

 10. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Clarithromycin ”Paranova”, filmovertrukne tabletter (Paranova)**

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

30134

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clarithromycin ”Paranova”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

500 mg: Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg clarithromycin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (Paranova)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Clarithromycin ”Paranova” er indiceret til behandling af følgende bakterielle infektioner, til voksne og børn 12 år og derover, forårsaget af clarithromycinfølsomme organismer (se pkt. 4.4 og 5.1).

- Bakteriel pharyngitis

- Mild til moderat samfundserhvervet pneumoni

- Akut bakteriel sinuitis (tilstrækkelig diagnosticeret)

- Akut forværring af kronisk bronkitis

- Milde til moderate hud- og bløddelsinfektioner

- I passende kombination med antibakterielle terapeutiske regimer og et velegnet mavesårshelende præparat ved eradikationsbehandling af *Helicobacter pylori* hos patienter med associeret *Helicobacter pylori* ulcus (se pkt. 4.2).

Officielle vejledninger bør tages i betragtning ved passende valg af antibakterielle stoffer.

**4.2 Dosering og administration**

Styrelsen gør opmærksom på, at ikke alle godkendte doseringsmuligheder/ anvendelsesmuligheder kan følges med dette præparat, hvorfor indlægssedlen bør informere brugeren om dette.

**Dosering**

Doseringen af Clarithromycin ”Paranova” afhænger af typen samt sværhedsgraden af infektionen og skal vurderes af lægen i hvert enkelt tilfælde.

Patienter med infektioner i de nedre luftveje/hud- og bløddelsinfektioner

*Voksne og unge (12 år og derover)*

Den anbefalede dosis af clarithromycin til voksne er 250 mg 2 gange daglig. Ved alvorlige infektioner kan dosis øges til 500 mg 2 gange daglig. Den sædvanlige behandlingsvarighed er 6 til 14 dage.

*Børn under 12 år*

Brug af clarithromycin-tabletter er ikke undersøgt til børn under 12 år. Der er udført kliniske studier med clarithromycin pædiatrisk suspension til børn i alderen 6 måneder til 12 år. Derfor skal børn under 12 år bruge clarithromycin i pædiatrisk suspension (granulat til oral suspension).

Eradikation af *H. pylori* hos patienter med ulcus duodeni (voksne)

Den sædvanlige behandlingsvarighed er 6 til 14 dage.

*Tredobbelt terapi*

500 mg clarithromycin 2 gange daglig og 30 mg lansoprazol 2 gange daglig gives i kombination med 1000 mg amoxicillin 2 gange daglig.

*Tredobbelt terapi*

500 mg clarithromycin 2 gange daglig og 30 mg lansoprazol 2 gange daglig gives i kombination med 400 mg metronidazol 2 gange daglig.

*Tredobbelt terapi*

500 mg clarithromycin 2 gange daglig og 40 mg omeprazol daglig gives i kombination med 1000 mg amoxicillin 2 gange daglig eller 400 mg metronidazol 2 gange daglig.

*Tredobbelt terapi*

500 mg clarithromycin 2 gange daglig gives i kombination med 1000 mg amoxicillin 2 gange daglig og 20 mg omeprazol daglig.

*Dobbelt terapi*

Den sædvanlige dosis for clarithromycin er 500 mg 3 gange daglig. Clarithromycin bør administreres i kombination med oralt omeprazol 40 mg daglig. Det pivotale studie blev udført med omeprazol 40 mg daglig i 28 dage. Understøttende studier er udført med omeprazol 40 mg daglig i 14 dage.

Ældre

Som for voksne.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion og kreatininclearance under 30 ml/min. skal dosis af clarithromycin reduceres til det halve, dvs. 250 mg én gang daglig eller 250 mg to gange daglig ved mere alvorlige infektioner. Behandlingen må ikke fortsættes i mere end 14 dage hos disse patienter.

**Administration**

Tabletten skal synkes med rigelig mængde væske (f.eks. et helt glas vand). Clarithromycin ”Paranova” kan gives uafhængigt af fødeindtagelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Clarithromycin er kontraindiceret til patienter med kendt overfølsomhed over for det aktive stof, andre makrolider eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1

Samtidig administration af clarithromycin og ergotamin eller dihydroergotamin er kontraindiceret, da det kan resultere i ergotamintoksicitet (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med clarithromycin og oral midazolam er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af clarithromycin og et eller flere af følgende lægemidler er kontraindiceret: Astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid og terfenadin, da det kan resultere i QT-forlængelse og hjertearytmier, herunder ventrikulær takykardi, ventrikelflimren og torsades de pointes (se pkt. 4.4. og 4.5).

Clarithromycin bør ikke anvendes til patienter med QT-forlængelse i anamnesen (medfødt eller dokumenteret erhvervet QT-forlængelse) eller ventrikulære arytmier, herunder torsades de pointes (se pkt. 4.4 og 4.5).

Clarithromycin må ikke administreres til patienter med elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi på grund af risiko for forlængelse af QT-intervallet).

Samtidig administration af ticagrelor, ivabradin eller ranolazin er kontraindiceret.

Samtidig behandling med clarithromycin og lomitapid er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

Clarithromycin må ikke anvendes samtidig med HMG-CoA-reduktasehæmmere (statiner), der i høj udstrækning metaboliseres via CYP3A4 (lovastatin eller simvastatin), da det medfører en øget risiko for myopati, inklusive rhabdomyolyse (se pkt. 4.5).

Ligesom andre stærke CYP3A4-hæmmere må clarithromycin ikke anvendes hos patienter, der tager colchicin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Clarithromycin bør ikke anvendes til patienter som lider af alvorlig leversvigt i kombination med nedsat nyrefunktion.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Brug af enhver antimikrobiel behandling, såsom clarithromycin, til behandling af *H. pylori* infektion kan føre til udvikling af lægemiddelresistente organismer.

Lægen bør ikke ordinere clarithromycin til gravide kvinder uden nøje afvejning af gavnlige effekter i forhold til risici, særligt i de første tre måneder af graviditeten (se pkt. 4.6).

