

 10. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Clarithromycin "Hameln",**

**pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

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

30623

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clarithromycin "Hameln"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 500 mg clarithromycin som clarithromycinlactobionat.

Når rekonstitueret og fortyndet som anvist indeholder den endelige opløsning 2 mg/ml clarithromycin som clarithromycinlactobionat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvidt til råhvidt pulver eller kage.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Clarithromycin er indiceret til voksne og børn på 12 år og derover.

Clarithromycin er indiceret, når parenteral behandling er nødvendig til behandling af infektioner, der skyldes modtagelige organismer, i følgende tilfælde (se pkt. 4.4 og 5.1):

* Akut forværring af kronisk bronkitis
* Samfundserhvervet lungebetændelse
* Akut bakteriel sinusitis (korrekt diagnosticeret)
* Faryngit og tonsillitis, der skyldes streptokokker
* Infektioner i hud og bløddele

Officielle råd vedrørende korrekt brug af antibiotika skal tages i betragtning.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Intravenøs behandling kan gives i 2-5 dage til meget syge patienter, og der skal skiftes til oral behandling med clarithromycin, når det efter lægens skøn er muligt. Den samlede behandlingstid med clarithromycin bør ikke overstige 14 dage.

*Voksne*

Den anbefalede dosis Clarithromycin "Hameln" er 1 g daglig, fordelt på to doser á 500 mg, som fortyndes i overensstemmelse med nedenstående.

*Pædiatrisk population*

Børn over 12 år: som for voksne.

Børn under 12 år:Clarithromycin "Hameln" anbefales ikke til børn under 12 år.

Der er udført kliniske forsøg ved anvendelse af clarithromycin pædiatrisk suspension hos børn i alderen 6 måneder til 12 år. Derfor bør børn under 12 år anvende clarithromycin pædiatrisk suspension (granulat til oral suspension). Der foreligger utilstrækkelige data til at anbefale et doseringsregime til brug af clarithromycin IV-formuleringen hos patienter under 18 år.

Særlige populationer

*Ældre*

Som for voksne.

*Nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvor kreatininclearance er mindre end 30 ml/min, bør dosis af clarithromycin reduceres til det halve af den anbefalede normaldosis.

**Administration**

Kun til intravenøs administration.

For instruktioner om rekonstitution/fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Clarithromycin "Hameln" er kontraindiceret til patienter med kendt overfølsomhed over for makrolid-antibiotika.
* Samtidig administration af clarithromycin og ergot-alkaloider (f.eks. ergotamin og dihydroergotamin) er kontraindiceret, da det kan medføre ergotamintoksicitet (se pkt. 4.5).
* Samtidig administration af clarithromycin og oral midazolam er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
* Samtidig administration af clarithromycin og alle følgende lægemidler er kontraindiceret: astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid og terfenadin, da det kan resultere i forlænget QT-interval og kardielle arytmier, inklusive ventrikulær takykardi, ventrikelflimmer og torsades de pointes (se pkt. 4.4 og 4.5).
* Clarithromycin må ikke anvendes til patienter med forlænget QT-interval i anamnesen (medfødt eller dokumenteret erhvervet forlænget QT-interval) eller ventrikulære hjertearytmier, herunder torsades de pointes (se pkt. 4.4 og 4.5).
* Samtidig administration med ticagrelor, ivabradin eller ranolazin er kontraindiceret.
* Clarithromycin må ikke anvendes samtidig med hæmmere af HMG-CoA-reduktase (statiner), der i udstrakt grad metaboliseres af CYP3A4 (lovastatin og simvastatin), som følge af den øgede risiko for myopati, herunder rabdomyolyse (se pkt. 4.5).
* Samtidig administration af clarithromycin og lomitapid er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
* Som med andre kraftige hæmmere af CYP3A4 må clarithromycin ikke anvendes hos patienter, som tager colchicin (se pkt. 4.4 og 4.5).
* Clarithromycin må ikke anvendes til patienter med elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi på grund af risikoen for forlængelse af QT-intervallet).
* Clarithromycin må ikke anvendes til patienter med svært leversvigt i kombination med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Graviditet

Lægen bør ikke ordinere clarithromycin til gravide kvinder uden først grundigt at afveje fordele og ulemper, især i graviditetens første og andet trimester (se pkt. 4.6).

Nedsat nyre- og leverfunktion

Clarithromycin metaboliseres hovedsageligt i leveren. Der skal derfor udvises forsigtighed ved administration af dette antibiotikum hos patienter med nedsat leverfunktion. Der skal endvidere udvises forsigtighed ved administration af clarithromycin hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Kliniske forsøg hos patienter med nedsat leverfunktion har vist, at dosisjustering ikke er nødvendigt hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion og normal nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion, inklusive forhøjede leverenzymer og hepatocellulær og/eller kolestatisk hepatitis, med eller uden gulsot, er rapporteret med clarithromycin. Den nedsatte leverfunktion kan være alvorlig og er sædvanligvis reversibel. Der er indberettet tilfælde af fatalt leversvigt (se pkt. 4.8). Nogle patienter kan have haft allerede eksisterende leversygdom eller kan have taget andre hepatotoksiske lægemidler. Patienterne skal rådes til at seponere behandlingen og kontakte lægen, hvis de får tegn eller symptomer på leversygdom, f.eks. anoreksi, gulsot, mørk urin, pruritus eller ømhed i abdomen.

Antibiotika-associeret diarré og colitis

Der er indberettet pseudomembranøs colitis for næsten alle antibakterielle stoffer, herunder makrolider, og sværhedsgraden kan svinge fra mild til livstruende. Der er indberettet *Clostridioides difficile-*associeret diarré (CDAD) for næsten alle antibakterielle stoffer, herunder clarithromycin, og sværhedsgraden kan svinge fra mild diarré til fatal colitis. Behandling med antibakterielle stoffer ændrer den normale flora i kolon, hvilket kan medføre overvækst af *C. difficile.* CDAD skal overvejes hos alle patienter, der får diarré efter behandling med antibiotika. Omhyggelig anamnese er påkrævet, da der er indberettet tilfælde af CDAD mere end to måneder efter administration af antibakterielle stoffer. Seponering af behandling med clarithromycin bør derfor overvejes uanset indikationen. Mikrobiel undersøgelse bør udføres og passende behandling påbegyndes. Lægemidler, der hæmmer peristaltikken, bør undgås.

Interaktion med andre lægemidler

Der har været indberetninger efter markedsføring om colchicintoksicitet ved samtidig brug af clarithromycin og colchicin, især hos ældre, hvoraf nogle tilfælde forekom hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der er indberettet dødsfald hos nogle af disse patienter (se pkt. 4.5). Samtidig administration af clarithromycin og colchicin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Forsigtighed tilrådes vedrørende samtidig administration af clarithromycin og triazolobenzodiazepiner, f.eks. triazolam, og midazolam, som indgives intravenøst eller i mundhulen (se pkt. 4.5).

