

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clarithromycin Teva 250 mg tabletter, filmdrasjerte
Clarithromycin Teva 500 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

250 mg: hver filmdrasjert tablett inneholder 250 mg klaritromycin
500 mg: hver filmdrasjert tablett inneholder 500 mg klaritromycin

Hjelpestoffer med kjent effekt

250 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,30 mg tartrazin (E102) og 0,008 mg allurarød (E129).

500 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,14 mg tartrazin (E102) og 0,001 mg allurarød (E129).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjerte.

250 mg:

Gule, filmdrasjerte, ovale tabletter preget med "93" på den ene siden og "7157" på den andre.

500 mg:

Lysegule, filmdrasjerte, ovale tabletter preget med "93" på den ene siden og "7158" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Clarithromycin Teva er indisert til behandling av akutte og kroniske bakterieinfeksjoner hos voksne og ungdom fra 12 år forårsaket av klaritromycinfølsomme bakterier.

- Øvre luftveisinfeksjoner som faryngitt og sinusitt.
- Nedre luftveisinfeksjoner som akutte forverringer av kronisk bronkitt og samfunnservervet pneumoni.
- Infeksjoner i hud og bindevev av mild til moderat alvorlighetsgrad.

Clarithromycin Teva kan også brukes i passende kombinasjon med antibakterielle legemiddelregimer og et legemiddel mot ulcussykdom for utrydding av *H. pylori* hos pasienter med ulcussykdom assosiert med *H. pylori* (se pkt. 4.2).

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antibakterielle legemidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Klaritromycin-dosen avhenger av pasientens kliniske tilstand og må uansett defineres av legen.

250 mg og 500 mg tabletter er tilgjengelige.

Dosering

Voksne og ungdom (12 år og eldre)

Den anbefalte dosen er 250 mg to ganger daglig.

Ved alvorlige infeksjoner kan dosen økes til 500 mg to ganger daglig.

Ved luftveisinfeksjoner som skyldes høye resistensnivåer hos visse patogene mikroorganismer (f.eks. *S. pneumonia*), er penicillin fremdeles førstevalget. Klaritromycin kan brukes hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor penicillin eller når penicillin av andre årsaker ikke kan brukes.

Utryddelse av *H. pylori* hos voksne

Til pasienter med magesår som skyldes *H. pylori*-infeksjon, kan klaritromycin gis som en dose på 500 mg to ganger daglig i kombinasjon med annen egnet antimikrobiell behandling og protonpumpehemmere.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Kliniske studier har blitt gjennomført med klaritromycin suspensjon til pediatriske pasienter i alderen 6 måneder til 12 år. Barn under 12 år bør derfor bruke klaritromycin pediatrisk suspensjon (granulat til oral suspensjon). Det er ikke tilstrekkelig data til å anbefale et doseringsregime med klaritromycin IV-formulering til pasienter under 18 år.

Klaritromycin-tabletter egner seg ikke til barn under 12 år som veier mindre enn 30 kg. Andre legemiddelformer er bedre tilpasset for disse pasientene.

Eldre

Som for voksne.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance mindre enn 30 ml/min, vil doseringen av klaritromycin bli redusert med en halv, dvs. 250 mg en gang daglig, eller 250 mg to ganger daglig ved mer alvorlige infeksjoner. Behandling bør ikke overskride 14 dager hos disse pasientene.

Behandlingsvarighet

Varighet av klaritromycin-behandlingen avhenger av den kliniske tilstanden til pasienten og skal i alle tilfeller bestemmes av legen.

- Vanlig varighet er 6 til 14 dager.
- Behandlingen bør pågå i minst 2 dager etter at symptomene har avtatt.
- Ved infeksjoner forårsaket av *Streptococcus pyogenes* (gruppe A beta-hemolytiske streptokokker) bør behandlingsvarighet være minst 10 dager.

Kombinasjonsbehandling for utryddelse av *H. pylori*-infeksjon, f.eks. klaritromycin 500 mg (to 250 mg tabletter eller én 500 mg tablett) to ganger daglig i kombinasjon med amoxicillin 1.000 mg to ganger daglig og omeprazol 20 mg to ganger daglig bør pågå i 7 dager.

