter med eller uden allerede præeksisterende mykobakterielle infektioner.

b. Resumé af bivirkninger i tabelform

Følgende tabel viser bivirkninger indberettet i kliniske forsøg og efter markedsføring med clarithromycin-tabletter med øjeblikkelig frigivelse, granulater til oral suspension, pulver til injektionsvæskeopløsning, depottabletter og tabletter med modificeret udløsning.

De reaktioner, som anses for at have den mindst tilknytning til clarithromycin er inddelt efter systemorganklasse og frekvens efter følgende konvention: Meget almindelig (≥1/10), Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), Ikke almindelig (≥1/1.000 til < 1/100), og ikke kendt (bivirkninger fra efter markedsføring, kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed, når alvorligheden kunne vurderes.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan­klasse** | **Meget almindelig (≥1/10)** | **Almindelig (≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)** | **Hyppigheden er ikke kendt\* (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data).** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  | Cellulitis1, candidiasis, gastroenteritis2, infektion3, vaginal infektion | Pseudomem­branøs colitis, rosen, erythrasma |
| Blod- og lymfesystem |  |  | Leukopeni, neutropeni4, trombocytose3, esoinofili4 | Agranulocyto­se, trombocytopeni |
| Immunsystemet5 |  |  | Anafylaktoid reaktion1, overfølsomhed | Anafylaktisk reaktion |
| Metabolisme og ernæring |  |  | Anoreksi, nedsat appetit | Hypoglykæmi6 |
| Psykiske forstyrrelser |  | Søvnløshed | Angst, nervøsitet3 | Psykotisk lidelse, konfusion, depersonalise­ring, depression, desorientering, hallucinationer, unormale drømme |
| Nervesystemet |  | Dysgeusi, hovedpine, smagsforstyrrel­ser | Tab af bevisthed1, dyskinesi1, svimmelhed, somnolens6, tremor | Kramper, ageusi, parosmi, anosmi,  Myasthenia gravis (se pkt. 4.4) |
| Øre og labyrint |  |  | Vertigo, nedsat hørelse, tinnitus | Døvhed |
| Hjerte |  |  | Hjertestop1, atrieflimren1, elektrocardiogram QT-forlængelse8, ekstrasystole1, hjertebanken | Torsade de Pointes8, ventrikulær takycardi8  ventrikelflimren |
| Vaskulære sygdomme |  | Vasodilation1 |  | Blødning9 |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  | Astma1, næseblod2, lungeemboli1 |  |
| Mave-tarm-kanalen |  | Diarré10, opkast, dyspepsi, kvalme, mavesmerter | Oesophagitis1, gastroøsofageal reflukssygdom2, gastritis, proktalgi2, stomatitis, glossitis, oppustet mave4, forstoppelse, mundtørhed, opstød, luftafgang fra tarmen, | Akut pancreatitis, misfarvning af tunge og tænder13 |
| Lever og galdeveje |  | Unormal leverfunktionstest | Kolestase4, hepatitis4, øget alanin-aminotransferase, øget aminotransferase, øget gammaglutamyl-transferase4 | Leversvigt11, hepacellulær gulsot |
| Hud og subkutane væv |  | Udslæt, hyperhidrose | Bulløs dermatitis1, pruritus, urticaria, makulopapuløst udslæt3 | Stevens-Johnson's syndrom5, toksisk epidermal nekrolyse5, lægemiddelud­slæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), acne,  Henoch-Schönleins purpura, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  | Muskelspasmer3, muskuloskeletal stivhed1, myalgi2 | Rabdomyolyse2,12, myopati |
| Nyrer og urinveje |  |  | Øget blodkreatinin1, øget urinstof1 | Nyresvigt, interstitiel nefritis |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet | Phlebitis på injektionsste­det1 | Smerter på injektionsste­det1, inflammation på injektionsste­det1 | Utilpashed4, pyreksi3, asteni, brystsmerter4, kuldegysninger4, træthed4 |  |
| Undersøgelser |  |  | Unormal albumin-globulin-ratio1, øget alkalisk phosphatase4, øget laktatdehydroge­nase i blodet4 | Øget international normaliseret ratio9, forlænget protrombintid9, unormalt urinfarve |