Kardiovaskulære hændelser: Forlænget QT-interval, som afspejler effekter på kardiel repolarisering, indebærende en risiko for at udvikle kardiel arytmi og torsade de pointes, er set hos patienter, som blev behandlet med makrolider, herunder clarithromycin (se pkt. 4.8). På grund af forøget risiko for QT-forlængelse og ventrikulære arytmier (herunder torsade de pointes), er brugen af clarithromycin kontraindiceret hos patienter, som tager astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid og terfenadin, hos patienter med elektrolytforstyrrelser som hypokalæmi eller hypomagnesiæmi samt hos patienter med QT-forlængelse i anamnesen eller ventrikulær kardiel arytmi (se pkt. 4.3).

Clarithromycin skal desuden anvendes med forsigtighed til følgende:

* Patienter med koronararteriesygdom, svær hjerteinsufficiens, ledningsforstyrrelser og klinisk relevant bradykardi.
* Patienter, der samtidig tager andre lægemidler som forbindes med QT-forlængelse ud over end dem, der er kontraindiceret.

Epidemiologiske undersøgelser, der undersøgte risikoen for negative kardiovaskulære resultater med makrolider, har vist variable resultater. Nogle observationsstudier har identificeret en sjælden kortvarig risiko for arytmi, myokardieinfarkt og kardiovaskulær dødelighed forbundet med makrolider, herunder clarithromycin. Iagttagelse af disse resultater bør afbalanceres med behandlingsfordele ved ordinering af clarithromycin.

Lungebetændelse:

I lyset af *Streptococcus pneumoniaes* spirende resistens overfor makrolider er det vigtigt, at der udføres en sensibilitetstest ved ordination af clarithromycin til behandling af samfundserhvervet lungebetændelse. Ved hospitalserhvervet lungebetændelse bør clarithromycin anvendes i kombination med andre relevante antibiotika.

Der tilrådes forsigtighed, når clarithromycin administreres samtidigt med andre ototoksiske lægemidler, især aminoglykosider. Den vestibulære og auditoriske funktion bør overvåges under og efter behandling.

Infektioner i hud og bløddele af mild til moderat sværhedsgrad:

Disse infektioner skyldes oftest *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus pyogenes*, som begge kan være resistente overfor makrolider. Det er derfor vigtigt, at der udføres en sensibilitetstest. I tilfælde, hvor det ikke er muligt at anvende beta-laktamantibiotika (f.eks. allergi), kan andre antibiotika, f.eks. clindamycin, anvendes som førstevalg. På nuværende tidspunkt anses makrolider for kun at spille en rolle ved visse former for infektion i hud og bløddele, f.eks. infektioner, der skyldes *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris og rosen, samt i situationer, hvor behandling med penicillin ikke er en mulighed.

I tilfælde af svære, akutte overfølsomhedsreaktioner, f.eks. anafylaksi, alvorlige kutane bivirkninger (SCAR) (f.eks. akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)), bør behandling med clarithromycin omgående seponeres, og egnet behandling straks påbegyndes.

Clarithromycin bør anvendes med forsigtighed ved samtidig administration af lægemidler, der inducerer det cytokrome CYP3A4-enzym (se pkt. 4.5). Clarithromycin er en CYP3A4-hæmmer, og samtidig anvendelse med andre lægemidler, der i udstrakt grad metaboliseres af dette enzym, bør begrænses til situationer, hvor det er klart indiceret (se pkt. 4.5)

HMG-CoA-reduktasehæmmere (statiner):

Samtidig brug af clarithromycin og lovastatin eller simvastatin er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Der skal udvises forsigtighed ved ordination af clarithromycin og andre statiner. Der er indberettet rabdomyolyse hos patienter, der tager clarithromycin og statiner. Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på myopati.

I situationer, hvor samtidig brug af clarithromycin og statiner ikke kan undgås, anbefales det at ordinere den laveste registrerede dosis statin. Brug af statiner, som ikke er afhængige af metabolisering via CYP3A (f.eks. fluvastatin), kan overvejes (se pkt. 4.5).

Orale hypoglykæmiske lægemidler/insulin:

Samtidig brug af clarithromycin og orale hypoglykæmiske stoffer (f.eks. sulfonylurinstoffer) og/eller insulin kan medføre signifikant hypoglykæmi. Omhyggelig overvågning af glukose anbefales (se pkt. 4.5).

Orale antikoagulantia:

Der er risiko for svær blødning og væsentlig forøgelse af INR (International Normalized Ratio) og protrombintid ved samtidig administration af clarithromycin og warfarin (se pkt. 4.5). INR og protrombintid bør overvåges regelmæssigt, når patienter samtidigt behandles med clarithromycin og orale antikoagulantia.

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).

Brug af enhver type af antimikrobiel behandling, herunder f.eks. clarithromycin, til behandling af *H. pylori*-infektion kan føre til lægemiddelresistente mikroorganismer.

Langtidsbrug kan som ved andre antibiotika føre til kolonisering med et øget antal ikke-modtagelige bakterier og svampe. Relevant behandling skal påbegyndes i tilfælde af superinfektioner.

Lægen skal endvidere være opmærksom på risikoen for krydsresistens for clarithromycin og andre makrolid-antibiotika samt lincomycin og clindamycin.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 500 mg, dvs. det er i det væsentlige natrium-fri.

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

**Brug af følgende lægemidler er strengt kontraindiceret som følge af risikoen for svære lægemiddelinteraktioner**

Astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid og terfenadin

Der er indberettet øget indhold af cisaprid hos patienter, som fik samtidig behandling med clarithromycin og cisaprid. Det kan medføre forlænget QT-interval og hjertearytmier, herunder takykardi, ventrikelflimren og torsades de pointes. Der har været observeret lignende effekter hos patienter, der fik samtidig behandling med clarithromycin og pimozid (se pkt. 4.3).

Der har været indberetninger om, at makrolider ændrer metaboliseringen af terfenadin som følge af øget indhold af terfenadin, hvilket lejlighedsvist er blevet kædet sammen med hjertearytmier, f.eks. forlænget QT-interval, ventrikulær takykardi, ventrikelflimren og torsades de pointes. Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3). I en undersøgelse med 14 raske frivillige resulterede samtidig administration af clarithromycin og terfenadin i forøgelse af mængden af terfenadins syremetabolit i serum med en faktor på to til tre og i forlænget QT-interval, hvilket ikke førte til klinisk registrerbar effekt. Der er observeret lignende effekter ved samtidig administration af astemizol og andre makrolider.

