

 13. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Clarithromycin "Teva", filmovertrukne tabletter**

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

 26075

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clarithromycin "Teva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

250 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 250 mg clarithromycin.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 0,30 mg tartrazin aluminium lake (E102) og 0,008 mg Allura Red AC aluminium lake (E129).

500 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg clarithromycin.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 14 mg tartrazin aluminium lake (E102) og 0,001 mg Allura Red AC aluminium lake (E129).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter

250 mg

Gul, filmovertrukket, ovalt formet tablet, præget med "93" på den ene side og "7157" på den anden side.

Længde: 17 mm. Bredde: 8 mm.

500 mg

Lysegul, filmovertrukket, ovalt formet tablet, præget med "93" på den ene side og "7158" på den anden side.

Længde: 22 mm. Bredde: 11 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Clarithromycin "Teva" er indiceret til voksne og unge fra 12 år til behandling af følgende infektioner forårsaget af clarithromycinfølsomme organismer:

- Bakteriel pharyngitis

- Akut bakteriel sinuitis (tilstrækkeligt diagnosticeret)

- Akut eksacerbation af kronisk bronkitis

- Samfundserhvervet pneumoni

- Hud- og bløddelsinfektioner (milde til moderate)

I passende kombination med antibakterielle terapeutiske regimer og et velegnet mavesårshelende stof ved eradikationsbehandling af *H. pylori* hos patienter med *H. pylori*-associeret ulcus. Se pkt. 4.2.

Officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af antibiotika bør tages i betragtning.

**4.2 Dosering og administration**

 Doseringen af clarithromycin afhænger af patientens kliniske tilstand og skal bedømmes i hvert enkelt tilfælde af lægen.

Tabletter på 250 og 500 mg er tilgængelige.

 **Dosering**

Voksne og unge (fra 12 år)

Den anbefalede dosis er 250 mg to gange daglig.

Ved svære infektioner kan dosis øges til 500 mg to gange daglig.

Pædiatrisk population

Clarithromycin tabletter er ikke egnede til børn under 12 år, der vejer under 30 kg. Andre farmaceutiske formuleringer egner sig bedre til disse patienter.

Ældre

Som til voksne.

Eradikationsbehandling af *H. pylori* hos voksne

Til patienter med mavesår, der skyldes infektion med *H. pylori*, kan clarithromycin administreres i en dosis på 500 mg 2 gange daglig i kombination med anden passende antimikrobiel behandling og protonpumpeinhibitorer i 7-14 dage. De officielle retningslinjer skal følges.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nyreinsufficiens med kreatinin-clearance mindre end 30 ml/min, bør clarithromycin dosis reduceres til det halve, dvs. 250 mg en gang daglig eller 250 mg to gange daglig ved svære infektioner. Behandlingen hos disse patienter bør ikke overskride 14 dage.

Nedsat leverfunktion

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

Behandlingsvarighed

Varigheden af behandling med clarithromycin afhænger af patientens kliniske tilstand og skal bedømmes i hvert enkelt tilfælde af lægen.

Den sædvanlige behandlingsvarighed er 6 til 14 dage.

**Administrationsmåde**

Clarithromycin kan gives uafhængigt af fødeindtagelse (se pkt. 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

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

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

- Samtidig behandling med ticagrelor, ivabradin eller ranolazin er kontraindiceret.

- Samtidig behandling med clarithromycin og ergot-alkaloider (f.eks. ergotamin eller dihydroergotamin) er kontraindiceret, da dette kan medføre ergottoksicitet (se pkt. 4.5).

- Samtidig administration af clarithromycin og lomitapid er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

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

- Clarithromycin må ikke gives til patienter med forlænget QT-interval (medfødt eller dokumenteret, erhvervet QT-forlængelse) eller ventrikulær hjertearytmi, herunder torsades de pointes, i anamnesen (se pkt. 4.4 og 4.5).

- Clarithromycin må ikke anvendes samtidigt med HMG-CoA-reduktasehæmmere (statiner), som metaboliseres i udstrakt grad af CYP3A4 (lovastatin eller simvastatin) på grund af øget risiko for myopati, herunder rhabdomyolyse (se pkt. 4.4 og 4.5).

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

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

- Clarithromycin må ikke anvendes til patienter, der lider af svært leversvigt samtidigt med nedsat nyrefunktion.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Graviditet

Lægen bør ikke ordinere clarithromycin til gravide kvinder uden nøje at afveje fordele og risici, især i første og andet trimester af graviditeten (se pkt. 4.6).

Nedsat leverfunktion

Clarithromycin metaboliseres hovedsageligt i leveren. Derfor bør der udvises forsigtighed, når det antibiotiske middel administreres til patienter med nedsat leverfunktion.

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 som regel reversibel.

Der er rapporteret om dødeligt leversvigt (se pkt. 4.8). Nogle patienter har muligvis haft eksisterende leversygdom eller har muligvis anvendt andre hepatotoksiske lægemidler. Patienten bør rådgives om at stoppe behandlingen og kontakte lægen, hvis der opstår tegn og symptomer på hepatisk sygdom, som f.eks. anoreksi, gulsot, mørkfarvet urin, pruritus eller ømhed i abdomen.