1 Bivirkninger kun rapporteret for pulver til injektionsvæske, opløsning

2 Bivirkninger kun rapporteret for depottabletter

3 Bivirkninger kun rapporteret for granulat til oral suspension

4 Bivirkninger kun rapporteret for tabletter med øjeblikkelig frigivelse

*5,8,10,11,12,* Se pkt. 4.8 a)

*6,7,9, 13* Se pkt. 4.8 c) Misfarvning af tænder er sædvanligvis reversibel med hjælp fra professionel tandrensning.

c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Phlebitis på injektionsstedet, smerte på injektionsstedet, smerter på stedet for karpunktur og inflammation på injektionsstedet er specifikke for den intravenøse clarithromycin-formulering.

I meget sjældne tilfælde er der rapporteret om leversvigt med dødelig udgang og det er generelt blevet forbundet med alvorlig underliggende sygdom og/eller anden medicin (se pkt. 4.4).

Der bør rettes særlig opmærksomhed mod diarré, da *Clostridium difficile*-associeret diarré (CDAD) er set i forbindelse med brugen af næsten alle antibakterielle midler inklusiv clarithromycin, og kan variere i sværhedsgrad fra mild diarré til fatal colitis (se pkt. 4.4).

I tilfælde af alvorlige, akutte overfølsomhedsreaktioner, såsom anafylaksi, Stevens-Johnson's syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, bør clarithromycinbehandlingen seponeres øjeblikkeligt, og passende behandling bør hurtigst muligt iværksættes (se pkt. 4.4).

Som ved andre makrolider, er der set sjældne tilfælde af QT-forlængelse, ventrikulær takykardi og *Torsades de Pointes* med clarithromycin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pseudomembranøs colitis er set ved brugen af næsten alle antibakterielle lægemidler, herunder clarithromycin, og det kan variere i sværhedsgrad fra mild til livstruende. Derfor er det vigtigt at overveje denne diagnose for patienter, der får diarré efter administration af antibakterielle lægemidler (se pkt. 4.4).

I nogle tilfælde af rabdomyolyse blev clarithromycin administreret sammen med statiner, fibrater, colchicin eller allopurinol (se pkt. 4.3 og 4.4).

Efter markedsføring er der set colchicin-toksicitet, nogle med dødelig udgang, ved samtidig brug af clarithromycin og colchicin, især hos ældre og/eller patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 4.5).

Der har været sjældne tilfælde af hypoglykæmi, nogle af disse hos patienter der samtidig fik orale hypoglykæmiske lægemidler eller insulin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Efter markedsføring er der set lægemiddelinteraktioner og påvirkning af centralnerve­systemet (CNS) (fx døsighed og forvirring) ved samtidig brug af clarithromycin og triazolam. Det tilrådes at monitorere patienten for øgede farmakologiske CNS-effekter (se pkt. 4.5).

Der er risiko for alvorlige blødninger og signifikante stigninger i INR og protrombintiden, når clarithromycin administreres sammen med warfarin. INR og protrombintiden bør monitoreres jævnligt hos patienter, der får clarithromycin og orale antikoagulantia samtidig (se pkt. 4.4 og 4.5).

Der har i sjældne tilfælde været rapporter om clarithromycin depottabletter i afføringen, hvoraf mange af tilfældene er hos patienter med anatomiske (herunder ileostomi eller kolostomi) eller funktionelle gastrointestinale lidelser med forkortet GI transittid. I flere tilfælde er tabletresterne set i forbindelse med diarré. Det anbefales, at patienter, der oplever tabletrester i afføringen og ingen forbedring i tilstanden, bør skifte til en anden clarithromycinformulering (fx suspension) eller et andet antibiotikum.

Særlige populationer: Bivirkninger hos immunkompromitterede patienter (se pkt. e).

d. Pædiatrisk population

Der er udført kliniske forsøg med clarithromycin pædiatrisk suspension til børn fra 6 måneder til 12 år. Derfor bør børn under 12 år bruge den pædiatriske suspension af clarithromycin.

e. Andre særlige populationer

*Immunkompromitterede patienter*

Hos AIDS-patienter og andre immunkompromitterede patienter behandlet med de højere doser af clarithromycin over en længere periode mod mycobakterielle infektioner, var det ofte svært at skelne bivirkninger, der muligvis var forbundet med clarithromycin, fra underliggende symptomer på Human Immunodeficiency Virus (HIV) eller tilstødende sygdomme.