Ergot-alkaloider

Indberetninger efter markedsføring indikerer, at samtidig administration af clarithromycin og ergotamin eller dihydroergotamin har været forbundet med akut ergotaminforgiftning, som karakteriseres af vasospasmer samt iskæmi i ekstremiteter og andet væv, herunder centralnervesystemet. Samtidig administration af clarithromycin og ergot-alkaloider er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Oral midazolam

Ved samtidig administration af midazolam og tabletter med clarithromycin (500 mg 2 gange daglig) steg AUC for midazolam med en faktor på 7 efter oral administration af midazolam. Samtidig administration af oral midazolam og clarithromycin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

HMG-CoA-reduktasehæmmere (statiner)

Samtidig brug af clarithromycin og lovastatin eller simvastatin er kontraindiceret (se pkt. 4.3), da disse statiner i væsentlig grad omsættes af CYP3A4, og samtidig behandling med clarithromycin øger koncentrationen af dem i plasma, hvilket øger risikoen for myopati, herunder rabdomyolyse. Der har været indberetninger om rabdomyolyse hos patienter, der tager clarithromycin samtidig med de nævnte statiner. Hvis behandling med clarithromycin ikke kan undgås, skal behandling med lovastatin og simvastatin midlertidigt seponeres under behandlingen.

Der skal udvises forsigtighed ved ordination af clarithromycin og statiner. I situationer, hvor samtidig brug af clarithromycin og statiner ikke kan undgås, anbefales det at ordinere den laveste registrerede dosis statin. Brug af statiner, som ikke afhænger af metabolisering via CYP3A (f.eks. fluvastatin), kan overvejes. Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på myopati.

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

Samtidig administration af clarithromycin og colchicin, ticagrelor og ranolazin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

**Samtidig brug af følgende andre lægemidler anbefales ikke.**

Følgende lægemidler vides eller formodes at ændre plasmakoncentrationen af clarithromycin. Det kan være nødvendigt at justere clarithromycindosen eller overveje andre behandlinger.

Samtidig brug af clarithromycin og antimykotika, azoler (ketoconazol) øger risikoen for hjertetoksicitet (forlænget QT-interval, torsades de pointes, hjertestop), og derfor anbefales kombinationsbehandling ikke.

Samtidig brug af clarithromycin og nifedipin øger risikoen for hjertetoksicitet (forlænget QT-interval, torsades de pointes, hjertestop), og derfor anbefales kombinationsbehandling ikke.

Der er observeret hypotension og bradykardi hos en patient, der blev behandlet samtidigt med clarithromycin og verapamil.

Der har været indberetninger om laktatacidose ved samtidig brug af verapamil og et ketolidantibiotikum, telithromycin (1 tilfælde), på grund af muligheden for CYP3A-hæmning. Da clarithromycin også er et makrolid og en CYP3A-hæmmer, kan der forekomme en lignende interaktion med verapamil.

**Andre lægemidlers virkning på clarithromycin**

Lægemidler, som inducerer CYP3A (f.eks. rifampicin, phenytoin, carbamazepin, penobarbital og perikon), kan inducere metaboliseringen af clarithromycin. Det kan medføre subterapeutiske niveauer af clarithromycin, som fører til nedsat virkning. Hertil kommer, at det kan være nødvendigt at overvåge mængden af CYP3A-induceren i plasma, som kan blive forhøjet som følge af clarithromycins hæmning af CYP3A (se også den relevante produktinformation for den anvendte CYP3A4-inducer). Samtidig administration af rifabutin og clarithromycin resulterede i forhøjelse af mængden af rifabutin og et fald i mængden af clarithromycin i serum sammen med øget risiko for uveitis.

Det er kendt eller der er formodning om, at følgende lægemidler påvirker de cirkulerende koncentrationer af clarithromycin. Det kan være nødvendigt at justere dosis af clarithromycin eller overveje at anvende en anden behandling.

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin og rifapentin

Kraftige inducere af metaboliseringssystemet for cytokrom P450, f.eks. efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin og rifapentin, kan fremskynde metaboliseringen af clarithromycin og derved sænke mængden af clarithromycin i plasma og samtidig øge mængden af 14-OH-clarithromycin, som er en metabolit, der også er mikrobiologisk aktiv. Da clarithromycins og 14-OH-clarithromycins mikrobiologiske aktiviteter er forskellige for forskellige bakterier, kan den tilsigtede terapeutiske effekt blive svækket ved samtidig administration af clarithromycin og enzyminducere.

Etravirin

Clarithromycin-eksponering blev nedsat af etravirin, mens koncentrationen af den aktive metabolit, 14-OH-clarithromycin, blev øget. Da 14-OH-clarithromycin har nedsat aktivitet i forhold til infektioner med MAC (*Mycobacterium avium*-kompleks), kan den overordnede aktivitet i forhold til dette patogen blive reduceret, hvorfor det bør overvejes at anvende alternativer til clarithromycin til behandling af MAC.

Fluconazol

Samtidig administration af fluconazol 200 mg daglig og clarithromycin 500 mg 2 gange daglig hos 21 raske frivillige førte til forøgelse af middelværdien for steady-state-minimumskoncentrationen af clarithromycin (Cmin) og arealet under kurven (AUC) på hhv. 33 % og 18 %. Steady state-koncentrationer af den aktive metabolit, 14-OH-clarithromycin, blev ikke i påvirket i væsentlig grad ved samtidig administration af fluconazol. Det var ikke nødvendigt at foretage dosisjustering for clarithromycin.

Ritonavir

Et farmakokinetisk forsøg påviste, at samtidig administration af 200 mg ritonavir hver 8. time og 500 mg clarithromycin hver 12. time resulterede i markant hæmning af metaboliseringen af clarithromycin. Cmax for clarithromycin steg med 31 %, Cmin med 182 % og AUC med 77 % ved samtidig administration af ritonavir. En i bund og grund fuldstændig hæmning af dannelsen af 14-OH-clarithromycin blev bemærket. Det store behandlingsvindue for clarithromycin betyder, at dosisreduktion ikke bør være nødvendig for patienter med normal nyrefunktion. Omvendt bør følgende dosisjusteringer overvejes for patienter med nedsat nyrefunktion: For patienter med CLCR 30‑60 ml/min bør dosis af clarithromycin sænkes med 50 %. For patients med CLCR <30 ml/min bør dosis af clarithromycin sænkes med 75 %. Doser af clarithromycin på over 1 g/dag bør ikke administreres samtidig med ritonavir.

Tilsvarende dosisjusteringer bør overvejes for patienter med nedsat nyrefunktion, hvis ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker med andre HIV-proteasehæmmere, herunder atazanavir og saquinavir (se punktet Bi-direktionelle lægemiddelinteraktioner nedenfor).

Proteasehæmmere (ritonavir, nelfinavir) øger clarithromycins biotilgængelighed, og derfor kan dosisjustering være nødvendig ved kombinationsbehandling. Tilsvarende bør dosisjustering overvejes hos patienter med nedsat nyrefunktion, når ritonavir anvendes som farmakokinetisk booster med andre HIV-proteasehæmmere, herunder atazanavir og saquinavir (se punktet Bi-direktionelle lægemiddelinteraktioner nedenfor).