Administrasjonsmåte

Klaritromycin kan gis uavhengig av matinntak (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor andre makrolidantibiotika eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Samtidig administrasjon av klaritromycin og noen av de følgende legemidlene er kontraindisert; astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid eller terfenadin da dette kan resultere i QT forlengelse og hjertearytmi, inkludert ventrikulær takykardi, ventrikkelflimmer og torsade de pointes (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Samtidig administrasjon av tikagrelor, ivabradin eller ranolazin er kontraindisert.
- Samtidig administrasjon av klaritromycin og ergotalkaloider (f.eks. ergotamin eller dihydroergotamin) er kontraindisert, da dette kan resultere i ergottoksisitet (se pkt. 4.5).
- Samtidig administrasjon av klaritromycin og lomitapid er kontraindisert (se pkt. 4.5).
- Samtidig administrasjon av klaritromycin og peroral midazolam er kontraindisert (se pkt. 4.5).
- Klaritromycin må ikke brukes hos pasienter med tidligere QT-forlengelse (medfødt eller dokumentert ervervet QT-forlengelse) eller ventrikulær hjertearytmi, inkludert torsade de pointes (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Klaritromycin skal ikke brukes samtidig med HMG-CoA reduktasehemmere (statiner) som metaboliseres i stor grad av CYP3A4 (lovastatin eller simvastatin), da det er økt risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Som med andre sterke CYP3A4-hemmere, skal klaritromycin ikke brukes hos pasienter som tar kolkisin (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Klaritromycin må ikke gis til pasienter med elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi eller hypomagnesemi, pga. risiko for forlengelse av QT-intervallet).
- Klaritromycin er kontraindisert hos pasienter som lider av alvorlig leversvikt i kombinasjon med nedsatt nyrefunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Graviditet

Legen bør ikke foreskrive klaritromycin til gravide kvinner uten grundig avveining av nytte mot risiko, spesielt i første og andre trimester av graviditeten (se pkt. 4.6).

Nedsatt leverfunksjon

Klaritromycin metaboliseres hovedsakelig i leveren. Forsiktighet bør derfor utvises ved administrasjon av klaritromycin til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Hepatisk dysfunksjon, inkludert forhøyede leverenzymmer og hepatocellulær og/eller koleostatisk hepatitt, med eller uten gulsott, er rapportert for klaritromycin. Denne hepatiske dysfunksjonen kan være alvorlig og er vanligvis reversibel.

Det er rapportert tilfeller med fatal leversvikt (se pkt. 4.8). Noen pasienter kan ha hatt pre-eksisterende leversykdom eller de kan ha tatt andre levertoksiske legemidler. Pasienter må rådes

til å avslutte behandling og kontakte sin lege hvis det oppstår tegn og symptomer på leversykdom, slik som anoreksi, gulsott, mørk urin, kløe eller ømfintlig abdomen.

Nedsatt nyrefunksjon

Det må utvises forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Forsiktighet bør også utvises når klaritromycin gis til pasienter med moderat til alvorlig nyresvikt.

Diaré og kolitt

Pseudomembranøs kolitt er rapportert ved bruk av nesten alle antibakterielle midler, inkludert makrolider, og kan variere i alvorlighetsgrad fra mild til livstruende. *Clostridioides difficile*-assosiert diaré (CDAD) er rapportert ved bruk av nesten alle antibakterielle midler, inkludert klaritromycin, og kan variere i alvorlighetsgrad fra mild diaré til fatal kolitt. Behandling med antibakterielle midler endrer normalfloraen i kolon, og kan føre til overvekst av *C. difficile*. CDAD må vurderes hos alle pasienter som får diaré etter antibiotikabruk. Nøyaktig sykehistorie er nødvendig fordi CDAD er rapportert å forekomme mer enn 2 måneder etter bruk av antibakterielle legemidler. Seponering av klaritromycin bør derfor vurderes uavhengig av indikasjon. Mikrobiologisk testing bør utføres og passende behandling initieres. Legemidler som hemmer peristaltikken bør unngås.

Kolkisin

Det har vært rapporter etter markedsføring om kolkisintoksisitet ved samtidig bruk av klaritromycin og kolkisin, spesielt hos eldre og/eller pasienter med nedsatt nyrefunksjon, i noen tilfeller med fatalt utfall (se pkt. 4.5 og 4.8). Samtidig bruk av klaritromycin og kolkisin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Triazolobenzodiazepiner

Det bør utvises forsiktighet med hensyn til samtidig bruk av klaritromycin og triazolobenzodiazepiner, slik som triazolam, og intravenøs eller bukkal (opptak via slimhinnene i munnhulen) midazolam (se pkt. 4.5).

Aminoglykosider

Det bør utvises forsiktighet med hensyn til samtidig bruk av klaritromycin og andre ototoksiske legemidler, spesielt aminoglykosider. Overvåking av vestibulære og auditive funksjoner bør utføres under og etter behandling.

Kardiovaskulære hendelser

Forlenget QT-intervall, som reflekterer effekt på repolarisering av hjertet og gir risiko for utvikling av hjertearytmi og torsade de pointes, er sett hos pasienter behandlet med makrolider, inkludert klaritromycin (se pkt. 4.8).

På grunn av risiko for forlenget QT-intervall og ventrikulære arytmier (inkludert torsade de pointes), er bruken av klaritromycin kontraindisert

- hos pasienter som tar enten astemizol, cisaprid, domperidon, pimoqid eller terfenadin
- hos pasienter med elektrolyttforstyrrelser slik som hypomagnesemi eller hypokalemi
- og hos pasienter med en historikk med QT-forlengelse eller ventrikkelarytmi (se pkt. 4.3).