Hos voksne patienter var de hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter behandlet med totale daglige doser på 1000 mg og 2000 mg clarithromycin: kvalme, opkastning, smagsforstyrrelser, mavesmerter, diarré, udslæt, flatulens, hovedpine, forstoppelse, høreforstyrrelser, stigninger i serum-glutamat-oxaloacetat-transaminase (SGOT) og serum-glutamat-pyruvat-transferase (SGPT). Yderligere lavfrekvente bivirkninger inkluderede dyspnø, søvnløshed og mundtørhed. Forekomsten var sammenlignelig for patienter behandlet med 1000 mg og 2000 mg, men var generelt omkring 3 til 4 gange hyppigere for de patienter der modtog daglige doser på 4000 mg clarithromycin.

For disse immunkompromitterede patienter blev laboratorieværdierne evalueret ved at analysere de værdier, som lå uden for det alvorligt anormale niveau (dvs. den ekstremt høje eller lave grænse) for den specifikke test. På baggrund af disse kriterier havde omkring 2 % til 3 % af de patienter, der modtog 1000 mg eller 2000 mg clarithromycin daglig, alvorligt unormalt forhøjede niveauer af SGOT og SGPT, og unormal lavt antal hvide blodceller og trombocyttal. En lavere procentdel af patienterne i disse to doseringsgrupper havde også forhøjede blodurinstofniveauer. Hos patienter, der modtog 4000 mg daglig, blev der set lidt højere forekomst af alle anormale værdier undtagen antallet af hvide blodlegemer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer på forgiftning

Rapporter viser, at indtagelse af store mængder clarithromycin kan forventes at give gastrointestinale symptomer. En patient med bipolar sygdom i anamnesen indtog 8 g clarithromycin og viste forandret mental status, paranoid opførsel, hypokaliæmi og hypoksæmi.

Behandling af forgiftning

Der er ingen specifik antidot mod overdosis. Serumkoncentrationer af clarithromycin kan ikke nedsættes med hæmodialyse eller peritoneal dialyse.

Bivirkninger som følge af overdosering bør behandles med mavetømning og understøttende behandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakteriel til systemisk anvendelse, makrolid. ATC-kode: J 01 FA 09.

Virkningsmekanisme

Clarithromycin er et semisyntetisk derivat af erythromycin A. Det udøver sin antibakterielle virkning ved at binde sig til 50s ribosomale underenhed af følsomme bakterier og undertrykke proteinsyntesen. Det er yderst potent mod en bred gruppe af aerobe og anaerobe grampositive og gramnegative organismer. Den mindst hæmmende koncentration (MIC) af clarithromycin er generelt dobbelt så lav som MIC for erythromycin.

14-hydroxymetabolitten af clarithromycin har også antimikrobiel aktivitet. MIC-værdien for denne metabolit er den samme som eller to gange højere end MIC-værdien af moderforbindelsen, med undtagelse af *H. influenza*, hvor 14-hydroxy-metabolitten er dobbelt så aktiv som moderforbindelsen.

PK/PD-forholdet

Clarithromycin fordeles i udstrakt omfang i kroppens væv og væsker. Som følge af høj vævspenetrering er intracellulære koncentrationer højere end serumkoncentrationer.

De vigtigste farmakodynamiske parametre for forventelig makrolidaktivitet er ikke fuldstændigt fastsat. Forholdet mellem tiden og MIC (T/MIC) korrelerer muligvis bedst med virkningen af clarithromycin. Men eftersom clarithromycinkoncentrationen i det respiratoriske væv samt epitelomkranset væske overstiger plasmakoncentrationen, kan anvendelsen af parametre baseret på plasmakoncentrationer muligvis ikke præcist forudsige respons for luftvejsinfektioner.