**Effekten af clarithromycin på andre lægemidler**

CYP3A-baserede interaktioner

Samtidig administration af clarithromycin, som er kendt for at hæmme CYP3A, og et lægemiddel, der primært metaboliseres af CYP3A, kan være forbundet med forhøjede koncentrationer af det aktive stof, som kan øge eller forlænge både terapeutiske effekter og bivirkninger af det samtidige lægemiddel.

Brugen af clarithromycin er kontraindiceret hos patienter i behandling med CYP3A-substrater, så som astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid og terfenadin på grund af risikoen for QT-forlængelse og kardielle arytmier, herunder ventrikulær takykardi, ventrikelflimren og torsade de pointes (se pkt. 4.3 og 4.4).

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

Der skal udvises forsigtighed hvis clarithromycin administreres samtidigt med andre lægemidler, der er kendt for at være CYP3A-enzymsubstrater, især hvis CYP3A-substratet har en smal sikkerhedsmargen (f.eks. carbamazepin) og/eller substratet i væsentligt omfang metaboliseres af enzymet.

Dosisjusteringer kan overvejes, og når det er muligt, bør serumkoncenrationerne af lægemidler, der primært metaboliseres af CYP3A, overvåges tæt hos patienter, der samtidig for clarithromycin.

Følgende lægemidler eller lægemiddelklasser er kendt eller mistænkt for at blive metaboliseret af det samme CYP3A-isozym: alprazolam, carbamazepin, cilostazol, ciclosporin, disopyramid, ibrutinib, methylprednisolon, midazolam (*iv*), omeprazol, orale antikoagulantia (f.eks. warfarin rivaroxaban, apixaban), atypiske antipsykotika (f.eks. quetiapin), quinidin, rifabutin, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam og vinblastin (denne liste er ikke udtømmende).

Lægemidler, der interagerer med lignende mekanismer via andre isozymer i cytokrom P450-systemet, omfatter phenytoin, theophyl og valproat.

Kortikosteroider

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig brug af clarithromycin og 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.

Antiarytmika

Der har været indberetninger efter markedsføring om torsades de pointes, der opstår ved samtidig brug af clarithromycin og quinidin eller disopyramid. Elektrokardiogrammer bør overvåges for tegn på forlænget QT-interval ved samtidig administration af clarithromycin og disse lægemidler. Mængden i serum af quinidin og disopyramid bør overvåges under behandling med clarithromycin.

Der har været indberetninger efter markedsføring om hypoglykæmi ved samtidig administration af clarithromycin og disopyramid. Mængden af glucose i blodet bør derfor overvåges ved samtidig administration af clarithromycin og disopyramid.

Orale antikoagulantia

Clarithromycin nedsætter clearance af warfarin, og overvågning og dosisjustering af warfarin kan derfor være nødvendig. Spontane rapporter efter markedsføring tyder på, at samtidig administration af clarithromycin og orale antikoagulantia kan øge virkningen af antikoagulantia. Protrombintiderne bør overvåges nøje, mens patienterne får clarithromycin og orale antikoagulantia samtidigt (se pkt. 4.4).

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 lægemidler/insulin

I forbindelse med visse lægemidler til behandling af hypoglykæmi, f.eks. nateglinid og repaglinid, kan clarithromycins hæmning af CYP3A-enzym spille en rolle og kan forårsage hypoglykæmi ved samtidig brug. Omhyggelig overvågning af glucose anbefales.

Omeprazol

Clarithromycin (500 mg hver 8. time) blev givet i kombination med omeprazol (40 mg daglig) til raske voksne. Steady state-koncentrationen i plasma af omeprazol blev forøget (Cmax, AUC0-24, og t1/2 forøget med hhv. 30 %, 89 % og 34 %) ved samtidig administration af clarithromycin. Den gennemsnitlige gastriske pH-værdi over 24 timer var 5,2, når omeprazol blev givet alene, og 5,7, når omeprazol blev givet samtidig med clarithromycin.

Sildenafil, tadalafil og vardenafil

Alle disse phosphodiesterasehæmmere omsættes i hvert fald delvist af CYP3A, og CYP3A kan blive hæmmet ved samtidig administration af clarithromycin. Samtidig administration af clarithromycin og sildenafil, tadalafil eller vardenafil vil sandsynligvis medføre øget eksponering for phosphodiesterasehæmmere. Dosisreduktion for sildenafil, tadalafil eller vardenafil bør overvejes, når lægemidlerne administreres samtidig med clarithromycin.

Theophylin, carbamazepin

Resultater fra kliniske forsøg indikerer en beskeden, men statistisk signifikant (p≤0,05) stigning i den cirkulerende mængde af theophyllin eller carbamazepin, når lægemidlerne administreres samtidig med clarithromycin. Dosisreduktion bør overvejes.

Tolterodin

Den primære metaboliseringsvej for tolterodin er via 2D6-isoformen af cytokrom P450 (CYP2D6). Dog var den identificerede metaboliseringsvej hos en undergruppe af populationen, som mangler CYP2D6, via CYP3A. I denne undergruppe af populationen fører hæmning af CYP3A til signifikant højere koncentration af tolterodin i serum. Dosisreduktion for tolterodin kan være påkrævet ved forekomst af CYP3A-hæmmere, f.eks. clarithromycin, i populationen med langsom metabolisering af CYP2D6.

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

Ved samtidig administration af midazolam og tabletter med clarithromycin (500 mg 2 gange daglig) steg AUC for midazolam med en faktor 2,7 efter intravenøs administration af midazolam. Ved samtidig intravenøs administration af midazolam og clarithromycin skal patienten nøje overvåges for at muliggøre dosisjustering. Administration af midazolam i mundhulen, hvilket kan omgå præsystemisk eliminering af lægemidlet, vil sandsynligvis give en interaktion, der minder om den, der ses efter intravenøst midazolam i stedet for oral administration. De samme foranstaltninger bør også gælde for andre benzodiazepiner, der omsættes af CYP3A, herunder triazolam og alprazolam. For benzodiazepiner, hvis eliminering ikke er afhængig af CYP3A (temazepam, nitrazepam og lorazepam), er en klinisk vigtig interaktion med clarithromycin usandsynlig.

Clarithromycin øger dermed biotilgængeligheden af benzodiazepiner og benzodiazepinderivater (midazolam, alprazolam, diazepam, triazolam). Dosisjustering kan være nødvendig ved kombinationsbehandling.

Der har været indberetninger efter markedsføring om lægemiddelinteraktioner og effekt på centralnervesystemet (f.eks. somnolens og forvirring) ved samtidig brug af clarithromycin og triazolam. Det anbefales, at patienten overvåges for øget farmakologisk effekt på centralnervesystemet.

**Andre lægemiddelinteraktioner**

Colchicin

Colchicin er et substrat for både CYP3A og effluxtransportøren P-glycoprotein (Pgp). Clarithromycin og andre makrolider er kendt for at hæmme CYP3A og Pgp. Ved samtidig administration af clarithromycin og colchicin kan clarithromycins hæmning af Pgp og/eller CYP3A føre til øget eksponering for colchicin (se pkt. 4.3 og 4.4).