Videre må klaritromycin brukes med forsiktighet hos følgende pasienter:

- Pasienter med koronar arteriesykdom, alvorlig hjertesvikt, ledningsforstyrrelser eller klinisk relevant bradykardi
- Pasienter som tar andre legemidler forbundet med QT-forlengelse enn dem som er kontraindisert (se pkt. 4.5).

Epidemiologiske studier av risikoen for negative kardiovaskulære utfall med makrolider har vist varierende resultater. I enkelte observasjonsstudier er det identifisert en sjelden kortvarig risiko for arytmi, myokardinfarkt og kardiovaskulær mortalitet med makrolider, inkludert klaritromycin. Ved forskrivning av klaritromycin må hensynet til disse funnene veies opp mot fordelene med behandlingen.

Pneumoni

Med hensyn til utvikling av resistens overfor makrolidantibiotika hos *Streptococcus pneumoniae* er det viktig at følsomhetstesting gjennomføres ved forskrivning av klaritromycin ved ervervet pneumoni utenfor sykehus. Ved sykehuservervet pneumoni bør klaritromycin brukes i kombinasjon med passende tilleggsantibiotika.

Milde til moderate hud- og bløtdelsinfeksjoner

Disse infeksjonene er som regel forårsaket av *Staphylococcus aureus* eller *Streptococcus pyogenes*, som begge kan være resistente overfor makrolider. Det er derfor viktig at følsomhetstesting blir utført. I tilfeller hvor betalaktamantibiotika ikke kan brukes (for eksempel ved allergi), kan andre antibiotika, som f.eks. klindamycin, være førstevalg. Makrolider synes nå bare å ha en rolle ved noen infeksjoner i hud og bløtdeler, slik som dem forårsaket av *Corynebacterium minutissimum*, akne vulgaris og erysipelas og i tilfeller hvor penicillinbehandling ikke kan brukes.

Ved alvorlige akutte overfølsomhetsreaksjoner, slik som anafylaksi, alvorlige kutane bivirkninger (f.eks. akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), bør klaritromycinbehandling seponeres umiddelbart og passende behandling startes omgående.

HMG-CoA reduktasehemmere (statiner)

Samtidig bruk av klaritromycin og lovastatin eller simvastatin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av klaritromycin med andre statiner. Rabdomyolyse er rapportert hos pasienter som tar klaritromycin og statiner. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på myopati. I tilfeller hvor samtidig bruk av klaritromycin og statiner ikke kan unngås, er det anbefalt å forskrive den laveste registrerte statindosen. Bruk av et statin som ikke er avhengig av CYP3A4-metabolisme (f.eks. fluvastatin) kan vurderes (se pkt. 4.5).

Orale hypoglykemiske legemidler/insulin

Samtidig bruk av klaritromycin og orale hypoglykemiske legemidler (slik som sulfonylurea) og/eller insulin kan resultere i signifikant hypoglykemi. Det anbefales nøye kontroll av glukose (se pkt. 4.5).

Orale antikoagulantia

Det er risiko for alvorlig blødning og signifikant økning av International Normalized Ratio (INR) og protrombintid når klaritromycin brukes samtidig med warfarin (se pkt. 4.5). INR og protrombintid bør kontrolleres ofte når pasientene får klaritromycin og orale antikoagulantia samtidig.

Forsiktighet bør utvises når klaritromycin administreres samtidig med direktevirkende orale antikoagulantia, slik som dabigatran, rivaroksaban, apiksaban og edoksaban, spesielt til pasienter med høy risiko for blødning (se pkt. 4.5).

Helicobacter pylori

Bruk av antimikrobiell behandling, som klaritromycin, til behandling av *H. pylori*-infeksjoner kan selektere resistente organismer.

Superinfeksjoner

Langtidsbruk kan, som ved andre antibiotika, resultere i kolonisering av økt antall ikke-følsomme bakterier og sopp. Hvis superinfeksjoner forekommer, bør egnet behandling startes opp.

Kryssresistens og krysshypersensitivitet med andre antibiotika

En bør være oppmerksom på muligheten for kryssresistens mellom klaritromycin og andre makrolidantibiotika, samt linkomycin og klindamycin.

Pasienter som er overfølsomme overfor linkomycin eller klindamycin, kan også være overfølsomme overfor klaritromycin. Forsiktighet bør derfor utvises når klaritromycin forskrives til slike pasienter.

Myastenia gravis

I likhet med andre makrolider, kan klaritromycin forårsake utbrudd og forverring av myasthenia gravis og bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med myasthenia gravis.

CYP3A4-interaksjoner

Klaritromycin bør brukes med forsiktighet ved samtidig bruk med legemidler som induserer enzymet cytokrom CYP3A4 (se pkt. 4.5).