Nedsat nyrefunktion

Der bør udvises forsigtighed ved administration af clarithromycin til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Diarré og colitis

Pseudomembranøs colitis er blevet rapporteret ved brug af næsten alle antibakterielle stoffer, herunder makrolider, og kan variere i sværhedsgrad fra mild til livstruende. Der er rapporteret om *Clostridioides difficile*-associeret diarré (CDAD) ved anvendelse af næsten alle antibakterielle midler, herunder clarithromycin. Diarréen kan variere i sværhedsgrad fra mild diarré til fatal colitis. Behandling med antibiotika ændrer den normale flora i tyktarmen, hvilket kan føre til overvækst af *C. difficile*. CDAD skal overvejes hos alle patienter, som får diarré efter anvendelse af antibiotika. Omhyggelig gennemgang af patientens anamnese er nødvendig, da CDAD er blevet rapporteret mere end to måneder efter administration af antibakterielle midler. Seponering af clarithromycinbehandlingen bør derfor overvejes uanset indikationen. Der bør udføres mikrobiel test og passende behandling iværksættes. Lægemidler, der hæmmer peristaltikken, bør undgås.

Colchicin

Efter markedsføring har der været indberetninger om colchicintoksicitet ved samtidig brug af clarithromycin og colchicin, især hos ældre, hvoraf nogle tilfælde fandt sted hos patienter med nedsat nyrefunktion. Nogle af disse har haft dødelig udgang (se pkt. 4.5). Samtidig anvendelse af clarithromycin og colchicin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Triazolobenzodiazepiner

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af clarithromycin og triazolobenzodiazepiner, såsom triazolam og midazolam administreret intravenøst eller appliceret i mundhulen (se pkt. 4.5).

Aminoglykosider

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af clarithromycin og andre ototok­siske lægemidler, især aminoglykosider. Den vestibulære funktion og hørelsen bør overvåges under og efter behandlingen.

Kardiovaskulære hændelser

Forlænget QT-interval, som afspejler effekter på kardiel repolarisering, indebærende en risiko for at udvikle hjertearytmi og torsades 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 (inklusive torsades de pointes), er brugen af clarithromycin kontraindiceret

- hos patienter, som tager astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid og terfenadin

- hos patienter med elektrolytforstyrrelser, såsom hypomagnesiæmi eller hypokalæmi

- og hos patienter med QT-forlængelse eller ventrikulær kardiel arytmi i anamnesen (se pkt. 4.3).

Clarithromycin bør desuden anvendes med forsigtighed til følgende patienter:

- Patienter med koronararteriesygdom, svær hjerteinsufficiens, forstyrrelser i regulering af hjertet eller klinisk relevant bradykardi.

- Patienter, som samtidig tager andre lægemidler, der er associeret med forlængelse af QT-intervallet, end dem, der er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

Epidemiologiske studier, der undersøger risikoen for uønskede kardiovaskulære resultater med makrolider, har vist varierende resultater. Nogle observationsstudier har identificeret en sjælden 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
I betragtning af opstået resistens hos *Streptococcus pneumoniae* over for makrolider er det vigtigt, at der udføres sensitivitetstest, hvis clarithromycin ordineres til behandling af pneumoni erhvervet uden for sygehuset. I tilfælde af pneumoni erhvervet på sygehuset bør clarithromycin anvendes sammen med yderligere passende antibiotika.

Infektioner i hud og bløddele af mild til moderat sværhedsgrad
Disse infektioner er som oftest forårsaget af *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus pyogenes*. Begge arter er ofte resistente over for makrolider. Derfor er det vigtigt, at der udføres sensitivitetstest. I de tilfælde, hvor beta-lactam-antibiotika ikke kan anvendes (f.eks. pga. allergi), er andre typer antibiotika, såsom clindamycin, det foretrukne lægemiddel. På nuværende tidspunkt anses makrolider for kun at spille en rolle i nogle infektioner i hud og bløddele, som eksempelvis infektioner, der skyldes *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris og erysipelas, og i tilfælde hvor penicillinbehandling ikke er mulig.

I tilfælde af svære, akutte overfølsomhedsreaktioner som f.eks. anafylaksi, alvorlige kutane reaktioner (SCAR) (f.eks. Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)), Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)), bør behandling med clarithromycin straks seponeres og anden passende behandling straks indledes.

HMG-CoA reduktasehæmmere (statiner)
Samtidig brug af clarithromycin og lovastatin eller simvastatin er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Der bør udvises forsigtighed, når clarithromycin ordineres sammen med andre statiner. Der er modtaget rapporter om rhabdomyolyse hos patienter, der tager clarithromycin samtidig med sådanne statiner. Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på myopati. I situationer, hvor samtidig brug af clarithromycin med statiner ikke kan undgås, anbefales det at ordinere den lavest mulige dosis af statin. Brug af et statin, som ikke metaboliseres af CYP3A (f.eks. fluvastatin) kan overvejes (se pkt. 4.5).

Orale hypoglykæmiske midler/insulin
Samtidig anvendelse af clarithromycin og orale hypoglykæmiske midler (såsom sulfonylurinstoffer) og/eller insulin kan medføre signifikant hypoglykæmi. Omhyggelig monitorering af glucose anbefales (se pkt. 4.5).

Orale antikoagulantia
Der er risiko for alvorlig hæmoragi og signifikante forhøjelser i International Normaliseret Ratio (INR) og protrombintid, når clarithromycin administreres sammen med warfarin (se pkt. 4.5). INR og protrombintider bør monitoreres hyppigt, når patienterne anvender clarithromycin og orale antikoagulantia samtidig.

Der skal udvises særlig forsigtighed, når clarithromycin administreres sammen med direkte orale antikoagulantia såsom dabigatran, rivaroxaban, apixaban og edoxaban, specielt hos patienter med høj blødningsrisiko (se pkt. 4.5).

Helicobacter pylori

Anvendelse af enhver antimikrobiel behandling, såsom clarithromycin, mod *H. pylori*-infektion kan selektere for lægemiddelresistente organismer.

Superinfektioner

Langvarig brug af clarithromycin kan, som med andre antibiotika, medføre kolonisering med en øget mængde ikke-følsomme bakterier og svampe til følge. I tilfælde af superinfektion bør passende behandling iværksættes.