Resistensmekanisme

Resistensmekanismen mod makrolide antibiotika inkluderer ændring af targetsted for antibiotika, eller den er baseret på modificering og/eller aktiv udstrømning af antibiotikaet. Resistensudvikling kan medieres via kromosomer eller plasmider og kan være induceret eller konstitutiv. Makrolidresistente bakterier danner enzymer, som fører til methylering af restadenin ved ribosomal RNA og følgelig til hæmning af den antibiotiske binding til ribosomet. Makrolidresistente organismer er almindeligvis krydsresistente med lincosamider og streptogramin B baseret på methylering af det ribosomale bindingssted. Clarithromycin befinder sig desuden blandt de stærke inducerer af dette enzym. Makrolider har derudover en bakteriostatisk virkning ved at kunne hæmme ribosomers peptidyltransferase.

Der er en fuldstændig krydsresistens mellem clarithromycin, erythromycin og azithromycin. Methicillinresistente stafylokokker og penicillinresistents *Streptococcus pneumonia* er resistente over for makrolider såsom clarithromycin.

Grænseværdier

Følgende breakpoints for clarithromycin, som adskiller følsomme organismer fra resistente organismer, er fastlagt af European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) *2010-04-27 (v1.1).*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Artsrelaterede breakpoints for clarithromycin B,C** | | |
| **Patogener** | Følsomme (≤) (mg/l) | Resistente (>) (mg/l) |
| *Enterobacteriaceae* | - | - |
| *Pseudomonas spp.* | - | - |
| *Acinetobacter spp.* | - | - |
| *Staphylococcus spp.* | 1 | 2 |
| *Enterococcus spp.* | - | - |
| *Streptococcus gruppe B, C og G* | 0,25 | 0,5 |
| *Streptococcus pneumonia D* | 0,25 | 0,5 |
| *Øvrige streptococci* | IE | IE |
| *Haemophilus influenzae* | 1 | 32 |
| *Moraxella catarrhalis* | 0,25 | 0,5 |
| *Neisseria gonorrhoeae* | - | - |
| *Neisseria meningitidis* | - | - |
| *Gram-positive aerobe bakterier (undtagen Clostridium difficile)* | - | - |
| *Gram-negative aerobe bakterier* | - | - |
| *Ikke-artsrelaterede break-points A* | IE | IE |

1. Ikke artsrelaterede breakpoints er hovedsaglig bestemt på basis af PK/PD data og er uafhængige af MIC-fordelinger af specifikke arter. De bruges kun for arter, som ikke er nævnt i tabellen eller fodnoter. Farmakodynamiske data til beregning af ikke-artsrelaterede breakpoints for makrolider, lincosaminer og streptograminer er dog ikke stærke, derfor IE.
2. Erythromycin kan anvendes til at bestemme følsomheden af de listede bakterier over for de andre makrolider (azithromycin, clarithromycin og roxethromycin).
3. Clarithromycin anvendes til eradikation af H. pylori (MIC ≤0,25 mg/l for wildtype-isolater).
4. Korrelationen mellem H. influenza makrolid MIC-værdier og klinisk resultat er svag. Breakpoint for makrolider og relaterede antibiotika blev sat til at kategorisere wildtype H. influenza som intermediat.

IE Utilstrækkelig dokumentation for, at pågældende arter er et godt mål for behandling med lægemidlet.

Clarithromycin anvendes til eradikation af *H. pylori*. Den mindst hæmmende koncentration (MIC) ≤ 0,25 µg/ml er fastsat som det følsomme breakpoint af Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Følsomhed

Forekomsten af resistens kan variere geografisk og med tiden for udvalgte arter, og lokal information om resistens er ønskelig, i særdeleshed ved behandling af alvorlige infektioner. Ekspertrådgivning bør om nødvendigt søges, hvis den lokale prevalens er således, at anvendelsen af et stof ved nogle typer af infektioner er tvivlsom.