Klaritromycin er en CYP3A4-hemmer, og samtidig bruk av andre legemidler som i stor grad metaboliseres av dette enzymet bør begrenses til situasjoner hvor dette er klart indisert (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Tartrazin og allurarød AC

Dette legemidlet inneholder tartrazin (E102) og allurarød AC (E129) og kan forårsake allergiske reaksjoner.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjert tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Bruk av følgende legemidler er strengt kontraindisert på grunn av mulighet for alvorlige legemiddelinteraksjoner.

Astemizol, cisaprid, domperidon, pimoqid og terfenadin

Forhøyede nivåer av cisaprid er rapportert hos pasienter som får klaritromycin og cisaprid samtidig. Dette kan resultere i QT-forlengelse og hjerterytmier, inkludert ventrikkeltakykardi, ventrikkelflimmer og torsade de pointes. Lignende effekter er observert hos pasienter som tar klaritromycin og pimoqid samtidig (se pkt. 4.3).

Det er rapportert at makrolider forandrer metabolismen av terfenadin, noe som resulterer i forhøyede nivåer av terfenadin, som i enkelte tilfeller er assosiert med hjerterytmier slik som QT-forlengelse, ventrikkeltakykardi, ventrikkelflimmer og torsade de pointes (se pkt. 4.3). I en studie med 14 friske frivillige resulterte samtidig bruk av klaritromycin og terfenadin i to til

tredobbelt økning i serumnivået av den sure metabolitten av terfenadin, og i forlengelse av QT-intervallet, som ikke førte til noen klinisk oppdagbar effekt. Lignende effekter er observert ved samtidig bruk av astemizol og andre makrolider.

Kolkisin

Kolkisin er et substrat for både CYP3A og efflukstransportøren P-glykoprotein (P-gp). Klaritromycin og andre makrolider hemmer CYP3A og P-gp. Når klaritromycin og kolkisin brukes samtidig, kan hemming av P-gp og/eller CYP3A på grunn av klaritromycin føre til økt eksponering for kolkisin. Samtidig bruk av klaritromycin og kolkisin er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Ergotalkaloider

Rapporter etter markedsføring indikerer at samtidig bruk av klaritromycin og ergotamin eller dihydroergotamin er assosiert med akutt ergotamintoksisitet karakterisert av vasospasmer og iskemi i ekstremitetene og annet vev, inkludert sentralnervesystemet. Samtidig bruk av klaritromycin og ergotalkaloider er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Lomitapid

Samtidig administrering av klaritromycin og lomitapid er kontraindisert pga. potensialet for en markant økning i transaminaser (se pkt. 4.3).

HMG-CoA reduktasehemmere (statiner)

Samtidig bruk av klaritromycin med lovastatin eller simvastatin er kontraindisert (se pkt. 4.3) ettersom disse statinene i stor grad metaboliseres av CYP3A4. Samtidig behandling med klaritromycin øker plasmakonsentrasjonen, noe som øker risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse. Rapporter om rabdomyolyse er mottatt for pasienter som tar klaritromycin samtidig med disse statinene. Hvis behandling med klaritromycin ikke kan unngås, må behandling med lovastatin eller simvastatin seponeres under behandlingen.

Forsiktighet bør utvises når klaritromycin forskrives samtidig med statiner. I tilfeller hvor den samtidige bruken av klaritromycin og statiner ikke kan unngås, er det anbefalt å forskrive den laveste registrerte statindosen. Bruk av et statin som ikke er avhengig av CYP3A-metabolisme (f.eks. fluvastatin) kan vurderes. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på myopati.

Oral midazolam

Når midazolam administreres samtidig med klaritromycin tabletter (500 mg to ganger daglig), syvdobles midazolam AUC etter oral administrering av midazolam. Samtidig administrering av oral midazolam og klaritromycin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Tikagrelor eller ranolazin

Samtidig administrering av tikagrelor eller ranolazin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Effekter av andre legemidler på klaritromycin

Legemidler som induserer CYP3A (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, Johannesurt) kan indusere klaritromycin-metabolismen. Dette kan føre til sub-terapeutiske nivåer av klaritromycin og gi redusert effekt. Det kan videre være nødvendig å overvåke plasmanivåene av CYP3A-indusere da disse kan være økt på grunn av klaritromycins hemming av CYP3A (se også relevante preparatomtaler for CYP3A4-indusere som administreres). Samtidig administrasjon av rifabutin og klaritromycin førte til økning i rifabutin- og reduksjon i klaritromycin-serumnivå sammen med en økt risiko for uveitt.

Klaritromycin metaboliseres av enzymet CYP 3A4. Sterke hemmere av dette enzymet kan derfor hemme metabolismen av klaritromycin og gi økte plasmakonsentrasjoner av klaritromycin.