Der tilrådes forsigtighed hos patienter med svær nyreinsufficiens (se pkt. 4.2).

Clarithromycin metaboliseres hovedsageligt af leveren. Der skal derfor udvises forsigtighed ved administration af antibiotikummet til patienter med nedsat leverfunktion. Der bør også udvises forsigtighed, når clarithromycin administreres til patienter med moderat til svær nyreinsufficiens (se pkt 4.2).

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 rapporteret om tilfælde af fatalt leversvigt (se pkt. 4.8). Nogle patienter kan have haft allerede eksisterende leversygdom eller have taget andre hepatotoksiske lægemidler. Patienterne bør instrueres i at stoppe behandlingen og kontakte lægen, hvis de får tegn og symptomer på udvikling af leversygdom, såsom manglende appetit, gulsot, mørk urin, kløe eller ømhed i maven.

Der er rapporteret om pseudomembranøs colitis med næsten alle antibakterielle midler, herunder makrolider. Sværhedsgraden kan variere fra mild til livstruende. Der er rapporteret om *Clostridium difficile*-associeret diarré (CDAD) med næsten alle antibakterielle midler, herunder clarithromycin. Diarréen kan variere i sværhedsgrad fra mild diarré til fatal colitis. Behandling med antibakterielle midler ændrer den normale flora i tyktarmen, hvilket kan føre til overvækst af *C. difficile.* CDAD skal overvejes hos alle patienter, der får diarré efter brug af antibiotika. Der skal optages en præcis anamnese, da der er rapporteret om tilfælde af CDAD over to måneder efter administration af antimikrobielle midler. Det bør derfor overvejes at seponere behandlingen med clarithromycin uanset indikationen. Der skal udføres mikrobiel test og iværksættes passende behandling. Peristaltikhæmmende lægemidler bør undgås.

Efter markedsføringen er der rapporteret om colchicintoksicitet ved samtidig brug af clarithromycin og colchicin, særligt hos ældre. Nogle af tilfældene opstod hos patienter med nyreinsufficiens. Der er rapporteret om dødsfald hos nogle patienter (se pkt. 4.5). Samtidig administration af clarithromycin og colchicin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af clarithromycin og triazolbenzodiazepiner, så som triazolam og midazolam (se pkt. 4.5).

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af clarithromycin og andre ototoksiske lægemidler, særligt aminoglykosider. Vestibulær- og auditiv funktion bør monitoreres før og efter behandlingen.

Kardiovaskulære hændelser

Forlænget QT-interval, som afspejler effekter på kardiel repolarisering, indebærer en risiko for at udvikle hjerte arytmi og torsade de pointes, er set hos patienter, som blev behandlet med makrolider inklusive clarithromycin (se pkt. 4.8). På grund af forøget risiko for QT-forlængelse og ventrikulære arytmier (inklusive torsade de pointes), er brugen af clarithromycin kontraindiceret hos patienter, som tager astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid og terfenadin, hos patienter med hypokalæmi 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 eller klinisk relevant bradykardi.
* Patienter, der samtidig tager andre lægemidler, der kan give QT-forlængelse andre end dem, der er kontraindiceret.

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

Pneumoni

Set i lyset af udviklingen af resistens af *Streptococcus pneumoniae* overfor makrolider, er det vigtigt at udføre følsomhedstest ved ordination af clarithromycin mod samfundserhvervet pneumoni. Ved hospitalserhvervet pneumoni bør clarithromycin anvendes i kombination med anden hensigtsmæssige antibiotika.

Hud- og bløddelsinfektioner af mild til moderat sværhedsgrad

Disse infektioner er oftest forårsaget af *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus pyogenes*, der begge kan være resistente over for makrolider. Det er derfor vigtigt at udføre følsomhedstest. I tilfælde, hvor der ikke kan anvendes beta-laktamantiobiotika (f.eks. allergi), kan andre antibiotika, så som clindamycin, være førstevalgspræparatet. For nuværende overvejes makrolider kun ved visse hud- og bløddelsinfektioner, så som infektioner forårsaget af *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris og erysipelas og i situationer, hvor der ikke kan anvendes penicillinbehandling.

I tilfælde af svære akutte overfølsomhedsreaktioner, som f.eks. anafylakse, Schönlein-Henoch purpura, svære kutane bivirkninger (SCAR) (f.eks. akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)) bør clarithromycin-behandling seponeres øjeblikkeligt og passende behandling påbegyndes med det samme.

Clarithromycin bør anvendes med forsigtighed ved samtidig administration af lægemidler, der inducerer cytochrom 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 forsigtighed ved ordination af clarithromycin sammen med andre statiner. Der er rapporteret om rhabdomyolyse hos patienter i behandling med clarithromycin og statiner. Patienterne bør monitoreres for tegn og symptomer på myopati. I situationer, hvor samtidig brug af clarithromycin og statiner ikke kan undgås, anbefales det at ordinere den laveste godkendte dosis af statinet. Brug af et statin, der ikke er afhængigt af CYP3A-metabolisme (f.eks. fluvastatin) kan overvejes (se pkt. 4.5).

Orale hypoglykæmika/insulin

Samtidig brug af clarithromycin og orale hypoglykæmika (såsom sulfonylurinstoffer) og/eller insulin kan resultere i signifikant hypoglykæmi. Nøje glucosemonitorering anbefales (se pkt. 4.5).

Orale antikoagulantia

Der er en risiko for alvorlig blødning og signifikante stigninger i International Normaliseret Ratio (INR) og i protrombintiden, når clarithromycin administreres sammen med warfarin (se pkt. 4.5). INR og protrombintiden bør kontrolleres hyppigt hos patienter, der får clarithromycin og orale antikoagulantia samtidigt (se pkt. 4.5).

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).

Langvarig brug kan, som det er tilfældet med andre antibiotika, resultere i kolonisering med et øget antal ikke-følsomme bakterier og svampe. Hvis der opstår superinfektioner, skal der iværksættes passende behandling.