Digoxin

Digoxin menes at være et substrat for effluxtransportøren P-glycoprotein (Pgp). Clarithromycin er kendt for at hæmme Pgp. Ved samtidig administration af clarithromycin og digoxin kan clarithromycins hæmning af Pgp medføre øget eksponering for digoxin. Der har også været indberettet øget koncentration af digoxin i serum hos patienter, der behandles samtidig med clarithromycin og digoxin, ved overvågning efter markedsføring. Visse patienter har udvist kliniske tegn, som er i overensstemmelse med digoxintoksicitet, herunder potentielt fatale arytmier. Koncentrationen af digoxin i serum skal omhyggeligt overvåges hos patienter, der behandles samtidig med digoxin og clarithromycin.

Zidovudin

Samtidig oral administration af tabletter med clarithromycin og zidovudin hos voksne patienter med HIV-infektion kan føre til et fald i steady-state-koncentrationen af zidovudin. Da clarithromycin tilsyneladende påvirker absorptionen af samtidigt administreret oral zidovudin, kan denne interaktion i vidt omfang undgås ved at forskyde dosering af hhv. clarithromycin og zidovudin, så der er en 4 timers periode mellem de to lægemidler. Denne interaktion sker tilsyneladende ikke hos pædiatriske patienter med HIV-infektion, som 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 offentliggjorte indberetninger af CYP3A-hæmmeres interaktion med lægemidler, herunder clarithromycin, der ikke anses for at blive omsat af CYP3A (f.eks. phenytoin og valproat) Det anbefales at bestemme mængden i serum for disse lægemidler ved samtidig administration af clarithromycin. Der har været indberettet øget mængde i serum.

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.

Fluoxetin

Samtidig administration af clarithromycin og fluoxetin øger risikoen for psykiatriske bivirkninger.

**Bi-direktionelle lægemiddelinteraktioner**

Atazanavir

Både clarithromycin og atazanavir er substrater og hæmmere af CYP3A, og der er dokumentation for en bi-direktionel lægemiddelinteraktion. Samtidig administration af clarithromycin (500 mg 2 gange daglig) og atazanavir (400 mg 1 gang daglig) førte til en stigning i eksponeringen for clarithromycin med en faktor på 2 og et fald på 70 % i eksponeringen for 14-OH-clarithromycin, med en stigning på 28 % i AUC for atazanavir.

Det store behandlingsvindue for clarithromycin betyder, at dosisreduktion ikke bør være nødvendig for patienter med normal nyrefunktion. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på 30-60 ml/min) bør dosis af clarithromycin nedsættes med 50 %. Hos patienter med en kreatininclearance på <30 ml/min bør dosis af clarithromycin nedsættes med 75 % ved hjælp af en egnet clarithromycin-formulering. Clarithromycin-doser på over 1000 mg pr. dag bør ikke administreres samtidig med proteasehæmmere.

Calciumkanalblokkere

Forsigtighed anbefales vedrørende samtidig administration af clarithromycin og calciumkanalblokkere, der omsættes af CYP3A4 (f.eks. verapamil, amlodipin og diltiazem) pga. risikoen for hypotension. Koncentrationen i plasma af clarithromycin samt calciumkanalblokkere kan stige som følge af interaktionen. Hypotension, bradyarytmier og laktatacidose er set hos patienter, der tager clarithromycin og verapamil samtidigt.

Samtidig brug af clarithromycin og verapamil øger risikoen for hjertetoksicitet (forlænget QT-interval, torsades de pointes, hjertestop).

Itraconazol

Både clarithromycin og itraconazol er substrater og hæmmere af CYP3A, hvilket fører til en bi-direktionel lægemiddelinteraktion. Clarithromycin kan øge mængden i plasma af itraconazol, og itraconazol kan øge mængden i plasma af clarithromycin. Patienter, der tager itraconazol og clarithromycin samtidig, bør nøje overvåges for tegn eller symptomer på øget eller længerevarende farmakologisk effekt.

Saquinavir

Både clarithromycin og saquinavir er substrater og hæmmere af CYP3A, og der er dokumentation for en bi-direktionel lægemiddelinteraktion. Samtidig administration af clarithromycin (500 mg 2 gange daglig) og saquinavir (kapsler af blød gelatine, 1200 mg 3 gange daglig) til 12 raske frivillige gav værdier for steady-state-AUC og Cmax for saquinavir, som var 177 % og 187 % højere end de værdier, der sås for saquinavir alene. Værdierne for AUC og Cmax for clarithromycin var ca. 40 % højere end de værdier, der sås for clarithromycin alene. Dosisjustering er ikke påkrævet, når de to lægemidler administreres samtidig i en begrænset periode med de undersøgte doser/formuleringer. Observationer fra undersøgelser af lægemiddelinteraktioner med en formulering med kapsler af blød gelatine er muligvis ikke repræsentative for de effekter, der ses ved brug af kapsler af hård gelatine med saquinavir. Observationer fra undersøgelser af lægemiddelinteraktioner, hvor der kun blev anvendt saquinavir, er muligvis ikke repræsentative for de effekter, der ses ved behandling med saquinavir/ritonavir. Ved samtidig administration af saquinavir og ritonavir bør de effekter, som ritonavir har på clarithromycin, tages i betragtning (se pkt. 4.5: Ritonavir).

Patienter, der tager orale antikonceptiva, skal advares om, at hvis diarré, opkastning, eller gennembrudsblødning forekommer, er der risiko for, at antikonceptiva svigter.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

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 anvendelse af andre antibiotika i samme periode. De tilgængelige epidemiologiske undersøgelser af risikoen for større medfødte malformationer ved anvendelse af makrolider med clarithromycin under graviditet giver modstridende resultater.

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

Amning

Clarithromycin udskilles i human modermælk i små mængder. Det estimeres, at et barn, der fuldammes, indtager omkring 1,7 % af morens vægtjusterede dosis af clarithromycin. Derfor kan der forekomme diarré og svampeinfektion i slimhinderne hos det ammede spædbarn, så amningen muligvis skal stoppes. Muligheden for sensibilisering bør overvejes. Fordelen ved behandling af moderen bør afvejes mod den potentielle risiko for spædbarnet.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af clarithromycin på fertiliteten hos mennesker. Hos rotter indikerer de begrænsede tilgængelige data ikke nogen virkning på fertiliteten.

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

Ikke mærkning.

Der er ingen data om, hvordan clarithromycin påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Risikoen for svimmelhed, vertigo, forvirring og desorientering, som kan forekomme ved brug af lægemidlet, bør tages i betragtning, før patienten fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

*a. Resumé af sikkerhedsprofilen*

De hyppigste og mest almindelige bivirkninger ved behandling med clarithromycin for både voksne og børn er mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning og smagsforstyrrelser. Bivirkningerne er normalt milde og er i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for makrolid-antibiotika (se pkt. b i pkt. 4.8).