Følgende legemidler er kjent eller mistenkt for å påvirke sirkulerende konsentrasjoner av klaritromycin, og det kan være nødvendig å justere klaritromycindosen eller vurdere bruk av alternativ behandling.

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin og rifapentin

Sterke indukere av cytokrom P450-metabolismesystemet, slik som efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin og rifapentin, kan forsterke metabolismen av klaritromycin og dermed senke plasmanivåene av klaritromycin, samtidig med at den øker for 14-OH-klaritromycin, en metabolitt som også er mikrobiologisk aktiv. Siden de mikrobiologiske aktivitetene er forskjellige for ulike bakterier for klaritromycin og 14-OH-klaritromycin, kan den terapeutiske effekten som var påtenkt svekkes ved samtidig bruk av klaritromycin og enzymindusere.

Etravirin

Eksposering av klaritromycin ble redusert av etravirin, men konsentrasjonen av den aktive metabolitten 14-OH-klaritromycin ble økt. Da 14-OH-klaritromycin har redusert aktivitet mot *Mycobacterium avium* complex (MAC), kan total aktivitet mot dette patogenet bli endret. Derfor bør alternativer til klaritromycin vurderes ved behandlingen av MAC.

Flukonazol

Samtidig bruk av flukonazol 200 mg daglig og klaritromycin 500 mg to ganger daglig hos 21 friske frivillige førte til økninger i gjennomsnittlig steady-state klaritromycin minimumkonsentrasjon (C_{min}) og areal under kurven (AUC) med henholdsvis 33 % og 18 %. *Steady-state*-konsentrasjoner for den aktive metabolitten 14-OH-klaritromycin ble ikke signifikant påvirket ved samtidig bruk av flukonazol. Justering av klaritromycindosen er ikke nødvendig.

Antacida og ranitidin

Økt plasmakonsentrasjon av klaritromycin kan også forekomme ved samtidig administrasjon av antacida eller ranitidin. Dosejustering er ikke nødvendig.

Ritonavir

En farmakokinetikkstudie demonstrerte at den samtidige bruken av ritonavir 200 mg hver åttende time og klaritromycin 500 mg hver 12. time resulterte i en markert hemming av metabolismen av klaritromycin. Klaritromycin C_{max} økte med 31 %, C_{min} økte 182 % og AUC økte med 77 % med samtidig administrasjon av ritonavir. En i all hovedsak fullstendig hemming av dannelsen av 14-OH-klaritromycin ble vist. På grunn av det store terapeutiske vinduet til klaritromycin, er det ikke nødvendig med dosereduksjon hos pasienter med normal nyrefunksjon.

For pasienter med redusert nyrefunksjon, bør likevel følgende dosejusteringer bli vurdert:

For pasienter med kreatininclearance 30 til 60 ml/min bør dosen av klaritromycin bli redusert med 50 %.

For pasienter med kreatininclearance <30 ml/min bør dosen av klaritromycin reduseres med 75 %.

Klaritromycindoser større enn 1 g/dag bør ikke administreres samtidig med ritonavir.

Lignende dosejustering bør vurderes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon når ritonavir brukes som en farmakokinetisk forsterker med andre hiv-proteasehemmere inkludert atazanavir og saquinavir (se pkt. nedenfor, "Tosidige legemiddelinteraksjoner").

Effekt av klaritromycin på andre legemidler

CYP3A-baserte interaksjoner

Samtidig bruk av klaritromycin, som er kjent for å hemme CYP3A, og et legemiddel som primært metaboliseres av CYP3A kan være forbundet med økning i legemiddelkonsentrasjon som kan øke eller forlenge både den terapeutiske effekten og bivirkninger av det samtidige legemidlet.

På grunn av risikoen for forlenget QT-intervall og hjertearytmier, inkludert ventrikulær takykardi, ventrikulær fibrillasjon, og torsades de pointes, er bruk av klaritromycin kontraindisert hos pasienter som mottar CYP3A-substratene astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid og terfenadin (se pkt. 4.3 og 4.4).

Bruk av klaritromycin er også kontraindisert med ergotalkaloider, oral midazolam, HMG CoA reduktase-hemmere som i hovedsak metaboliseres av CYP3A4 (f.eks. lovastatin og simvastatin), kolkisin, tikagrelor, ivabradin og ranolazin (se pkt. 4.3). Samtidig administrering av klaritromycin og lomitapid er kontraindisert grunnet potensialet for en betydelig økning i transaminaser (se pkt. 4.3).

Forsiktighet er påkrevd dersom klaritromycin administreres samtidig med andre legemidler som er kjent som CYP3A-substrater, spesielt hvis CYP3A-substratet har en smal sikkerhetsmargin (for eksempel karbamazepin) og/eller substratet metaboliseres i utstrakt grad av dette enzymet.