|  |
| --- |
| **Almindelig følsomme arter** |
| **Aerobe, grampositive mikroorganismer** |
| *Corynebacterium diptheriae* |
| *Streptococcus* gruppe F |
| **Aerobe, garmnegative mikroorganismer** |
| *Bordetella pertusis* |
| *Legionella* spp. |
| *Moraxella catarrhalis* |
| *Pasteurella multocida* |
| **Anaerobe mikroorganismer** |
| *Clostridium* spp. andre end *C. difficile* |
| **Andre mikroorganismer** |
| *Chlamydia trachomatis* |
| *Clamydophila pneumoniae* |
| *Clamydophilapsitacci* |
| *Mycoplasma pneumoniae* |
| *Mycobacterium* spp. |
| **Arter hvor erhvervet resistens kan være et problem** |
| **Aerobe, grampositive mikroorganismer** |
| *Enterococcus* spp+ |
| *Staphylococcus aureus*, methicillin-følsomme og methicillin-resistente+ |
| *Staphylococcus epidermidis+* |
| *Streptococcus* gruppe A\*, B, C, G |
| *Streptococcus* *viridans* |
| *Streptococcus pneumoniae*\*+ |
| **Aerobe, gramnegative mikroorganismer** |
| *Haemophilus influenzae*§ |
| *Helicobacter pylori* |
| **Anaerobe mikroorganismer** |
| *Bacteroides* spp. |
| *Peptococcus/Peptostreptococcus* spp. |
| **Naturligt resistente mikroorganismer** |
| **Aerobe, gramnegative mikroorganismer** |
| *Acinetobacter* |
| *Enterobacteriacea* |
| *Pseudomonas aeruginosa* |
| **Anaerobe mikroorganismer** |
| *Fusobacterium* spp. |
| **Andre mikroorganismer** |
| *Mycobacterium tuberculosis* |

# ≥10 % resistens i mindst et EU-land

\* Arter mod hvilke der i kliniske undersøgelser er vist effekt (hvis der er følsomhed)

+ Indikerer arter for hvilke en høj resistensgrad (dvs. højere end 50 %) er observeret i et eller flere områder/lande/regioner af EU

§ Breakpoint for makrolider og relaterede antibiotika blev sat til at kategorisere vildtype *H. influenza* som intermediat

Øvrige oplysninger

Følsomhed og resistens af *Streptococcus pneumoniae* og *Streptococcus* spp. over for clarithromycin kan forudsiges ved at teste erythromycin.

Det meste af den foreliggende kliniske erfaring fra kontrollerede, randomiserede kliniske studier viser, at clarithromycin 500 mg to gange daglig i kombination med et andet antibiotikum f.eks. amoxicillin eller metronidazol og f.eks. omeprazol (givet i godkendte doser) i 7 dage opnår > 80 % *H. pylori* eradikationsrate hos patienter med ulcus duodeni. Som forventet blev der set signifikant lavere eradikationsrater hos patienter med baseline metronidazolresistent *H. pylori* isolater. Lokale oplysninger om resistensprævalens og lokale terapeutiske vejledninger bør dog tages i betragtning ved valg af passende kombinationsregime for *H. pylori* eradikationsterapi. Hos patienter med persisterende infektion bør yderligere potentiel udvikling af sekundær resistens (hos patienter med følsomme stammer primært) over for antimikrobielle stoffer overvejes ved et nyt genbehandlingsregime.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Clarithromycin bliver hurtigt og godt absorberet fra mavetarmkanalen – primært i jejunum – men gennemgår en udtalt first-pass metabolisme efter peroral indgift. Den absolutte biotilgængelighed af en clarithromycintablet 250 mg er omtrent 50 %. Fødeindtagelse forsinker absorptionen let, men påvirker ikke graden af biotilgængelighed. Clarithromycin-tabletter kan derfor gives uden hensyn til måltider. Som følge af dets kemiske struktur (6-O-methylerythromycin) er clarithromycin særdeles resistent over for nedbrydning af mavesyre. Peak-plasmaniveauer på 1-2 μg/ml clarithromycin blev set hos voksne efter peroral administration af 250 mg to gange daglig. Efter administration af 500 mg clarithromycin to gange daglig var peak-plasmaniveauet 2,8 μg/ml.

Efter administration af 250 mg clarithromycin to gange daglig opnår den mikrobiologisk aktive 14-hydroxymetabolit en peak-plasmakoncentration på 0,6 μg/ml. Steady-state nås i løbet af 2 dages dosering

Fordeling

Clarithromycin penetrerer godt til forskellige compartments med et fordelingsvolumen estimeret til 200-400 l. Clarithromycin giver koncentrationer i nogle væv, der er flere gange højere end for de cirkulerende stofkoncentrationer. Der er fundet forhøjede niveauer i både tonsiller og lungevæv. Clarithromycin penetrerer også mavens slimhinder.

Clarithromycin er bundet ca. 80 % til plasmaproteiner ved terapeutiske niveauer.