Der bør også tages højde for muligheden for krydsresistens mellem clarithromycin og andre makrolider samt lincomycin og clindamycin.

Natrium:

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

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

**Brug af følgende lægemidler er strengt kontraindiceret på grund af muligheden for alvorlige interaktioner**

Astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid og terfenadin

Der er rapporteret om øgede cisapridniveauer hos patienter, der samtidig fik behandling med clarithromycin og cisaprid. Dette kan resultere i QT-forlængelse og hjertearytmier, herunder ventrikulær takykardi, ventrikelflimren og torsades de pointes. Der er set lignende virkninger hos patienter, der tog clarithromycin og pimozid samtidigt (se pkt. 4.3).

Det er indberettet, at makrolider ændrer metabolismen af terfenadin, hvilket medfører øgede niveauer af terfenadin. Dette har undertiden været forbundet med hjertearytmier, såsom QT-forlængelse, ventrikulær takykardi, ventrikelflimren og torsades de pointes (se pkt. 4.3). I et studie med 14 raske frivillige resulterede samtidig administration af clarithromycin og terfenadin i en to- til trefolds stigning i serumniveauet af terfenadins syremetabolit og i forlænget QT-interval, der ikke medførte klinisk målbare virkninger. Der er set lignende virkninger ved samtidig administration af astemizol og andre makrolider.

Ergotamin/dihydroergotamin

Rapporter efter markedsføring viser, at samtidig administration af clarithromycin og ergotamin eller dihydroergotamin har været forbundet med akut ergottoksicitet, der er kendetegnet ved vasospasmer, og iskæmi i ekstremiteterne og andre væv, herunder centralnervesystemet. Samtidig administration af clarithromycin og disse lægemidler er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Oral midazolam

Ved samtidig indtagelse af midazolam og clarithromycin tabletter (500 mg 2 gange dagligt), øgedes midazolam AUC 7 gange efter oral administration. Samtidig indtagelse af oral midazolam og clarithromycin er derfor 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 høj grad metaboliseres af CYP3A4, og samtidig behandling med clarithromycin øger plasmakoncentrationen af disse statiner, hvilket øger risikoen for myopati, herunder rabdomyolyse. Der er rapporteret om rabdomyolyse hos patienter, der tog clarithromycin sammen med disse statiner. Hvis behandling med clarithromycin ikke kan undgås, skal behandling med lovastatin eller simvastatin afbrydes under behandlingsforløbet.

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af clarithromycin sammen med statiner. I situationer, hvor samtidig brug af clarithromycin og statiner ikke kan undgås, anbefales det at ordinere den laveste godkendte dosis af statinet. Brug af et statin, som ikke er afhængigt af CYP3A-metabolisme (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).

**Andre lægemidlers virkning på clarithromycin**

Lægemidler, der inducerer CYP3A (f.eks. rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital og perikon) kan inducere metabolismen af clarithromycin. Dette kan give subterapeutiske niveauer af clarithromycin, hvilket medfører nedsat effekt. Det kan desuden være nødvendigt at monitorere plasmaniveauerne af CYP3A-induktoren, da niveauerne deraf kan være forøgede som følge af clarithromycins hæmning af CYP3A (se også den relevante produktinformation for den administrerede CYP3A4-induktor). Samtidig administration af rifabutin og clarithromycin medførte en stigning i rifabutin- og et fald i clarithromycin niveauerne i serum samt en øget risiko for uveitis.

Følgende lægemidler er kendt eller mistænkes for at påvirke de cirkulerende niveauer af clarithromycin. Det kan være nødvendigt at justere dosis af clarithromycin eller at overveje andre behandlingsmuligheder.

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin og rifapentin

Stærke inducere af cytochrom P450-metabolismesystemet, så som efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin og rifapentin, kan øge clarithromycins metabolisme og dermed reducere plasmaniveauerne af clarithromycin og samtidig øge plasmaniveauerne af 14-OH-clarithromycin, en metabolit, som også er mikrobiologisk aktiv. Da clarithromycin og 14-OH-clarithromycin har forskellige mikrobiologiske virkninger overfor forskellige bakterier, kan den ønskede terapeutiske virkning være nedsat ved samtidig administration af clarithromycin og enzyminducere.

Etravirin

Etravirin reducerede eksponeringen af clarithromycin, hvorimod koncentrationerne af den aktive metabolit, 14-OH-clarithromycin, steg. Fordi 14-OH-clarithromycin er mindre aktiv overfor Mycobacterium avium complex (MAC), kan den overordnede virkning på dette patogen være forandret. Det bør derfor overvejes at anvende andre lægemidler end clarithromycin til behandling af MAC.

Fluconazol

Samtidig administration af fluconazol 200 mg daglig og clarithromycin 500 mg to gange daglig til 21 raske frivillige medførte stigninger i clarithromycins gennemsnitlige minimale steady state-koncentration (Cmin) og areal under kurven (AUC) på henholdsvis 33 % og 18 %. Samtidig administration af fluconazol påvirkede ikke i signifikant grad steady state-koncentrationerne af den aktive metabolit, 14-OH-clarithromycin. Det er ikke nødvendigt at justere clarithromycindosis.

Ritonavir

I et farmakokinetisk studie resulterede samtidig administration af ritonavir 200 mg hver 8. time og clarithromycin 500 mg hver 12. time i udtalt hæmning af metabolismen af clarithromycin. Clarithromycins Cmax steg med 31 %, Cmin steg med 182 %, og AUC steg med 77 % ved samtidig administration af ritonavir. Der blev set en næsten fuldstændig hæmning af dannelsen af 14-OH-clarithromycin. Da clarithromycin har et bredt terapeutisk vindue, bør det ikke være nødvendigt at justere dosis hos patienter med normal nyrefunktion. Hos patienter med nedsat nyrefunktion bør følgende dosisjusteringer dog overvejes: Hos patienter med CLCR 30-60 ml/min bør clarithromycindosis reduceres med 50 %. Hos patienter med CLCR <30 ml/min bør clarithromycindosis reduceres med 75 %.