Krydsresistens

Man bør være opmærksom på mulig krydsresistens mellem clarithromycin og andre makrolider, samt lincomycin og clindamycin.

CYP3A4-interaktion

Clarithromycin bør anvendes med forsigtighed, når det administreres samtidig med lægemidler, der inducerer cytokrom CYP3A4-enzym (se pkt. 4.5).

Clarithromycin er en CYP3A4-hæmmer, og samtidig brug med andre lægemidler, som i vid udstrækning metaboliseres af dette enzym, bør begrænses til situationer, hvor det er klart indiceret (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

*Tartrazin aluminium lake og Allura Red AC aluminium lake*

Dette lægemiddel indeholder tartrazin aluminium lake (E102) og Allura Red AC aluminium lake (E129), der kan forårsage allergiske reaktioner.

*Natrium*

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

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

**Anvendelse af følgende lægemidler er strengt kontraindiceret på grund af risikoen for alvorlig lægemiddelinteraktion**

Astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid og terfenadin

Der er indberettet forhøjet cisapridniveau hos patienter, der anvender clarithromycin og cisaprid samtidig. Dette kan føre til forlænget QT-interval og hjertearytmi, herunder ventrikulær takykardi, ventrikelflimren og torsades de pointes. Lignende effekt er observeret hos patienter, der anvender clarithromycin og pimozid samtidig (se pkt. 4.3).

Det er rapporteret, at makrolider ændrer metabolismen af terfenadin, hvilket resulterer i forhøjede niveauer af terfenadin, der lejlighedsvis har været forbundet med hjertearytmi, såsom forlænget QT-interval, 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 2 til 3 ganges stigning i serumniveauet af syremetabolitten af terfenadin og i et forlænget QT-interval, der ikke medførte nogen klinisk, synlig effekt. Lignende virkninger er observeret ved samtidig administration af astemizol og andre makrolider.

Colchicin

Colchicin er substrat for både CYP3A og efflukstransporteren, P-glycoprotein (Pgp). Clarithromycin og andre makrolider er kendt for at hæmme CYP3A og Pgp. Når clarithromycin og colchicin administreres sammen, kan clarithromycins hæmning af Pgp og/eller CYP3A føre til øget forekomst af colchicin. Samtidig brug af clarithromycin og colchicin er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4).

Ergotamin/dihydroergotamin

Indberetninger efter markedsføringen tyder på, at samtidig administration af clarithromycin og ergotamin eller dihydroergotamin har været forbundet med akut ergottoksicitet, der er karakteriseret ved vasospasmer og iskæmi i ekstremiteterne og andre væv, herunder centralnervesystemet. Samtidig behandling med clarithromycin og disse lægemidler er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

HMG-CoA-reduktasehæmmere (statiner)

 Samtidig brug af clarithromycin med lovastatin eller simvastatin er kontraindiceret (se pkt. 4.3), da disse statiner metaboliseret i udstrakt grad af CYP3A4 og samtidig behandling med clarithromycin øger deres plasmakoncentration, hvilket øger risikoen for myopati, herunder rhabdomyolyse. Der er modtaget rapporter om rhabdomyolyse hos patienter, der tager clarithromycin samtidig med sådanne statiner. Hvis behandling med clarithromycin ikke kan undgås, bør behandling med lovastatin eller simvastatin seponeres inden behandlingsstart.

Der skal udvises forsigtighed, når der udskrives clarithromycin med statiner. I situationer, hvor samtidig brug af clarithromycin med statiner ikke kan undgås, anbefales det at ordinere den lavest mulige dosis af statin. Brug af et statin, som ikke metaboliseres af CYP3A (f.eks. fluvastatin) kan overvejes (se pkt. 4.5). Patienten bør monitoreres for tegn og symptomer på myopati.

Lomitapid

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

Oral midazolam

Ved samtidig indtagelse af midazolam og clarithromycin tabletter (500 mg to gange dagligt), øgedes midazolam AUC syv gange efter oral administration. Samtidig indtagelse af oral midazolam og clarithromycin er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Ticagrelor eller ranolazin

Se pkt. 4.3.

**Andre lægemidlers virkning på clarithromycin**

Lægemidler, som inducerer CYP3A (f.eks. rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, prikbladet perikon) kan inducere metaboliseringen af clarithromycin. Dette kan medføre subterapeutiske niveauer af clarithromycin, hvilket medfører en nedsat virkning. Det kan yderligere være nødvendigt at overvåge plasmaniveauet af CYP3A-induceren, som kan være forøget på grund af clarithromycins hæmning af CYP3A (se også relevant produktinformation for den administrerede CYP3A4-inducer). Samtidig administration af rifabutin og clarithromycin resulterede i en stigning af rifabutin og et reduceret serumniveau af clarithromycin med en forhøjet risiko for uveitis.

Nedenstående lægemidler er kendt eller mistænkt for at påvirke koncentrationen af clarithromycin, og det kan være nødvendigt at justere doseringen af clarithromycin eller overveje en anden behandling.

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin og rifapentin

Kraftige inducere af cytokrom P450-metabolismesystemet, såsom efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin og rifapentin, kan accelerere clarithromycinomsætningen og derved sænke plasmaniveauet af clarithromycin, mens det kan øge niveauet af 14-OH-clarithromycin, en metabolit, der også er mikrobiologisk aktiv. Eftersom clarithromycin og 14-OH-clarithromycins mikrobiologiske aktivitet varierer for forskellige bakterier, kan den planlagte terapeutiske effekt skades ved samtidig administration af clarithromycin og enzyminducere.