Biotransformation og elimination

Clarithromycin metaboliseres hurtigt og fuldstændigt i leveren. Metabolismen i leveren omfatter P450 cytokromsystemet. Metabolismen omfatter hovedsagelig N-dealkylering, oxidation og stereospecifik hydroxylering ved C 14.

Clarithromycins farmakokinetik er nonlineær som følge af den hepatiske metabolisme mættes ved høje doser. Eliminationshalveringstiden øges fra 2-4 timer efter administration af 250 mg clarithromycin to gange daglig til 5 timer efter administration af 500 mg clarithromycin to gange daglig. Halveringstiden af den aktive 14-hydroxymetabolit ligger mellem 5 og 6 timer efter administration af 250 mg clarithromycin to gange daglig.

Efter peroral administration af radioaktivt clarithromycin blev 70 – 80 % af det radioaktive fundet i fæces. Omtrent 20 – 30 % af clarithromycin opsamles som uomdannet aktiv substans i urinen. Denne del øges, når dosis øges. Ved nyreinsufficiens øges niveauer af clarithromycin i plasma, hvis dosis ikke nedsættes.

Den totale plasmaclearance er blevet estimeret til omtrent 700 ml/min med en renal clearance på cirka 170 ml/min.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Nedsat nyrefunktion medfører stigning i plasmaværdier af clarithromycin og af den aktive metabolit.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I dyrestudier over 4 uger blev toksiciteten af clarithromycin fundet at være relateret til dosis og behandlingsvarighed. Hos alle arter blev de første tegn på toksicitet set i leveren, hvor læsioner blev set inden for 14 dage hos hunde og aber. De systemiske ekspositionsniveauer relateret til toksicitet kendes ikke nøjagtigt, men toksiske doser (300 mg/kg/dag) var klart højere end de terapeutiske doser anbefalet til mennesker. Andre påvirkede væv inkluderede mave, thymus og andre lymfoide væv såvel som nyrerne. Ved næsten terapeutiske doser sås konjunktival injektion og tåreflod kun hos hunde. Ved en dosis på 400 mg/kg/dag udviklede nogle hunde og aber uklarheder i hornhinden og/eller ødemer.

In vitro og in vivo forsøg viste at clarithromycin ikke havde genotoksisk potentiale.

Der blev ikke fundet mutagene virkninger af clarithromycin i studier in vitro og in vivo.

Studier vedrørende reproduktionstoksicitet viste, at administration af clarithromycin i doser på 2 gange den kliniske dosis til kaniner (i.v.) og 10 gange den kliniske dosis til aber (per os) medførte en øget incidens af spontane aborter. Disse doser var relateret til maternel forgiftning. Der blev ikke set fostertoksicitet eller teratogenicitet hos rotter i studier. Der blev dog set kardiovaskulære misdannelser hos rotter, som fik doser på 150 mg/kg/dag.

Hos mus forekom der ganespalte med varierende incidens (3-30 %) ved doser på 70 gange den kliniske dosis.

Der er blevet fundet clarithromycin i mælken hos diegivende dyr.

Hos 3 dage gamle mus og rotter var LD 50-værdierne cirka det halve af dem hos voksne dyr. Unge dyr viste lignende toksiske profiler i forhold til voksne dyr på trods af, at der blev rapporteret øget nefrotoksicitet hos neonatale rotter i nogle forsøg. Der er ligeledes fundet let reduktion i erytrocytter, blodplader og leukocytter i unge dyr.

Clarithromycin er ikke undersøgt for karcinogenicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Croscarmellosenatrium

Povidon K30

Talcum (E553b)

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat (E470b)

Stearinsyre 50

Filmovertræk

Opadry gul indeholdende:

Hypromellose 2910 (5mPa.s) (E464)

Propylenglycol (E1520)

Titandioxid (E171)

Vanillin

Hydroxypropylcellulose (E463)

Talkum (E553b)

Quinolingult (E104)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i originalemballagen for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klar PVC/PVdC-Alu-blisterpakning.

Pakningsstørrelser

250 mg: 10, 12, 14, 16, 20, 21, 30, 250 og 500 stk.

500 mg: 7, 10, 14, 16, 20, 21, 28, 30, 250 og 500 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

250 mg: 57353

500 mg: 57354

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29. marts 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

14. oktober 2024