Der bør ikke administreres clarithromycindoser over 1 g/dag samtidig med ritonavir.

Lignende dosisjusteringer bør overvejes hos patienter med nedsat nyrefunktion, der får ritonavir som en farmakokinetisk forstærker sammen med andre hiv-proteasehæmmere, inklusive atazanavir og saquinavir (se afsnittet ”Tovejsinteraktioner” nedenfor).

**Clarithromycins effekt på andre lægemidler**

CYP3A-baserede interaktioner

Samtidig administration af clarithromycin, der vides at hæmme CYP3A4, og et lægemiddel, der primært metaboliseres via CYP3A, kan være forbundet med øgede lægemiddelkoncentrationer, hvilket kan medføre flere eller længerevarende terapeutiske virkninger og bivirkninger af det samtidige lægemiddel.

Brug 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 kendte CYP3A-enzymsubstrater, især hvis CYP3A-substratet har en snæver sikkerhedsmargin (f.eks. carbamazepin), og/eller substratet metaboliseres ekstensivt af dette enzym. Dosisjustering kan overvejes, og når det er muligt, bør serum koncentrationen af lægemidler, der primært metaboliseres af CYP3A, overvåges tæt hos patienter, som samtidig får clarithromycin. Følgende lægemidler eller lægemiddelklasser er kendt eller mistænkt for at blive metaboliseret af det samme CYP3A-isozym (men denne liste er ikke udtømmende): alprazolam, carbamazepin, cilostazol, ciclosporin, disopyramid, ibrutinib, methyl prednisolon, midazolam (iv), omeprazol, orale antikoagulantia (f.eks. warfarin, rivaroxaban, apixaban), atypiske antipsykotika (f.eks. quetiapin), quinidin, rifabutin, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam og vinblastin.

Lægemidler, der interagerer via lignende mekanismer gennem andre isoenzymer i cytochrom P450-systemet, omfatter phenytoin, theophyllin og valproat.

Direkte orale antikoagulantia (DOAK)

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).

Antiarytmika

Efter markedsføringen er der rapporteret om torsades de pointes i forbindelse med samtidig brug af clarithromycin og kinidin eller disopyramid. Elektrokardiogrammer bør monitoreres for QT-forlængelse under samtidig administration af clarithromycin og disse lægemidler. Serumniveauerne af kinidin og disopyramid bør monitoreres under behandling med clarithromycin.

Efter markedsføringen er der rapporteret om hypoglykæmi ved samtidig administration af clarithromycin og disopyramid. Blodglucoseniveauerne bør derfor overvåges under samtidig brug af clarithromycin og disopyramid.

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.

Orale hypoglykæmika/insulin

Ved samtidig brug af visse hypoglykæmiske lægemidler, såsom nateglinid og repaglinid, kan clarithromycin hæmme CYP3A-enzymet og forårsage hypoglykæmi. Nøje glucosemonitorering anbefales.

Omeprazol

Der blev administreret clarithromycin (500 mg hver 8. time) i kombination med omeprazol (40 mg daglig) til raske voksne forsøgsdeltagere. Steady state-plasmakoncentrationerne af omeprazol steg (Cmax, AUC0-24 og t½ steg med henholdsvis 30 %, 89 % og 34 %) ved samtidig administration af clarithromycin. Den gennemsnitlig gastriske pH-værdi 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 phosphodiesterasehæmmere metaboliseres, i det mindste delvist, af CYP3A, og CYP3A kan være hæmmet af samtidig administration af clarithromycin. Samtidig administration af clarithromycin og sildenafil, tadalafil eller vardenafil vil sandsynligvis resultere i øget eksponering for phosphodiesterasehæmmer. Det bør overvejes at reducere doseringen af sildenafil, tadalafil og vardenafil, når disse lægemidler administreres samtidig med clarithromycin.

Theophyllin, carbamazepin

Resultater fra kliniske studier viser, at der var en moderat men statistisk signifikant (p ≤ 0,05) stigning i de cirkulerende theophyllin- eller carbamazepinniveauer, når et af disse lægemidler blev administreret samtidig med clarithromycin. Det kan være nødvendigt at overveje en dosisreduktion.

Tolterodin

Tolterodin metaboliseres primært via 2D6-isoformen af cytochrom P450 (CYP2D6). I en undergruppe af populationen med mangel på CYP2D6, foregår metabolismen dog via CYP3A. I denne populationsundergruppe resulterede CYP3A-hæmning i signifikant højere serumkoncentrationer af tolterodin. Det kan være nødvendigt at reducere tolterodindosen, hvis der anvendes CYP3A-hæmmere, så som clarithromycin, hos patienter med ringe CYP2D6-metabolisme.

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

Når midazolam blev administreret samtidig med clarithromycin-tabletter (500 mg 2 gange daglig), blev AUC af midazolam øget 2,7 gange efter intravenøs administration af midazolam. Ved samtidig administration af intravenøs midazolam og clarithromycin skal patienten monitoreres nøje med henblik på dosisjustering. Ved administration af midazolam i mundhulen, hvor stoffet undgår firstpass eliminationen og går direkte i det systemiske kredsløb, vil nærmere resultere i en interaktion svarende til den der ses for intravenøs administration end for oral administration. De samme forholdsregler gør sig også gældende for andre benzodiazepiner, der metaboliseres af CYP3A, inklusive triazolam og alprazolam.

Benzodiazepiner, hvis elimination ikke afhænger af CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), vil sandsynligvis ikke medføre nogen klinisk signifikant interaktion med clarithromycin. Efter markedsføring er der rapporteret om lægemiddelinteraktioner og virkninger på centralnervesystemet (CNS) (f.eks. døsighed og forvirring) ved samtidig brug af clarithromycin og triazolam. Det anbefales at overvåge patienten for øget farmakologiske virkninger på CNS.

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.