Dosejustering kan vurderes og når det er mulig bør serumkonsentrasjoner av legemidler som primært metaboliseres av CYP3A kontrolleres nøye hos pasienter som samtidig bruker klaritromycin.

Legemidler eller legemiddelgrupper som er kjent for eller mistenkes for å metaboliseres av det samme CYP3A isoenzymet inkluderer (men listen er ikke fullstendig): alprazolam, karbamazepin, cilostazol, ciklosporin, disopyramid, ibrutinib, metylprednisolon, midazolam (intravenøs), omeprazol, orale antikoagulantia (f.eks. warfarin, rivaroksaban, apiksaban), atypiske antipsykotika (f.eks. kvetiapin), kinidin, rifabutin, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam og vinblastin. Legemidler som interagerer med lignende mekanismer via andre isoenzymer innen cytokrom P450-systemet omfatter fenytoin, teofyllin og valproat.

Orale antikoagulantia

Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK)

De direktevirkende orale antikoagulantia dabigatran og edoksaban er substrater for efflukstransportøren P-gp. Rivaroksaban og apiksaban metaboliseres via CYP3A4 og er også substrater for P-gp. Forsiktighet bør utvises når klaritromycin administreres samtidig med disse legemidlene, spesielt til pasienter med høy risiko for blødning (se pkt. 4.4.).

Warfarin og acenokumarol

Pasienter som mottar kombinasjonsterapi med klaritromycin og orale antikoagulantia kan, i isolerte tilfeller, oppleve økt farmakologisk effekt og til og med toksiske effekter av disse legemidlene. Internasjonal normalisert ratio (INR) eller protrombintider må monitoreres nøye den tiden pasienten mottar samtidig behandling med klaritromycin og orale antikoagulantia.

Antiarytmika

Det har vært rapporter etter markedsføring om torsade de pointes som forekom ved samtidig bruk av klaritromycin og kinidin eller disopyramid. Elektrokardiogrammer bør overvåkes for QT-forlengelse ved samtidig bruk av klaritromycin og disse legemidlene. Serumnivåer for kinidin og disopyramid bør overvåkes ved klaritromycinbehandling.

Rapporter etter markedsføring har vist hypoglykemi ved samtidig administrering av klaritromycin og disopyramid. Blodglukosenivåer bør derfor overvåkes ved samtidig administrering av klaritromycin og disopyramid.

Orale hypoglykemiske legemidler/insulin

Inhibering av CYP3A-enzymet av klaritromycin kan bli involvert og forårsake hypoglykemi ved samtidig bruk av visse hypoglykemiske legemidler slik som nateglinid og repaglinid. Nøye overvåkning av glukose er anbefalt.

Omeprazol

Klaritromycin (500 mg hver 8. time) ble gitt i kombinasjon med omeprazol (40 mg daglig) til friske frivillige voksne. Steady-state plasmakonsentrasjon for omeprazol ble økt (C_{max} , AUC_{0-24} , og $t_{1/2}$ økte med henholdsvis 30 %, 89 % og 34 %) ved samtidig bruk av klaritromycin. Gjennomsnittlig 24-timers gastrisk pH-verdi var 5,2 når omeprazol ble gitt alene og 5,7 når omeprazol ble gitt samtidig med klaritromycin.

Sildenafil, tadalafil og vardenafil

Hver av disse fosfodiesterasehemmerne metaboliseres, i det minste delvis, av CYP3A, og CYP3A kan hemmes av samtidig administrert klaritromycin. Samtidig bruk av klaritromycin og sildenafil, tadalafil eller vardenafil vil sannsynligvis resultere i økt eksponering for fosfodiesterasehemmer. Redusert dosering av sildenafil, tadalafil og vardenafil bør vurderes når disse legemidler brukes samtidig med klaritromycin.

Teofyllin og karbamazepin

Resultater fra kliniske studier indikerer at det var en moderat, men statistisk signifikant ($p \leq 0,05$) økning i nivå av sirkulerende teofyllin eller karbamazepin når et av disse legemidlene ble gitt samtidig med klaritromycin. Det kan være nødvendig å vurdere dosereduksjon.

Tolterodin

Den primære metaboliseringsveien for tolterodin er via 2D6 isoformen av cytokrom P450 (CYP2D6). I en undergruppe av populasjonen som mangler CYP2D6 er imidlertid metabolismevei via CYP3A identifisert. I denne populasjons-undergruppen resulterer hemming av CYP3A i signifikant høyere serumkonsentrasjoner av tolterodin. Reduksjon av tolterodindosen kan være nødvendig ved tilstedeværelse av CYP3A-hemmere, slik som klaritromycin, i populasjonen av svake CYP2D6-metaboliserere.