Etravirin

Clarithromycins eksponering blev nedsat af etravirin; hvorimod koncentrationen af den aktive metabolit, 14-OH-clarithromycin steg. Da 14-OH-clarithromycin havde reduceret effekt overfor Mycobacterium avium kompleks (MAC), kan den samlede effekt overfor dette patogen blive nedsat. Alternativer til clarithromycin bør derfor overvejes til behandling af MAC.

Fluconazol

Samtidig administration af fluconazol 200 mg daglig og clarithromycin 500 mg 2 gange daglig hos 21 raske, frivillige forsøgspersoner førte til stigninger i den gennemsnitlige *steady-state*-minimumskoncentration af clarithromycin (Cmin) og i arealet under kurven (AUC) på henholdsvis 33 % og 18 %. Steady state-koncentrationerne af den aktive metabolit 14-OH-clarithromycin var ikke påvirket i nævneværdig grad af samtidig administration af fluconazol. Justering af clarithromycindosis er ikke nødvendig.

Ritonavir

Et farmakokinetisk studie viste, at samtidig administration af ritonavir 200 mg hver 8. time og clarithromycin 500 mg hver 12. time resulterede i markant hæmning af omsætningen af clarithromycin. Clarithromycins Cmax øgedes med 31 %, Cmin øgedes med 182 %, og AUC øgedes med 77 % ved samtidig administration af ritonavir. En nærmest fuldstændig hæmning af dannelsen af 14-OH-clarithromycin blev bemærket. Da det terapeutiske vindue for clarithromycin er stort, vil det ikke være nødvendigt med en nedsættelse af dosis hos patienter med normal nyrefunktion. Til patienter med nedsat nyrefunktion bør følgende dosisjustering dog overvejes: Patienter med kreatininclearance på 30 til 60 ml/min skal have clarithromycindosis nedsat med 50 %. Hos patienter med kreatininclearance på <30 ml/min skal clarithromycindosis nedsættes med 75 %. Clarithromycindoser på over 1.000 mg/dag bør ikke administreres samtidig med ritonavir.

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

**Clarithromycins effekt på andre lægemidler**

CYP3A-baserede interaktioner

Samtidig administration af clarithromycin, der vides at hæmme CYP3A, og et lægemiddel, der hovedsageligt metaboliseres af CYP3A, kan være forbundet med stigning i lægemiddelkoncentrationerne, som kan øge eller forlænge både den terapeutiske effekt og bivirkningerne af det lægemiddel, der gives samtidig.

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

Brugen af clarithromycin er også kontraindiceret med ergotalkaloider, oral midazolam, HMG-CoA-reduktase­hæmmere, som hovedsageligt metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. lovastatin og simvastatin), colchicin, ticagrelor, ivabradin og ranolazin (se pkt. 4.3). Samtidig administration af clarithromycin med lomitapid er kontraindiceret på grund af risikoen for markant forhøjede transaminaser (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 hvis substratet metaboliseres ekstensivt af dette enzym.

Der bør overvejes en dosisjustering, og når det er muligt, bør serumkoncentrationen af lægemidler, der primært metaboliseres af CYP3A, overvåges tæt hos patienter, som samtidig får clarithromycin.

Lægemidler eller lægemiddelklasser, der vides at være eller er mistænkt for at omsættes af det samme CYP3A-isoenzym inklusive (men denne liste er ikke udtømmende) alprazolam, carbamazepin, cilostazol, ciclosporin, disopyramid, ibrutinib, methylprednisolon, midazolam (intravenøs), omeprazol, orale antikoagulantia (f.eks. warfarin, rivaroxaban, apixaban), atypiske antipsykotika (f.eks. quetiapine), quinidin, rifabutin, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam og vinblastin. Andre stoffer, der interagerer via lignende mekanismer gennem andre isoenzymer i cytokrom P450-systemet, omfatter fenytoin, theophyllin og valproat.

Antiarytmika

Efter markedsføring har der været indberetninger om, at der er opstået torsades de pointes ved samtidig anvendelse af clarithromycin og quinidin eller disopyramid. Patienternes elektrokardiogram bør kontrolleres for QT-forlængelse ved samtidig administration af clarithromycin og disse lægemidler. Serumniveauet af quinidin og disopyramid bør også overvåges under behandling med clarithromycin.

Der har efter markedsføring været rapporter om hypoglykæmi ved samtidig administration af clarithromycin og disopyramid. Derfor bør blodsukkerniveauet monitoreres ved samtidig administration af clarithromycin og disopyramid.

Direkte orale antikoagulantia (DOAK’er)

DOAK’erne 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

 Med visse hypoglykæmiske lægemidler, såsom nateglinid og repaglinid, kan clarithromycin hæmme CYP3A-enzymet og forårsage hypoglykæmi, når disse anvendes samtidig. Omhyggelig monitorering af glucose anbefales.

Omeprazol

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

Sildenafil, tadalafil og vardenafil

Alle disse fosfodiesterasehæmmere metaboliseres, i hvert fald delvist, af CYP3A, og CYP3A kan muligvis hæmmes ved samtidig administration af clarithromycin. Samtidig administration af clarithromycin og sildenafil, tadalafil eller vardenafil vil sandsynligvis resultere i øget eksponering for fosfodiesterasehæmmer. Det bør overvejes at nedsætte doseringen af sildenafil, tadalafil og vardenafil, når det administreres sammen med clarithromycin.

Theophyllin og carbamazepin

Resultater fra kliniske studier tyder på, at der var en moderat men statistisk signifikant (p= 0,05) stigning i cirkulerende theophyllin- og carbamazepinniveauer, når disse stoffer blev administreret samtidig med clarithromycin. Dosisreduktion kan være nødvendig.