**Andre lægemiddelinteraktioner**

Colchicin

Colchicin er et substrat for både CYP3A og efflukspumpen, P-glykoprotein (Pgp). Clarithromycin og andre makrolider vides at hæmme CYP3A og Pgp. Når clarithromycin og colchicin administreres samtidig, hæmmer clarithromycin Pgp og/eller CYP3A, hvilket kan medføre øget eksponering for colchicin (se pkt. 4.3 og 4.4).

Aminoglykosider

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af clarithromycin og andre ototoksiske lægemidler, særligt aminoglykosider (se pkt. 4.4)

Digoxin

Digoxin formodes at være et substrat for efflukspumpen, P-glykoprotein (Pgp). Clarithromycin vides at hæmme Pgp. Når clarithromycin og digoxin administreres samtidig, hæmmer clarithromycin Pgp, hvilket kan medføre øget eksponering for digoxin. Efter markedsføringen er der også rapporteret om øgede serumdigoxinkoncentrationer hos patienter, der fik clarithromycin og digoxin samtidig. Nogle patienter har vist kliniske tegn i overensstemmelse med digoxintoksicitet, herunder potentielt fatale arytmier. Serumdigoxinkoncentrationerne bør overvåges nøje hos patienter, der får samtidig behandling med digoxin og clarithromycin.

Zidovudin

Samtidig oral administration af clarithromycin-tabletter og zidovudin hos voksne hiv-patienter kan medføre lavere steady-state koncentrationer af zidovudin. Da clarithromycin tilsyneladende påvirker absorptionen af samtidigt administreret oral zidovudin, kan denne interaktion stort set undgås ved at forskyde administrationen af clarithromycin og zidovudin, så de administreres med 4 timers mellemrum. Denne interaktion forekommer tilsyneladende ikke hos børn med hiv, der får clarithromycin i form af suspension sammen med zidovudin eller dideoxyinosin. Denne interaktion er usandsynlig, når clarithromycin administreres via intravenøs infusion.

Phenytoin og valproat

Der har været spontane indberetninger og publicerede rapporter om interaktioner mellem CYP3A-hæmmere, inklusive clarithromycin, og lægemidler, der ikke menes at metaboliseres via CYP3A (f.eks. phenytoin og valproat). Det anbefales at kontrollere serumniveauerne af disse lægemidler, når de administreres samtidig med clarithromycin. Der er rapporteret om øgede serumniveauer.

**Tovejsinteraktioner**

Atazanavir

Både clarithromycin og atazanavir er substrater og hæmmere af CYP3A, og der er evidens for en tovejsinteraktion. Samtidig administration af clarithromycin (500 mg to gange daglig) og atazanavir (400 mg én gang daglig) medførte en dobbelt stigning i eksponeringen for clarithromycin og i et fald på 70 % i eksponeringen for 14-OH-clarithromycin, samtidig med en stigning på 28 % i AUC af atazanavir. Da clarithromycin har et bredt terapeutisk vindue, bør det ikke være nødvendigt at justere dosis hos patienter med normal nyrefunktion. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min) bør clarithromycindosis reduceres med 50 %. Hos patienter med kreatininclearance <30 ml/min bør clarithromycindosis reduceres med 75 % ved brug af clarithromycin i en passende lægemiddelformulering.

Clarithromycindoser over 1000 mg pr. dag bør ikke administreres sammen med proteasehæmmere.

Calciumblokkere

Det tilrådes at udvise forsigtighed ved samtidig administration af clarithromycin og calciumblokkere, der metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. verapamil, amlodipin, diltiazem) på grund af risikoen for hypotension. Plasmakoncentrationerne af både clarithromycin og calciumblokkerne kan stige på grund af denne interaktion. Der er set hypotension, bradyarytmi og laktacidose hos patienter, der tog clarithromycin og verapamil samtidig.

Itraconazol

Både clarithromycin og itraconazol er substrater og hæmmere af CYP3A, hvilket medfører en tovejsinteraktion. Clarithromycin kan øge plasmaniveauerne af itraconazol, alt imens itraconazol kan øge plasmaniveauerne af clarithromycin. Patienter, der får samtidig behandling med itraconazol og clarithromycin, bør overvåges nøje for tegn og symptomer på øgede eller længerevarende farmakologiske virkninger.

Saquinavir

Både clarithromycin og saquinavir er substrater og hæmmere af CYP3A, og der er evidens for en tovejsinteraktion. Samtidig administration af clarithromycin (500 mg to gange daglig) og saquinavir (bløde gelatinekapsler, 1200 mg tre gange daglig) til 12 raske frivillige resulterede i AUC- og Cmax-værdier af saquinavir ved steady-state, der var 177 % og 187 % højere end de værdier, der ses, når saquinavir administreres alene. AUC- og Cmax-værdierne af clarithromycin var ca. 40 % højere end de værdier, der ses, når clarithromycin administreres alene. Det er ikke nødvendigt at justere dosis, når de to lægemidler administreres sammen i en begrænset tidsperiode i doser/formuleringer, der er blevet undersøgt i studier. Observationer fra interaktionsstudier, hvor der blev anvendt bløde gelatinekapsler, afspejler ikke nødvendigvis de virkninger, der ses, når saquinavir administreres i form af hårde gelatinekapsler. Observationer fra interaktionsstudier udført med saquinavir alene afspejler ikke nødvendigvis de virkninger, der ses ved behandling med saquinavir/ritonavir. Når saquinavir administreres sammen med ritonavir, bør der tages højde for ritonavirs potentielle virkninger på clarithromycin (se pkt. 4.5: Ritonavir).

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

På baggrund af forskellige resultater fra dyrestudier, og erfaringer hos mennesker, kan det ikke udelukkes, at der er en mulighed for skadelige virkninger på den embryoføtale udvikling. 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.Det frarådes derfor at bruge lægemidlet under graviditet uden nøje afvejning af gavnlige virkninger og risici.