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

Når midazolam ble administrert samtidig med klaritromycin tabletter (500 mg to ganger daglig), økte midazolam AUC 2,7 ganger etter intravenøs administrasjon av midazolam. Hvis intravenøs midazolam gis samtidig som klaritromycin, bør pasienten overvåkes nøye slik at det er mulig å justere dosen. Opptak av midazolam via oromukosal rute, hvor man unngår førstepassasjemetabolisme av legemidlet, vil mest sannsynlig resultere i en lignende interaksjon som den som er observert etter intravenøs administrering av midazolam sammenlignet med peroral administrasjon. De samme forholdsreglene bør gjelde også for andre benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A, inkludert triazolam og alprazolam. Interaksjon mellom

benzodiazepiner som ikke metaboliseres via CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam) og klaritromycin er lite trolig.

Det har vært rapporter etter markedsføring om legemiddelinteraksjoner og effekter på sentralnervesystemet (CNS) (for eksempel søvnighet og forvirring) ved samtidig bruk av klaritromycin og triazolam. Overvåking av pasienten for økt farmakologisk CNS-effekt anbefales.

Ciklosporin, takrolimus og sirolimus

Samtidig bruk av oralt klaritromycin og ciklosporin eller takrolimus har ført til mer enn 2 ganger økning i C_{min} for både ciklosporin og takrolimus. Lignende effekt forventes også for sirolimus. Når behandling med klaritromycin skal initieres hos pasienter som alt får et av disse immunsuppressive legemidlene, bør plasmanivåene av ciklosporin, takrolimus eller sirolimus overvåkes nøye for å eventuelt kunne justere dosen. Når klaritromycin seponeres hos disse pasientene er igjen nøye overvåkning av plasmanivåer av ciklosporin, takrolimus eller sirolimus nødvendig for å kunne justere dosen.

Aprepitant, eletriptan, halofantrin og ziprasidon

Det foreligger ingen *in vivo* data fra mennesker som beskriver interaksjoner mellom klaritromycin og følgende legemidler: aprepitant, eletriptan, halofantrin og ziprasidon. Likevel skal disse legemidlene brukes med forsiktighet sammen med klaritromycin, ettersom *in vitro* data antyder at disse legemidlene er CYP3A4-substrater.

Eletriptan skal ikke administreres samtidig med CYP3A4-hemmere slik som klaritromycin.

Kortikosteroider

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av klaritromycin og systemiske og inhalerte kortikosteroider som primært metaboliseres av CYP3A på grunn av potensialet for økt systemisk eksponering for kortikosteroider. Ved samtidig bruk bør pasientene overvåkes nøye med tanke på systemiske bivirkninger av kortikosteroider.

Andre legemiddelinteraksjoner

Aminoglykosider

Forsiktighet anbefales ved samtidig administrering av klaritromycin med andre ototoksiske legemidler, spesielt aminoglykosider (se pkt. 4.4).

Digoksin

Digoksin antas å være et substrat for efflukstransportøren P-glykoprotein (P-gp). Klaritromycin er kjent for å hemme P-gp. Når klaritromycin og digoksin brukes samtidig kan hemming av P-gp på grunn av klaritromycin føre til økt eksponering for digoksin. Økte serumkonsentrasjoner av digoksin hos pasienter som får klaritromycin og digoksin samtidig er også rapportert ved legemiddelovervåking etter markedsføring. Noen pasienter har vist kliniske tegn på digoksin-toksisitet, inkludert potensielt fatale arytmier. Serumkonsentrasjoner av digoksin bør overvåkes nøye når pasienter får digoksin og klaritromycin samtidig.

Zidovudin

Samtidig oral administrasjon av klaritromycin tabletter og zidovudin til hivinfiserte voksne pasienter kan føre til nedsatte steady-state-konsentrasjoner av zidovudin. Fordi klaritromycin synes å innvirke på absorpsjon av samtidig administrert oralt zidovudin kan denne interaksjonen i stor grad unngås ved å gi dosene med klaritromycin og zidovudin med 4 timers mellomrom. Denne interaksjonen synes ikke å forekomme hos pediatriske hivinfiserte pasienter som tar

klaritromycinsuspensjon sammen med zidovudin eller dideoksyinosin. Denne interaksjonen er lite sannsynlig når klaritromycin gis som intravenøs infusjon.

Fenytoin og valproat

Det har vært spontanrapporter eller publiserte rapporter om interaksjoner mellom CYP3A-hemmere, inkludert klaritromycin, og legemidler som man ikke forventet ble metabolisert via CYP3A (for eksempel fenytoin og valproat). Målinger av serumnivåer anbefales for slike legemidler når de brukes samtidig med klaritromycin. Forhøyede serumnivåer er rapportert.

Hydroksyklorokin og klorokin

Klaritromycin bør benyttes med forsiktighet hos pasienter som får disse legemidlene, som er kjent for å forlenge QT-intervallet, på grunn av potensialet for å indusere hjertearytmi og alvorlige kardiovaskulære hendelser.