Tolterodin

Tolterodin metaboliseres fortrinsvis via 2D6-isoformen af cytokrom P450 (CYP2D6). Imidlertid er det fundet, at metabolismen hos en populationsgruppe uden CYP2D6 sker via CYP3A. I denne populationsgruppe forårsager hæmning af CYP3A signifikant højere serumkoncentrationer af tolterodin. En reduktion af tolterodin-doseringen kan være nødvendig ved forekomst af CYP3A-hæmmere, såsom clarithromycin hos den del af befolkningen, som er dårlige omsættere af CYP2D6.

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

Ved samtidig administration af midazolam med clarithromycintabletter (500 mg to gange daglig) blev AUC for midazolam øget 2,7 gange efter intravenøs administration af midazolam. Hvis intravenøs midazolam administreres sammen med clarithromycin, bør patienten overvåges nøje med henblik på dosisjustering. Administration af midazolam i mundhulen, hvor lægemidlet undgår first-pass elimination og går direkte i det systemiske kredsløb, vil sandsynligvis resultere i en lignende interaktion, som den der observeres efter intravenøs administration fremfor oral administration.

De samme forholdsregler bør også gælde for andre benzodiazepiner, der metaboliseres af CYP3A, herunder triazolam og alprazolam. Det er usandsynligt, at benzodiazepiner, der ikke metaboliseres af CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), interagerer med clarithromycin.

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

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**

Aminoglycosider

 Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af clarithromycin og andre ototoksiske lægemidler, især aminoglycosider (se pkt. 4.4).

Digoxin

Digoxin menes at være substrat for efflukstransporteren P-glycoprotein (Pgp). Clarithromycin er kendt for at hæmme Pgp. Når clarithromycin og digoxin administreres sammen, kan clarithromycins hæmning af Pgp føre til øget forekomst af digoxin. Forhøjede digoxinkoncentrationer i serum hos patienter, der får clarithromycin og digoxin samtidigt, er også rapporteret under bivirkningsovervågning efter markedsføringen. Nogle patienter har haft kliniske tegn, der stemmer overens med digoxintoksicitet, herunder potentielt dødelige arytmier. Serumkoncentrationen af digoxin bør overvåges nøje, mens patienten får digoxin og clarithromycin samtidig.

Zidovudin

Samtidig oral administration af clarithromycin tabletter og zidovudin til hiv-smittede voksne patienter kan medføre et fald i zidovudins *steady-state* niveau. Da clarithromycin synes at interferere med absorptionen af oral zidovudin, der administreres samtidigt, kan denne interaktion stort set undgås ved at lade patienten indtage disse to lægemidler med 4 timers mellemrum. Denne interaktion synes ikke at opstå hos pædiatriske hiv-smittede patienter, der tager clarithromycinsuspension sammen med zidovudin eller dideoxyinosin. Denne interaktion er usandsynlig, når clarithromycin administreres ved intravenøs infusion.

Phenytoin og valproat

Der har været spontane og publicerede rapporter om interaktion med CYP3A-hæmmere, herunder clarithromycin med lægemidler, der ikke menes at blive metaboliseret af CYP3A (f.eks. phenytoin og valproat). Bestemmelse af serumniveauet anbefales for disse lægemidler, når de administreres samtidig med clarithromycin. Der har været indberetninger om forhøjet serumniveau.

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.

**Bidirektionelle lægemiddelinteraktioner**

Atazanavir

Både clarithromycin og atazanavir er substrater og hæmmere af CYP3A, og der er tegn på en bidirektionel lægemiddelinteraktion. Samtidig administration af clarithromycin (500 mg 2 gange daglig) og atazanavir (400 mg 1 gang daglig) resulterede i en fordobling af eksponeringen for clarithromycin og et fald på 70 % i forekomsten af 14-OH-clarithromycin med en stigning på 28 % i atazanavirs AUC.

Da det terapeutiske vindue for clarithromycin er stort, vil det ikke være nødvendigt med en nedsættelse af dosis hos patienter med normal nyrefunktion. Patienter med moderat nyrefunktion (kreatininclearance på 30 til 60 ml/min) skal have clarithromycindosis nedsat med 50 %.

Patienter med en kreatininclearance på <30 ml/min skal have clarithromycindosis nedsat med 75 %, og der skal anvendes en passende clarithromycinformulering.

Clarithromycindoser, der er større end 1.000 mg pr. dag bør ikke administreres sammen med proteasehæmmere.

Calciumkanalblokkere

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af clarithromycin og calciumkanalblokkere, der metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. verapamil, amlodipin, diltiazem) på grund af risiko for hypotension. Clarithromycins og calciumkanalblokkernes plasmakoncentrationen kan blive forøget af interaktionen. Hypotension, bradyarytmier og laktacidose er observeret hos patienter, som tog clarithromycin og verapamil samtidig.

Itraconazol

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

Saquinavir

Både clarithromycin og saquinavir er CYP3A-substrater og -hæmmere, og der er tegn på en bidirektionel lægemiddelinteraktion. Samtidig administration af clarithromycin (500 mg 2 gange daglig) og saquinavir (bløde gelatinekapsler, 1.200 mg 3 gange daglig) til 12 raske frivillige forsøgspersoner resulterede i et *steady-state*-AUC og -Cmax for saquinavir, som var 177 % og 187 % højere end de, der sås for saquinavir alene. AUC- og Cmax-værdierne for clarithromycin var cirka 40 % højere end dem, der sås for clarithromycin alene. Dosisjustering er ikke nødvendig, når de to lægemidler administreres samtidig i en begrænset periode ved de undersøgte doser/formuleringer. Observationer fra lægemiddelinteraktionsstudier, hvor der er anvendt bløde gelatinekapsler, er muligvis ikke repræsentative for de virkninger, der ses ved anvendelse af saquinavir, hårde gelatinekapsler. Observationer fra lægemiddelinteraktionsstudier med saquinavir alene er muligvis ikke repræsentative for den effekt, der ses ved saquinavir/ritonavirbehandling. Når saquinavir administreres sammen med ritonavir, bør der tages hensyn til ritonavirs potentielle virkninger på clarithromycin (se pkt. 4.5).