Amning

Sikkerheden af clarithromycin under amning af spædbørn er ikke blevet fastlagt. Clarithromycin udskilles i modermælken i små mængder. Det estimeres, at et barn, der fuldammes, indtager omkring 1,7 % af morens vægtjusterede dosis af clarithromycin.

Fertilitet

Fertilitetsstudier hos rotter har ikke vist tegn på skadelige virkninger (se pkt 5.3).

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

Ikke mærkning.

Der er ingen data om clarithromycins indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der skal tages højde for, at lægemidlet potentielt kan medføre svimmelhed, vertigo, konfusion og desorientering, inden patienten fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

**a. Sammendrag af sikkerhedsprofilen**

De hyppigste og mest almindelige bivirkninger i forbindelse med clarithromycinbehandling i både den voksne og pædiatriske population er mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning og smagsforstyrrelser. Disse bivirkninger er som regel af mild sværhedsgrad og i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for makrolid-antibiotika (se pkt. b i pkt. 4.8).

I kliniske studier var der ingen signifikante forskelle i forekomsten af disse gastrointestinale bivirkninger mellem patientpopulationen med og uden allerede eksisterende mykobakterielle infektioner.

**b. Sammendrag af bivirkninger i tabelform**

Nedenstående tabel viser de bivirkninger, der er indberettet i kliniske studier og efter markedsføringen af clarithromycin tabletter med øjeblikkelig udløsning, granulat til oral suspension, pulver til injektionsvæske, depottabletter og tabletter med modificeret udløsning.

De reaktioner, der vurderes i det mindste at have en mulig sammenhæng med clarithromycin, er angivet efter systemorganklasse og hyppighed ved brug af følgende konvention:

- Meget almindelig (≥1/10)

- Almindelig (≥1/100 til <1/10)

- Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)

- Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)

- Meget sjælden (<1/10.000)

- Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighedsgrad, når det har været muligt at vurdere alvorlighedsgraden.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Ikke kendt\*** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  |  | Cellulitis1, candidiasis, gastroenteritis2, infektion3, vaginal infektion  | Pseudomem-branøs colitis, erysipelas |
| **Blod og lymfesystem** |  |  | Leukopeni, neutropeni4, thrombocytæmi3, eosinofili4 | Agranulocytose, thrombocytopeni |
| **Immunsystemet5** |  |  | Anafylaktoid reaktion1, overfølsomhed | Anafylaktisk reaktion, angioødem |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  | Anoreksi, nedsat appetit |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Insomni | Angst, nervøsitet3 | Psykotisk forstyrrelse, konfusion5, depersonalisering, depression, desorientering, hallucinationer, abnorme drømme,mani |
| **Nervesystemet** |  | Dysgeusi, hovedpine | Bevidsthedstab1, dyskinesi1, svimmelhed, døsighed5, tremor  | Krampeanfald, ageusi, parosmi, anosmi, paræstesi |
| **Øre og labyrint** |  |  | Vertigo, nedsat hørelse, tinnitus | Døvhed |
| **Hjerte** |  |  | Hjertestop1, atrieflimren1, QT-forlængelse på EKG, ekstra-systoler1, palpitationer | Torsade de pointes, ventrikulær takykardiventrikulærfibrillation |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Vasodilation1 |  | Blødning |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  | Astma1, epistaxis2, lungeemboli1 |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Diarré, opkastning, dyspepsi, kvalme, mavesmerter | Øsofagitis1, gastroøsofageal refluks-sygdom2, gastritis, proktalgi2, stomatitis, glossitis, abdominal udspiling4, obstipation, mundtørhed, eructatio, flatulens  | Akut pancreatitis, misfarvning af tungen, misfarvning af tænder |
| **Lever og galdeveje** |  | Abnorme leverværdier | Kolestase4, hepatitis4, øget alaninamino-transferase, øget aspartat-amino-transferase, øget gamma-glutamyl-transferase4  | Leversvigt, hepatocellulær gulsot |
| **Hud og subkutane væv** |  | Udslæt, hyperhidrose | Bulløs dermatitis1, pruritus, urticaria, makulopapulært udslæt3  | Svære kutane bivirkninger (SCAR) (f.eks. akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens-Johnson's syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), akne |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  | Muskelspasmer3, muskuloskeletal stivhed1, myalgi2 | Rhabdo-myolyse2, 6 myopati |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Øget kreatinin i blodet1, øget urinstof i blodet1 | Nyresvigt, interstitiel nefritis |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Flebitis på injektionsstedet1 | Smerte på injektionsstedet1, inflammation på injektionsstedet1 | Utilpashed4, pyreksi3, asteni, brystsmerter4, kulderystelser4, træthed4 |  |
| **Undersøgelser** |  |  | Abnormt albuminglobulin-forhold1, øget alkalisk fosfatase i blodet4, øget laktatdehy-drogenase i blodet4 | Øget INR, forlænget protrombintid, abnorm urinfarve |

1 Bivirkninger, der kun er indberettet med pulver til injektionsvæske, opløsning

2 Bivirkninger, der kun er indberettet med depottabletter

3 Bivirkninger, der kun er indberettet med granulat til oral suspension

4 Bivirkninger, der kun er indberettet med tabletter med øjeblikkelig udløsning

5, 6 Se pkt. c

 **\****Da disse bivirkninger er rapporteret frivilligt fra en population af ukendt størrelse, er det ikke altid muligt at estimere hyppigheden eller at bekræfte en kausal sammenhæng med lægemiddel indtagelsen****.*** *Patientens eksponering med lægemidlet er vurderet til at være større end 1 milliard patientbehandlingsdage med clarithromycin.*

**c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger**

Flebitis på injektionsstedet, smerte på injektionsstedet, smerte på punkturstedet og inflammation på injektionsstedet er specifikke for clarithromycin i intravenøs formulering.

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

Efter markedsføringen er der rapporteret om lægemiddelinteraktioner og -virkninger på centralnervesystemet (CNS) (f.eks. døsighed og forvirring) ved samtidig brug af clarithromycin og triazolam. Det anbefales at overvåge patienten for øgede farmakologiske virkninger på CNS (se pkt. 4.5).