Der var ingen væsentlig forskel i incidensen af gastrointestinale bivirkninger i kliniske forsøg hos patientpopulationer med og uden allerede eksisterende mykobakteriel infektion.

*b. Tabuleret oversigt over bivirkninger*

Følgende tabel viser de bivirkninger, der er indberettet fra kliniske forsøg og ved praktisk brug efter markedsføring af clarithromycin i tabletter med øjeblikkelig frigivelse, granulat til oral suspension, pulver til injektionsvæske, opløsning, depottabletter og tabletter med modificeret udløsning.

De bivirkninger, der anses for muligvis at være forbundet med clarithromycin, vises efter systemorganklasse eller hyppighed ved hjælp af følgende konvention: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1000), meget sjælden (< 1/10 000) og ikke kendt (bivirkninger fra erfaring efter markedsføring, kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

I hver hyppighedsgruppe vises bivirkningerne i faldende orden baseret på sværhedsgrad, hvor det har været muligt at vurdere sværhedsgraden.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Systemorganklasse | Meget almindelig≥ 1/10 | Almindelig≥ 1/100 til < 1/10  | Ikke-almindelig≥ 1/1000 til < 1/100  | Sjælden ≥ 1/10 000 til < 1/1000 | Meget sjælden < 1/10 000 | Ukendt\* (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data)  |
| Infektioner og parasitære sygdomme  |  | Oral candidiasis | Cellulitis1, candidiasis**,** gastroenteritis2, infektion3, infektion i skeden  |  |  | Pseudomembranøs colitis, erysipelas,  |
| Blod og lymfesystem  |  |  | Leukopeni, neutropeni4, trombocytæmi3, eosinofili4  |  |  | Agranulocytose, trombocytopeni  |
| Immunsystemet  |  |  | Anafylaktisk reaktion1, hypersensitivitet  |  |  | Anafylaktisk reaktion, angioødem  |
| Metabolisme og ernæring  |  |  | Anoreksi, nedsat appetit  |  |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Insomni  | Angst, nervøsitet3 |  |  | Psykotisk lidelse, sindsforvirring, depersonalisering, depression, desorientering, hallucination, unormale drømme, mani  |
| Nervesystemet  |  | Dysgeusi, hovedpine, ændret lugtesans  | Bevidsthedstab1, dyskinesi1, svimmelhed, somnolens6, tremor  |  | Omtågethed  | Konvulsion, ageusi, parosmi, anosmi, paræstesi, kramper  |
| Øre og labyrint  |  |  | Vertigo, nedsat hørelse, tinnitus  | Reversibelt høretab |  | Døvhed  |
| Hjerte  |  |  | Hjertestop1, atrieflimren1, elektrokardiogram forlænget QT-interval7, ekstrasystoler1, palpitationer  |  |  | Torsades de pointes7, ventrikulær takykardi7, ventrikelflimren  |
| Vaskulære sygdomme  |  | Vasodilatation1  |  |  |  | Blødning8  |
| Luftveje, thorax og mediastinum  |  |  | Astma1, epistaxis2, lungeemboli1  |  |  |  |
| Mave-tarm-kanalen |  | Diarré9, opkast, dyspepsi, kvalme, mavesmerter  | Øsofagitis1, gastroøsofagal reflukssygdom2, gastritis, proctalgi2, stomatitis, glossitis, abdominal distension4, forstoppelse, mundtørhed, opstød, flatulens  |  |  | Akut pancreatitis, misfarvning af tungen, misfarvning af munden  |
| Lever og galdeveje  |  | Unormal leverfunktionstest  | Nedsat leverfunktion (normalt forbigående og reversibel), gulsot, cholestase4, hepatitis4, forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet gamma-glutamyltransferase4  |  |  | Leversvigt, hepatocellulær gulsot  |
| Hud og subkutane væv  |  | Udslæt, hyperhidrose  | Bulløs dermatitis1, pruritus, urticaria, makulopapuløst udslæt3, eksantem  |  |  | Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR) (f.eks. akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom5, toksisk epidermal nekrolyse5, lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), akne  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv  |  |  | Muskelspasmer3, muskuloskeletal stivhed1, myalgi2, artralgi  |  |  | Rabdomyolyse2,11, myopati  |
| Nyrer og urinveje  |  |  | Forhøjet kreatinin i blod1, forhøjet urinstof i blod1  |  | Nyreinsufficiens | Nyresvigt, interstitiel nefrit  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  | Flebitis på injektionsstedet1  | Smerter på injektionsstedet1, inflammation på injektionssteder1  | Utilpashed4, pyreksi3, asteni, brystsmerter4, kulderystelser4, fatigue4  |  |  |  |
| Undersøgelser  |  | Forhøjet plasma-karbamid  | Forhøjet plasmakreatinin, forhøjede levertransaminaser, unormalt albumin-globulin-forhold1, forhøjet basisk fosfatase i blod4, forhøjet laktatdehydrogenase i blod4  |  |  | Forhøjet INR8, forlænget protrombintid8, urin med unormal farve  |

1 Bivirkninger kun rapporteret for pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2 Bivirkninger kun rapporteret for tabletter med forlænget frigivelse (depottabletter)

3 Bivirkninger kun rapporteret for granulat til oral suspension

4 Bivirkninger kun rapporteret for tabletter med øjeblikkelig frigivelse

5,7,9,10 Se pkt. a)

6,8,11 Se pkt. c)

*\* Da disse bivirkninger indberettes på frivillig bases fra en population af ukendt størrelse, er det ikke altid muligt med sikkerhed at fastslå hyppigheden af dem eller fastlægge en årsagssammenhæng med eksponering for lægemidlet. Patienteksponering anslås at være større end 1 mia. patientbehandlingsdage for clarithromycin.*

*c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

Flebitis på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet og inflammation på injektionsstedet angår specifikt den intravenøse formulering af clarithromycin.

I nogle indberetninger om rabdomyolyse blev clarithromycin administreret samtidig med statiner, fibrater, colchicin eller allopurinol (se pkt. 4.3 og 4.4).

Der har været indberetninger efter markedsføring om lægemiddelinteraktioner og centralnervesystemeffekter (f.eks. somnolens og forvirring) ved samtidig brug af clarithromycin og triazolam. Det anbefales, at patienten overvåges for forøgelse af farmakologiske centralnervesystemeffekter (se pkt. 4.5).

Det har været sjældne indberetninger om depottabletter med clarithromycin i afføringen, hvor det i mange tilfælde forekom hos patienter med anatomisk (herunder ileostomi eller kolostomi) eller funktionel gastrointestinal sygdom med kortere GI-transittider. Adskillige indberetninger omhandler tabletrester i forbindelse med diarré. Det anbefales, at patienter, hvor der ses tabletrester i afføringen, eller hvor tilstanden ikke bedres, overgår til en anden formulering af clarithromycin (f.eks. suspension) eller et andet antibiotikum.