Orale antikonceptionsmidler

Clarithromycin har vist sig ikke at interagere med orale antikonceptionsmidler.

**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 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.

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

Amning

Sikkerheden for anvendelse af clarithromycin under amning af spædbørn er ikke fastlagt. 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. Clarithromycin bør ikke anvendes i ammeperioden.

Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata fra brug af clarithromycin til mennesker. Fertilitetsstudier i rotter har ikke vist nogen skadelig effekt.

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

 Ikke mærkning.

Der er ikke tilgængelige data vedrørende clarithromycins virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ved udøvelsen af disse aktiviteter bør der tages højde for forekomsten af bivirkninger som svimmelhed, vertigo, konfusion og manglende evne til at orientere sig.

**4.8 Bivirkninger**

***a. Referat af sikkerhedsprofil***

De mest hyppige og almindelige bivirkninger forbundet med clarithromycinbehandling hos både voksne og den pædiatriske population er mavesmerter, diarre, kvalme, opkastning og smagsforstyrrelser. Bivirkningerne er sædvanligvis milde og er i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for makrolidantiobiotika (se pkt. b i pkt. 4.8).

Der var ingen signifikant forskel i forekomsten af gastrointestinale bivirkninger i de kliniske forsøg hos patienter med og patienter uden eksisterende mykobakterielle infektioner.

***b. Skematisk oversigt over bivirkninger***

Følgende tabel viser de bivirkninger, der blev rapporteret i kliniske forsøg og efter markedsføring for clarithromycintabletter med øjeblikkelig frigivelse, granulat til oral suspension, pulver til injektionsvæske, depottabletter og tabletter med modificeret udløsning.

De bivirkninger der som minimum muligvis er relaterede til clarithromycin er anført i forhold til systemorganklasse og hyppighed på følgende måde: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥1/10.000 to < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (bivirkninger efter markedsføring: Frekvens kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse**  | **Meget almindelig** **≥ 1/10**  | **Almindelig** **≥ 1/100 til < 1/10**  | **Ikke almindelig** **≥ 1/1.000 til < 1/100**  | **Ikke kendt****(kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)**  |
| Infektioner og parasitære sygdomme  |  |  | Cellulitis1, candidiasis, gastroenteritis2, infektion3, vaginal infektion  | Pseudomembranøs colitis, erysipelas  |
| Blod og lymfesystem  |  |  | Leukopeni, neutropeni4, thrombocythæmi3, eosinofili4 | Agranulocytose, thrombocytopeni  |
| Immunsystemet5 |  |  | Anafylaktoid reaktion1, hypersensitivitet  | Anafylaktisk reaktion, angioødem  |
| Metabolisme og ernæring  |  |  | Anoreksi, nedsat appetit  |  |
| Psykiske forstyrrelser  |  | Søvnløshed  | Angst, nervøsitet3 | Psykotisk lidelse, forvirring, depersonalisering, depression, desorientering, hallucination, sære drømme, mani |
| Nervesystemet  |  | Dysgeusi, hovedpine | Bevidsthedstab1, dyskinesi1, svimmelhed, somnolens6, tremor  | Kramper, ageusi, parosmi, anosmi, paræstesi  |
| Øre og labyrint  |  |   | Vertigo, nedsat hørelse, tinnitus  | Døvhed  |
| Hjerte  |  |   | Hjertestop1, atrieflimren1, elektrokardiogram, QT-forlængelse7, ekstrasystoler1, palpitationer  | Torsades de pointes, ventrikulær takykardi, ventrikulær flimren |
| Vaskulære sygdomme  |  | Vasodilation1 |   | Blødning |
| Luftveje, thorax og mediastinum  |  |   | Astma1, epistaksis2, lungeemboli1 |   |
| Mave-tarm-kanalen  |  | Diarré5, opkastning5, dyspepsi, kvalme5, abdominalsmerter5  | Øsofagitis1, gastroøsofageal reflukssygdom2, gastritis, proctalgi2, stomatitis, glossitis, abdominal udspiling4, forstoppelse, mundtørhed, sure opstød, flatulens  | Akut pancreatitis, misfarvning af tungen, misfarvning af tænderne  |
| Lever og galdeveje  |  | Unormal leverfunktionstest | Cholestasis4, hepatitis4, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet gammaglutamyltransferase4 | Leversvigt, hepatocellulær gulsot  |
| Hud og subkutane væv  |  | Udslæt, hyperhidrose  | Bulløs dermatitis1, pruritus, urticaria, maculopapuløst udslæt3 | Svære kutane bivirkninger (SCAR) (f.eks. akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, medicinudslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)), akne |
| Knogler, led, muskler og bindevæv  |  |   | Muskelspasmer3, musculoskeletal stivhed1, myalgi2 | Rhabdomyolyse2,6, myopati  |
| Nyrer og urinveje  |  |   | Forhøjet blodcreatinin1, forhøjet urinstof i blodet1 | Nyresvigt, interstitiel nefritis  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  | Flebitis på injektionsstedet1 | Smerter på injektionsstedet1,6, betændelse på injektionsstedet1,6 | Utilpashed4, pyreksi3, asteni, brystsmerter4, kulderystelser4, træthed4 |   |
| Undersøgelser  |  |   | Unormal albuminglobulinratio1, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet4, forhøjet laktatdehydrogenase i blodet4 | Stigning af international normaliseret ratio, forlænget protrombintid, unormal urinfarve  |

1 Bivirkninger, som kun er rapporteret for formuleringen med pulver til injektionsvæske, opløsning

2 Bivirkninger, som kun er rapporteret for formuleringen med depottabletter

3 Bivirkninger, som kun er rapporteret for formuleringen med granulat til oral suspension

4 Bivirkninger, som kun er rapporteret for formuleringen med tabletter med øjeblikkelig frigivelse

5 Se pkt. a)

6 Se pkt. c)

***c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger***

Flebitis ved injektionsstedet, smerter ved injektionsstedet, smerter ved punkturstedet og betændelse i injektionsstedet er specifikke i forhold til clarithromycins intravenøse formulering.