Der har været sjældne indberetninger om clarithromycin-depottabletter i afføringen. Mange af disse tilfælde er forekommet hos patienter med anatomiske (herunder ileostomi eller kolostomi) eller gastrointestinale funktionsforstyrrelser med forkortet gastrointestinal transittid. I mange indberetninger har tabletresterne optrådt i forbindelse med diarré. Det anbefales, at patienter, der oplever tabletrester i afføringen, og som ikke oplever en forbedring i deres tilstand, skifter til en anden formulering af clarithromycin (f.eks. suspension) eller et andet antibiotikum.

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

**d. Pædiatriske populationer**

Der er udført kliniske studier med clarithromycin pædiatrisk suspension til børn i alderen 6 måneder til 12 år. Derfor skal børn under 12 år bruge clarithromycin som pædiatrisk suspension.

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn forventes at være den samme som hos voksne.

**e. Andre særlige populationer**

*Immunkompromitterede patienter*

Hos aids-patienter og andre immunkompromitterede patienter, der blev behandlet med de højeste doser clarithromycin i længere perioder mod mykobakterielle infektioner, var det ofte vanskeligt at skelne uønskede hændelser, der muligvis var relateret til clarithromycin, fra underliggende tegn på human immundefekt-virus (hiv) eller anden samtidig sygdom.

Hos voksne patienter var de hyppigst indberettede bivirkninger hos patienter i behandling med totale daglige doser på 1000 mg og 2000 mg clarithromycin: kvalme, opkastning, smagsforstyrrelser, mavesmerter, diarré, udslæt, flatulens, hovedpine, forstoppelse, høreforstyrrelser, stigninger i aspartat-aminotransferase (ASAT) og alanin-aminotransferase (ALAT). Andre hændelser med lav forekomst omfattede dyspnø, insomni og mundtørhed. Forekomsten var sammenlignelig hos patienter, der blev behandlet med henholdsvis 1000 mg og 2000 mg, men forekomsten var generelt 3 til 4 gange højere hos de patienter, der fik totale daglige doser på 4000 mg clarithromycin.

Hos disse immunkompromitterede patienter blev laboratorieværdierne vurderet ved at analysere de værdier, der lå uden for de alvorligt abnorme niveauer (dvs. den ekstremt høje eller lave grænse) for den pågældende test. På baggrund af disse kriterier havde ca. 2 % til 3 % af de patienter, der fik 1000 mg eller 2000 mg clarithromycin daglig, alvorligt abnormt øgede ALAT- og ASAT-niveauer og abnormt lave antal hvide blodlegemer og blodplader. En lavere procentdel af patienterne i disse to doseringsgrupper havde også øgede niveauer af urinstof i blodet. Der blev set en let forøget forekomst af abnorme værdier, hos de patienter, der fik 4000 mg daglig for alle parametre med undtagelse 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

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

Behandling

Bivirkninger som følge af overdosering bør behandles med prompte elimination af ikke-absorberet lægemiddel og understøttende tiltag. Som med andre makrolider forventes serumkoncentrationen af clarithromycin ikke at påvirkes væsentligt af hæmodialyse eller peritonealdialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, makrolider. ATC-kode: J 01 FA 09.

Virkningsmekanisme

Clarithromycin er et antibiotika af makrolid-gruppen. Det udøver sin antibakterielle virkning ved selektivt at bindes til den 50s ribosomale underenhed af følsomme bakterier og undertrykke translokation af aktiveret aminosyre. Det hæmmer den intracellulære proteinsyntese af følsomme bakterier.

14-hydroxymetabolitten af clarithromycin, et produkt af moderstoffets metabolisme, har også antimikrobiel aktivitet. Metabolitten er mindre aktiv end moderstoffet for de fleste organismer inklusive *mycobacterium* spp. En undtagelse er *Haemophilus influenzae*, hvor 14-hydroxy-metabolitten er dobbelt så aktiv som moderforbindelsen.

Mikrobiologi

Clarithromycin er normalt aktivt mod følgende organismer *in vitro*:

|  |
| --- |
| **Almindelige følsomme arter** |
| **Aerobe Gram-positive mikroorganismer** |
| *Streptococcus agalactiae*  |
| *Streptococcus pyogenes* (Group A beta-hemolytic streptococci) |
| *Streptococcus viridans*  |
| *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae* |
| *Staphylococcus aureus* (methicillin susceptible) |
| *Listeria monocytogenes* |
| **Aerobe Gram-negative mikroorganismer** |
| *Bordetella pertusis* |
| *Haemophilus influenzae* |
| *Haemophilus parainfluenzae* |
| *Helicobacter pylori* |
| *Campylobacter jejuni* |
| *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* |
| *Neisseria gonorrhoeae* |
| *Legionella* spp.  |
| **Anaerobe mikroorganismer** |
| *Clostridium perfrigens*  |
| *Bacterioides fragilis* (makrolidfølsom) |
| *Peptococcus/Peptostreptococcus* spp. |
| *Propionibacterium acnes* |
| **Andre mikroorganismer** |
| *Mycoplasma pneumoniae* |
| *Chlamydia trachomatis* |
| *Ureaplasma urealyticum* |
| *Mycobacterium* spp*.* |

Clarithromycin har bakteriel aktivitet mod adskillige bakterielle stammer. Organismerne inkluderer *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Moraxella (*Branhamella*) catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, H. pylori and Campylobacter* spp.

Breakpoints

Følgende break-points er fastlagt af *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST).

|  |
| --- |
| Breakpoints (MIC, mg/l) |
| Mikroorganismer | Følsomme (≤) | Resistente (>) |
| *Staphylococcus* spp*.* | 1 mg/l | 2 mg/ |
| *Streptococcus A, B, C og G* | 0,25 mg/l | 0,5 mg/l |
| *Streptococcus pneumonia* | 0,25 mg/l | 0,5 mg/l |
| *Viridans group streptococcus* | IE |  IE |
| *Haemophilus* spp*.* | 1 mg/l | 32 mg/l |
| *Moraxella catarrhalis* | 0,25 mg/l | 0,5 mg/l1 |
| *Helicobacter pylori* | 0,25 mg/l1 | 0,5 mg/l |
|  |

1 Breakpoints er baseret på epidemilogiske cut-off værdier (ECOFFs), som adskiller vildtype isolater fra dem med nedsat følsomhed.