Særlig population: Bivirkninger hos patienter med svækket immunforsvar (se pkt. e).

*d. Pædiatriske populationer*

Der er gennemført kliniske forsøg med en pædiatrisk suspension af clarithromycin hos børn i alderen fra 6 måneder til 12 år. Børn under 12 år bør derfor anvende den pædiatriske suspension af clarithromycin.

Hyppighed, type og sværhedsgrad af bivirkninger forventes at være ens for børn og voksne.

*e. Andre særlige populationer*

*Patienter med svækket immunforsvar*

Hos patienter med AIDS og andre patienter med svækket immunforsvar, som blev behandlet med højere doser af clarithromycin over længere perioder for mykobakterielle infektioner, var det ofte svært at skelne mellem bivirkninger, der muligvis var knyttet til administration af clarithromycin, og de underliggende tegn på HIV-sygdom (humant immundefektvirus) eller tilstødende sygdom.

Hos voksne patienter var de oftest indberettede bivirkninger for patienter, som blev behandlet med daglige doser på 1000 mg og 2000 mg clarithromycin: Kvalme, opkast, smagsforstyrrelser, mavesmerter, diarré, udslæt, flatulens, hovedpine, konstipation, høreforstyrrelser samt stigninger i serum glutaminoxaloacetisk transaminase (SGOT) og serum glutaminpyruvat transaminase (SGPT). Andre bivirkninger med lav hyppighed omfattede dyspnø, insomni og mundtørhed. Incidensen var sammenlignelig for patienter, der blev behandlet med 1000 mg og 2000 mg, men var generelt ca. 3-4 gange hyppigere hos patienter, som fik en samlet daglig dosis på 4000 mg clarithromycin.

Hos patienter med svækket immunforsvar blev der foretaget en evaluering af laboratorieværdierne ved at analysere de værdier, der lå uden for det ekstremt unormale område (dvs. den ekstremt høje eller lave grænse) for den specificerede test. På baggrund af disse kriterier havde ca. 2-3 % af de patienter, der blev behandlet med 1000 mg eller 2000 mg clarithromycin daglig, ekstremt unormale, forhøjede tal for SGOT og SGPT, og unormalt lave tal for leukocytter og trombocytter. En mindre procentdel af patienterne i de to doseringsgrupper havde også forhøjede værdier for karbamid (BUN). Der blev bemærket en lidt højere incidens af unormale værdier hos patienter, som fik 4000 mg daglig, for alle parametre, bortset fra leukocytter.

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

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Indberetninger indikerer, at indtagelse af store mængder clarithromycin oralt kan forventes at udløse gastrointestinale symptomer. En patient med bipolar lidelse i anamnesen indtog 8 g clarithromycin og udviste ændret mental status, paranoid adfærd, hypokaliæmi og hypoksæmi.

Behandling

Bivirkninger i forbindelse med overdosering bør behandles via omgående eliminering af ikke-optaget lægemiddel og understøttende foranstaltninger. Som med andre makrolider forventes mængden af clarithromycin i serum ikke at blive påvirket af hæmodialyse eller peritonealdialyse i nævneværdig grad.

I tilfælde af overdosering skal behandlingen omgående seponeres, og alle relevante understøttende tiltag påbegyndes.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, makrolider, ATC-kode: J01FA09.

Virkningsmekanisme

Clarithromycin er et antibiotikum, som tilhører gruppen af makrolid-antibiotika. Det udøver sin antimikrobielle virkning ved selektivt at binde sig til modtagelige bakteriers ribosomale 50S-underenhed, hvorved translokation af aktiverede aminosyrer forhindres. Det hæmmer modtagelige bakteriers intracellulære proteinsyntese.

Clarithromycins 14-hydroxy-metabolit, som er et produkt af den overordnede metabolisering af lægemidlet, har også antibakteriel aktivitet. Metabolitten er mindre aktiv end den overordnede forbindelse for de fleste organismer, herunder *Mycobacterium* spp. En undtagelse er *Haemophilus influenzae*, hvor 14-hydroxy-metabolitten er to gange så aktiv som den overordnede forbindelse.

Resistens

Mekanismerne bag erhvervet resistens for makrolider er: efflux af det aktive stof via en aktiv pumpemekanisme, inducerbar eller konstitutiv produktion af et metylaseenzym, som modificerer det ribosomale mål, hydrolyse af makrolider via esteraser og kromosommutationer, som ændrer et ribosomalt 50S-protein. Der kan derfor forekomme krydsresistens mellem clarithromycin og andre makrolider samt clindamycin og lincomycin. Methicillinresistente og oxacillinresistente stafylokokker (MRSA) og penicillinresistent S*treptococcus pneumoniae* er resistente over for alle aktuelt tilgængelige beta-laktam-antibiotika og makrolider såsom clarithromycin.

Grænseværdier ved følsomhedstestning

MIC (mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterierne for følsomhedstestning er fastlagt af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for clarithromycin og er anført her: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

*Modtagelighed*

Prævalensen af erhvervet resistens kan svinge fra geografisk område til geografisk område og over tid for de valgte arter, og lokale data om resistens er ønskelige, især ved behandling af svære infektioner. Der bør søges ekspertrådgivning, når den lokale prævalens af resistens er således, at et lægemiddels virkning, i hvert fald for nogle typer infektioner, er tvivlsom. Clarithromycin har en udtalt virkning på en bred vifte af aerobe, anaerobe, grampositive, gramnegative og syreresistente bakterier.

14(R)-hydroxyclarithromycins aktivitet er større end clarithromycins mod *Haemophilus influenzae*. In vitro-studier tyder på, at 14(R)-hydroxyclarithromycin og dets modermolekyle har en additiv virkning mod *H. influenzae*.

|  |
| --- |
| **Almindeligvis modtagelige arter** |
| **Aerobe, grampositive mikroorganismer** |
| *Streptococcus agalactiae*  |
| *Streptococcus pyogenes* (beta-hæmolytiske streptokokker gruppe A)  |
| *Streptococcus viridans* |
| *Streptococcus pneumoniae* |
| *Staphylococcus aureus* (modtagelig over for methicillin) |
| *Listeria monocytogenes* |
| **Aerobe, gramnegative mikroorganismer** |
| *Bordetella pertusis* |
| *Haemophilus influenzae* |
| *Haemophilus parainfluenzae* |
| *Helicobacter pylori* |
| *Campylobacter jejuni* |
| *Moraxella catarrhalis* |
| *Neisseria gonorrhoeae* |
| *Legionella* spp.  |
| **Anaerobe mikroorganismer** |
| *Clostridium perfrigens*  |
| *Bacterioides fragilis* |
| *Peptococcus/Peptostreptococcus* spp.  |
| *Propionibacterium acnes* |
| **Andre mikroorganismer** |
| *Mycoplasma pneumoniae* |
| *Chlamydia trachomatis* |
| *Chlamydia pneumoniae* |
| *Ureaplasma urealyticum* |
| *Mycobacterium* spp.  |

Andre oplysninger

Modtagelighed og resistens for *Streptococcus pneumoniae* og *Streptococcus* spp. overfor clarithromycin kan forudsiges ved at teste erythromycin.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Efter intravenøs administration er den opnåede mængde clarithromycin i blodet et godt stykke over MIC 90s for de almindelige patogener, og mængden af 14-hydroxyclarithromycin overstiger de nødvendige koncentrationer for vigtige patogener, f.eks. *H. influenzae.* Den mikrobiologisk aktive metabolit 14-hydroxyclarithromycin dannes via førstepassage-metabolisme som angivet af metabolittens lavere biotilgængelighed efter intravenøs administration.