I nogle rapporter om rhabdomyolyse var clarithromycin blevet administreret sammen med andre lægemidler, som er kendt for at være associeret med rhabdomyolyse (såsom statiner, fibrater, colchicin eller allopurinol) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Der er efter markedsføring indberettet lægemiddelinteraktioner og virkninger på centralnervesystemet (f.eks. døsighed og forvirring) ved samtidig anvendelse af clarithromycin og triazolam. Det anbefales, at patienten overvåges for øget farmakologisk effekt på centralnervesystemet (se pkt. 4.5).

Der har været sjældne rapporter om clarithromycin depottabletter i afføringen, hvoraf mange har fundet sted hos patienter med anatomiske (herunder ileostomi eller kolostomi) eller funktionelle gastrointestinale sygdomme med forkortede passagetider i tarmsystemet. I flere rapporter er der fundet tabletrester i forbindelse med diarré. Det anbefales, at patienter, som oplever tabletrester i afføringen og ingen forbedring i deres tilstand, skal skifte til en anden formulering af clarithromycin (f.eks. suspension) eller andet antibiotika.

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

***d. Pædiatrisk population***

Kliniske forsøg er blevet udført med clarithromycin pædiatrisk suspension til børn i alderen 6 måneder til 12 år. Børn under 12 år bør derfor tage clarithromycin som pædiatrisk suspension.

Frekvens, type og sværhedsgrad af bivirkninger hos børn forventes at være den samme som hos voksne.

**e. *Andre særlige patientgrupper***

*Immunkompromitterede patienter*

Hos AIDS- og andre immunkompromitterede patienter behandlet for mykobakterielle infektioner med højere doser clarithromycin over længere tid, var det ofte svært at skelne bivirkninger eventuelt associeret med clarithromycinadministration fra underliggende tegn på human immundefektvirus (HIV) eller interkurrent sygdom.

Hos voksne patienter var de hyppigste bivirkninger rapporteret af patienter, der blev behandlet med samlede daglige doser på 1.000 mg og 2.000 mg clarithromycin: kvalme, opkastning, smagsforstyrrelse, abdominalsmerter, diarré, udslæt, flatulens, hovedpine, obstipation, høreforstyrrelse, forhøjet serum-glutamin-oxalsyre-transaminase (SGOT) og serum-glutamin-pyruvat-transaminase (SPGT). Yderligere hændelser af lavere hyppighed omfatter dyspnø, søvnløshed og mundtørhed. Forekomsten var sammenlignelig for patienter behandlet med 1.000 mg og 2.000 mg, men var generelt omkring 3 til 4 gange så hyppig for de patienter, som modtog samlede daglige doser på 4.000 mg clarithromycin.

Hos disse immunkompromitterede patienter blev evaluering af laboratorieværdier foretaget ved at analysere de værdier, der lå uden for det alvorlige abnorme niveau (dvs. meget høj eller meget lav grænse) for den angivne test. På baggrund af disse kriterier havde omkring 2 % til 3 % af de patienter, som daglig fik 1.000 mg eller 2.000 mg clarithromycin alvorligt abnorme forhøjede niveauer af SGOT og SGPT og abnormt lave hvide blodlegemetal og blodpladetal. En lavere procentdel af patienterne i disse to doseringsgrupper havde ligeledes forhøjede carbamid-nitrogen-niveauer (BUN) i blodet. Der blev bemærket en lettere forhøjet forekomst af abnorme værdier hos patienter, som fik 4.000 mg daglig for samtlige parametre, undtagen hvide blodlegemetal.

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

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

Håndtering

Bivirkninger som følge af overdosering bør behandles med prompte eliminering af ikke absorberet substans og understøttende behandling. Som for andre makrolider, forventes serumkoncentrationen af clarithromycin ikke at kunne nedsættes med hæmodialyse eller peritoneal dialyse.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

Clarithromycin er et semisyntetisk derivat af erythromycin A. Det udøver sin antibakterielle virkning ved at bindes til den 50s ribosomale underenhed af følsomme bakterier og undertrykke proteinsyntesen. Det er yderst potent mod en lang række aerobe og anaerobe gram-positive og gram-negative organismer. De mindst inhiberende koncentrationer (MIC) af clarithromycin er generelt to gange lavere end MIC for erythromycin.