”IE” indikerer at der er mangelfuldt grundlag for at den pågældende art er et godt mål for behandling med lægemidlet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*H. pylori* er forbundet med reflukssygdom inklusive duodenal ulcus og gastrisk ulcus hvor henholdsvis ca. 95 % og 80 % af patienterne er inficeret med bakterien. *H. pylori* er også impliceret som en væsentlig medvirkende factor i udviklingen af tilbagevendende gastrisk ulcus i disse patienter.

Clarithromycin er blevet anvendt i et mindre antal patienter i andre behandlingsregimer. Mulige kinetiske interaktioner er ikke fuldt undersøgt. Disse regimer omfatter:

Clarithromycin plus tinidazol og omeprazol; clarithromycin plus tetracyclin, vismutsubsalicylat og ranitidin; clarithromycin plus ranitidin alene.

Kliniske studier, som anvender forskellige *H. pylori* eradikationsregimer har vist, at eradikation af *H. pylori* forebygger ulcus-recidiv.

Absorption

Clarithromycin absorberes hurtigt og godt fra mave-tarm-kanalen efter oral administration af Clarithromycin tabletter. Den mikrobiologiske aktive metabolit 14-hydroxyclarithromycin er dannet ved first-pass metabolisme. Clarithromycin kan administreres uafhængigt af fødeindtagelse da mad ikke påvirker graden af biotilgængelighed for Clarithromycin tabletter. Mad forsinker absorptionen af clarithromycin og dannelsen af 14-hydroxymetabolitten en smule. Farmakokinetikken af Clarithromycin er ikke-linær, men steady-state opnås dog indenfor 2 dages dosering.

Fordeling

Når clarithromycin 500 mg administreres tre gange daglig, øges clarithromycin plasmakoncentrationen i forhold til doseringen på 500 mg to gange daglig. Clarithromycin giver koncentrationer i nogle væv, der er flere gange højere end for de cirkulerende stofkoncentrationer. Forhøjede niveauer er fundet både i tonsiller og lungevæv. Clarithromycin er bundet 80 % til plasmaproteiner ved terapeutiske niveauer.

Clarithromycin penetrerer også mavens slimhinder. Niveauet af clarithromycin i mavens slimhinder og væv er højere når clarithromycin administreres sammen med omeprazole end når clarithromycin administreres alene.

Biotransformation og elimination

Ved 250 mg to gange daglig udskilles 15-20 % af clarithromycin uomdannet i urinen. Ved 500 mg to gange daglig er udskillelsen i urinen større (omkring 36 %).

14-hydroxyclarithromycin er den primære metabolit og udgør 10-15 % af dosis.

Resten af dosis elimineres hovedsageligt i fæces, primært via galden. 5-10 % af moder­stoffet genfindes i fæces.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I akutte muse- og rottestudier, var den gennemsnitlige letale dosis større end den størst mulige administrationsdosis (5 g/kg). I studier med gentagne doser var toksiciteten relateret til dosis, behandlingsvarighed og art. Hunde var mere følsomme end primater eller rotter.

De primære kliniske tegn ved toksiske doser inkluderede opkastning, svaghed, nedsat fødeindtag og vægtstigning, savlen, dehydrering og hyperaktivitet. Leveren var det primære målorgan ved toksiske doser i alle arter. Levertoksicitet var påviselig ved tidlige stigninger i leverfunktionsprøver. Ophør med lægemidlet resulterede generelt i en tilbagevenden mod eller normaliserede værdier. 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 massive doser på 400 mg/kg/dag udviklede nogle hunde og aber uklarheder i hornhinden og/eller ødemer.

Fertilitet, reproduktion og teratogenicitet

Studier udført i rotter med orale doser på op til 500 mg/kg/dag (højeste dosis forbundet med åbenlys nyretoksicitet) viste ikke tegn på clarithromycin-relaterede bivirkninger på fertiliteten hos hanner. Denne dosis svarer til en human-ækvivalent dosis (HED) på cirka 5 gange den maksimalt anbefalede humane dosis (MRHD) på basis af mg/m2 for en person med en legemsvægt på 60 kg.

Fertilitets- og reproduktionsstudier i hunrotter har vist, at en daglig dosis på 150 mg/kg/dag (den højeste undersøgte dosis) ikke forårsagede bivirkninger på østruscyklussen, fertiliteten, fødslen og levedygtigheden hos afkommet. Orale teratogenicitetsstudier i rotter (Wistar og Sprague-Dawley), kaniner (New Zealand White) og cynomolgusaber viste ingen teratogenicitet fra clarithromycin ved de højeste undersøgte doser på op til 1,5, 2,4 og 1,5 gange MRHD på basis af mg/m2 hos de respektive arter. Dog indikerede et tilsvarende studie i Sprague-Dawley rotter en lav forekomst (6 %) af kardiovaskulære abnormaliteter, som tydede på at være på grund af spontan ekspression af genetiske ændringer. To muse-studier viste en variabel forekomst (3-30 %) af ganespalte ~ 5 gange MRHD på basis af mg/m2 for en person med en legemsvægt på 60 kg. Tab af afkom var set hos aber, men kun ved dosisniveauer, som var klart toksiske for mødrene.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Cellulose, mikrokrystallinsk

Croscarmellosenatrium

Povidon K30

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Talcum

Stearinsyre

Filmovertræk

Titandioxid (E171)

Hypromellose

Hydroxypropylcellulose

Gul jernoxid (E172)

Propylenglycol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Paranova Danmark A/S

Stationsalleen 42, 1. sal

2730 Herlev

Danmark

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

73005

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. februar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-