Clarithromycin giver god penetration i forskellige compartments. Clarithromycin giver vævskoncentrationer, som er mange gange højere end mængden af cirkulerende aktivt stof. Der er fundet øgede mængder i både tonsil- og lungevæv. Clarithromycin penetrerer endvidere den gastriske mucosa.

Clarithromycin bindes 80 % til plasmaproteiner ved behandlingsmængde.

Halveringstid i serum

Halveringstiden i serum for den aktive metabolit 14-(R)-hydroxy svinger mellem 5 og 6 timer.

Biotransformation og elimination

Clarithromycin metaboliseres hurtigt og i omfattende grad i leveren. Metabolismen omfatter primært N-dealkylering, oxidering og stereospecifik hydroxylering ved position C-14.

Linearitet

Farmakokinetikken for clarithromycin og 14-hydroxy-metabolitten er ikke-lineær, og steady state opnås på dag 3 ved intravenøs dosering. Efter en enkelt intravenøs dosis på 500 mg over 60 minutter udskilles ca. 33 % clarithromycin og 11 % 14-hydroxyclarithromycin i urinen efter 24 timer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I 4-ugers-undersøgelser af dyr blev det konstateret, at toksiciteten af clarithromycin var relateret til dosis og behandlingens varighed. Hos alle arter sås de første tegn på toksicitet i leveren, hvor der blev set læsioner inden for 14 dage hos hunde og aber. De systemiske eksponeringsniveauer, som er relateret til denne toksicitet, er ikke kendt i detaljer, men de toksiske doser (300 mg/kg/dag) var klart højere end de terapeutiske doser, der anbefales til mennesker. Andre berørte væv omfattede mave, thymus og andet lymfoidt væv samt nyrerne. Ved næsten terapeutiske doser forekom konjunktival injektion og tåreflod kun hos hunde. I en dosis på 400 mg/kg/dag udviklede nogle hunde og aber cornea-uklarhed og/eller ødem.

In vitro- og in vivo-undersøgelser viste, at clarithromycin ikke havde genotoksisk potentiale.

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

Undersøgelser af reproduktionstoksicitet viste, at administration af clarithromycin i doser 2x den kliniske dosis hos kaniner (i.v.) og 10x den kliniske dosis hos aber (p.o.) resulterede i en øget incidens af spontane aborter. Disse doser var relateret til maternel toksicitet. Der blev generelt ikke konstateret embryotoksicitet eller teratogenicitet i rottestudier. Der blev imidlertid observeret kardiovaskulære misdannelser i to studier med rotter, som blev behandlet med doser på 150 mg/kg/dag.

Hos mus ved doser 70x den kliniske dosis, forekom ganespalte i varierende incidens (3-30 %).

Clarithromycin er fundet i mælken fra diegivende dyr.

HO 3 dage gamle mus og rotter var LD50-værdierne omtrent halvdelen af værdierne hos voksne dyr. Unge dyr præsenterede lignende toksicitetsprofiler som for voksne dyr, selv om der i nogle undersøgelser er indberettet øget nefrotoksicitet hos neonatale rotter. Mindre reduktioner i erytrocytter, blodplader og leukocytter er også blevet fundet i ungdyr.

Clarithromycin er ikke blevet testet for carcinogenicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumhydroxid (regulerer pH)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke kendt.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet:

4 år.

Efter rekonstitution:

Kemisk og fysisk stabilitet i brug er påvist for 24 timer ved 25 °C/48 timer ved 2-8 °C for den rekonstituerede opløsning.

Efter fortynding:

Kemisk og fysisk stabilitet i brug er påvist for 6 timer ved 25 °C/48 timer ved 2-8 °C for den endelige infusionsopløsning.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks efter åbning. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiden og -betingelserne inden anvendelse brugerens ansvar og bør normalt ikke være over 24 timer ved 2-8 °C, medmindre rekonstitution/fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ikke særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution/fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ufarvet hætteglas af glastype I (15 ml), forseglet med en brombutylgummiprop og aluminiumshætte med en flip-off-plastforsegling.

Clarithromycin ”Hameln” er tilgængelig i følgende pakningsstørrelser:

1, 5 og 10 hætteglas à 500 mg clarithromycin.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Clarithromycin "Hameln" bør administreres i en af de større proksimale vener som en intravenøs infusion over 60 minutter i en opløsningskoncentration på ca. 2 mg/ml. Clarithromycin bør ikke administreres som en bolus eller intramuskulær injektion.

*Klargøring*

Anvend aseptisk teknik til fremstilling af alle opløsninger.

Rekonstitution (1. trin)

Clarithromycin "Hameln" rekonstitueres med 10 ml steriliseret vand til injektionsvæsker, hvorefter der opnås en opløsning på 50 mg/ml. Ryst, indtil indholdet er fuldstændigt opløst. Rekonstitutionstiden er ikke mere end 7 minutter, og opløsningen er klar til lettere opaliserende, farveløs til let gul. Brug kun sterilt vand til injektion, da andre opløsningsvæsker kan forårsage bundfældning af opløsningen. Brug ikke opløsningsvæsker som indeholder konserveringsmidler eller uorganiske salte.

Opbevaringsbetingelser efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Fortynding (2. trin)

Den rekonstituerede opløsning tilsættes til 250 ml af et egnet intravenøst fortyndingsmiddel inden infusion: 0,9 % natriumchlorid, 5 % glucose, 5 % glucose i 0,3 % natriumchlorid, 5 % glucose i 0,45 % natriumchlorid, 5 % glucose i opløsning med ringer-laktat eller opløsning med ringer-laktat. Efter fortynding er opløsningen klar til lettere opaliserende, farveløs til let gul.

Koncentrationen af clarithromycin i den endelige opløsning til infusion er 2 mg/ml.

Opbevaringsbetingelser efter og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

VIGTIGT: Begge fortyndingstrin (1 og 2) skal være gennemført før brug

Kun til engangsbrug.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

hameln pharma gmbh

Inselstraße 1

31787 Hameln

Tyskland

**Repræsentant**

hameln pharma ApS

Naverland 22

2600 Glostrup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

58987

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. maj 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

10. januar 2025