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

PK/PD-forholdet

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

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

Resistensmekanismer

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

Der er en fuldstændig krydsresistens mellem clarithromycin, erythromycin og azithromycin. Methicillinresistente stafylokokker og penicillinresistente *Streptococcus pneumoniae* er resistente over for 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

Følsomhed

Forekomsten af erhvervet resistens kan variere geografisk og med tiden for udvalgte arter, og lokal information om resistens er ønskelig, i særdeleshed ved behandling af alvorlige infektioner. Der bør søges ekspertrådgivning i de tilfælde, hvor forekomsten af resistens gør anvendelse af clarithromycin ved visse typer af infektion tvivlsom.

|  |
| --- |
| **Almindeligt følsomme arter (dvs. resistens < 10 % i alle EU-medlemsstater)** |
| **Aerobe, Gram-positive mikroorganismer** |
| *Streptococcus gruppe F* |
| **Aerobe, Gram-negative mikroorganismer** |
| *Moraxella catarrhalis* |
| *Pasteurella multocida* |
| *Legionella* spp*.* |
| **Anaerobe mikroorganismer** |
| *Clostridium spp., ud over C. difficile* |
| **Andre mikroorganismer** |
| *Mycoplasma pneumoniae* |
| *Chlamydia trachomatis* |
| *Chlamydia pneumoniae* |
| **Arter, hvor erhvervet resistens kan være et problem (dvs. resistens** ≥ **10 % i mindst 1 EU-medlemsstat)** |
| **Aerobe, Gram-positive mikroorganismer** |
| *Streptococcus pneumoniae\** |
| *Streptococcus* gruppe A, C, G |
| *Streptococcus* gruppe B |
| *Streptococcus viridans* |
| *Enterococcus* spp*+* |
| *Staphylococcus aureus*, methicillin-følsom og methicillin-resistent+ |
| *Staphylococcus epidermidis+* |
| **Aerobe, Gram-negative mikroorganismer** |
| *Haemophilus influenzae* |
| *Helicobacter pylori* |
| **Anaerobe mikroorganismer** |
| *Bacteroides* spp. |
| *Peptococcus/Peptostreptococcus* spp. |
| **Naturligt resistente organismer** |
| **Aerobe, Gram-positive mikroorganismer** |
| *Enterococcus* spp*.* |
| *Pseudomonas aeruginosa* |
| *Acinetobacter* |
| *Enterobacteriacea* |
| **Anaerobe mikroorganismer** |
| *Fusobacterium* spp. |
| **Andre mikroorganismer** |

\*Se "Resistensmekanismer" for kommentarer om resistens

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Clarithromycin absorberes hurtigt og grundigt fra mavetarmkanalen - primært i jejunum - men gennemgår en udtalt first pass-metabolisme efter oral administration. Den absolutte biotilgængelighed af en clarithromycintablet på 250 mg er omtrent 50 %. Føde forsinker absorptionen let, men påvirker ikke graden af biotilgængelighed. Derfor kan clarithromycintabletter gives uden hensyn til føde. Som følge af dets kemiske struktur (6-O-methylerythromycin) er clarithromycin fuldstændig resistent over for nedbrydning af mavesyre. Maksimale plasmaniveauer på 1-2 µg/ml clarithromycin blev set hos voksne efter peroral administration af 250 mg to gange daglig. Efter administration af 500 mg clarithromycin to gange daglig var det maksimale plasmaniveau 2,8 µg/ml.

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

Fordeling

Clarithromycin penetrerer godt til forskellige fordelingsrum med et fordelingsvolumen estimeret til 200-400 l. 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 penetrerer også mavens slimhinder.

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

Biotransformation og elimination

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

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

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

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

Særlige patientgrupper

Nedsat nyrefunktion: Nedsat nyrefunktion medfører stigning i plasmaværdier af clarithromycin og af den aktive metabolits niveauer i plasma.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I forsøg med gentagen dosis blev toksiciteten af clarithromycin fundet at være relateret til dosis og behandlingsvarighed. Hos samtlige arter blev de første tegn på toksicitet fundet i leveren, hvor læsionerne blev synlige inden for 14 dage hos hunde og aber. Andre væv, der mindre hyppigt blev påvirket omfatter maven, thymus og andet lymfevæv samt nyrerne. De systematiske ekspositionsniveauer i forbindelse med denne toksicitet kendes ikke præcist, men de toksiske mg/kg-doser var betydeligt højere and de anbefalede terapeutiske doser til mennesker.

Der blev ikke fundet nogen mutagen effekt i *in vitro*- og *in vivo*-studier med clarithromycin.

Fertilitets- og reproduktionsstudier hos rotter viste ingen bivirkninger. Teratogenicitetsstudier med rotter (Wistar (p.o.) og Sprague-Dawley (p.o. og i.v.)), New Zealand White-kaniner og cynomolgus-aber kunne ikke påvise nogen teratogenicitet fra clarithromycin. Et yderligere lignende studie med Sprague-Dawley-rotter indikerede en lav (6 %) incidens af kardiovaskulære abnormiteter, som syntes at skyldes spontan eksprimering af genetiske forandringer. To forsøg med mus viste en varierende incidens (3-30 %) af ganespalte, og hos aber blev der observeret embryotab, men kun ved dosisniveauer, der var klart toksiske for mødrene.

Der er ikke rapporteret andre toksikologiske fund, som blev anset for værende relevante for det dosisniveau, der anbefales til patientbehandling.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Cellulose, mikrokrystallinsk

Povidon (PVP K-30)

Magnesiumhydroxid

Croscarmellosenatrium

Kolloid vandfri silica

Stearinsyre

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

Tartrazin Lake (E102)

Allura Red AC aluminium lake (E129)

Indigocarmin lake (E132)

Vanillin

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakning af transparent eller hvid, uigennemsigtig PVC eller PVC/PVdC med låg af aluminiumfolie.

Pakningsstørrelser

*250 mg*

8, 10, 12, 14, 14 (kalenderpakning), 16, 20, 30, 100 og 120 (10×12) (hospitalspakning).

*500 mg*

8, 10, 14, 14 (kalenderpakning), 16, 20, 21, 30, 42 og 100.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 250 mg: 48118

500 mg: 48119

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 30. juli 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

13. november 2024