Tosidige legemiddelinteraksjoner

Atazanavir

Både klaritromycin og atazanavir er substrater og hemmere av CYP3A, og det er påvist en tosidig legemiddelinteraksjon. Samtidig administrasjon av klaritromycin (500 mg to ganger daglig) og atazanavir (400 mg en gang daglig) ga en dobling i eksponering for klaritromycin og en 70 % reduksjon i eksponering for 14-OH-klaritromycin, og en økning på 28 % i AUC for atazanavir. På grunn av det store terapeutiske vindu for klaritromycin bør det ikke være nødvendig med dosereduksjon hos pasienter med normal nyrefunksjon.

For pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 30 til 60 ml/min) bør klaritromycindosen reduseres med 50 %.

For pasienter med kreatinin clearance < 30 ml/min bør klaritromycindosen reduseres med 75 % ved å bruke en passende formulering av klaritromycin.

Klaritromycindoser på mer enn 1000 mg per dag bør ikke gis samtidig med proteasehemmere.

Kalsiumkanalblokkere

Forsiktighet anbefales ved samtidig administrering av klaritromycin og kalsiumkanalblokkere metabolisert av CYP3A4 (f.eks. verapamil, amlodipin, diltiazem) da det er risiko for hypotensjon. Plasmakonsentrasjon av klaritromycin så vel som kalsiumkanalblokkere kan øke på grunn av interaksjonen. Hypotensjon, bradyarytmi og melkesyreacidose er observert hos pasienter som tar klaritromycin og verapamil samtidig.

Itrakonazol

Både klaritromycin og itraconazol er substrater og hemmere av CYP3A, som fører til en tosidig legemiddelinteraksjon. Klaritromycin kan øke plasmanivåene av itraconazol, og itraconazol kan øke plasmanivåene av klaritromycin. Pasienter som tar itraconazol og klaritromycin samtidig bør overvåkes nøye for tegn eller symptomer på økt eller forlenget farmakologisk effekt.

Saquinavir

Både klaritromycin og saquinavir er substrater og hemmere av CYP3A, og det er vist en tosidig legemiddelinteraksjon. Samtidig administrasjon av klaritromycin (500 mg to ganger daglig) og saquinavir (myke gelatinkapsler, 1200 mg tre ganger daglig) til 12 friske frivillige resulterte i steady-state AUC- og C_{max}-verdier for saquinavir som var 177 % og 187 % høyere enn dem som ble oppnådd med saquinavir alene. Klaritromycin AUC- og C_{max}-verdier var ca. 40 % høyere enn dem som ble oppnådd med klaritromycin alene. Det er ikke nødvendig med dosejustering når de to legemidlene gis samtidig i en begrenset tidsperiode i de dosene/formuleringene som er undersøkt. Observasjoner fra legemiddelinteraksjonsstudier med formuleringen myke

gelatinkapsler er ikke nødvendigvis representative for effektene som sees ved bruk av saquinavir harde gelatinkapsler. Observasjoner fra legemiddelinteraksjonsstudier med saquinavir alene er ikke nødvendigvis representative for effektene som sees ved saquinavir/ritonavir-behandling. Når saquinavir gis samtidig med ritonavir bør det tas hensyn til mulige effekter av ritonavir på klaritromycin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Klaritromycins sikkerhet for bruk under graviditet er ikke vist. Basert på variable resultat fra dyrestudier og erfaring hos mennesker, kan ikke muligheten for bivirkninger på embryoføtal utvikling bli utelukket. Noen observasjonsstudier, som evaluerte eksponering for klaritromycin under første og andre trimester, har rapportert om økt risiko for spontanabort sammenlignet med ingen bruk av eller bruk av annen antibiotika i samme periode. Tilgjengelige epidemiologiske studier på risiko for store medfødte misdannelser ved bruk av makrolider, inkludert klaritromycin, under graviditet gir motstridende resultater.

Bruk under graviditet anbefales derfor ikke uten nøye vurdering av fordeler mot risiko.

Amming

Sikkerheten av klaritromycin ved bruk under amming av nyfødte er ikke kjent. Klaritromycin skilles ut i morsmelk i små mengder. Det er estimert at et barn som kun har blitt ammet vil få ca. 1,7 % av morens vekstjusterte dose av klaritromycin. Diaré og soppinfeksjoner i mukosale membraner kan forekomme hos det diende spedbarnet, og avslutning av amming kan måtte være nødvendig. Det skal også tas hensyn til mulighet for sensitisering. Mors nytte bør derfor vurderes i forhold til potensiell risiko for spedbarnet.

Fertilitet

Det foreligger ingen data som beskriver effekten av klaritromycin på fertilitet hos mennesker. Hos rotter har fertilitetsstudier ikke vist noen skadelige effekter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det bør tas hensyn til potensiell svimmelhet, vertigo, forvirring og desorientering, som kan forekomme med legemidlet, før pasienten kjører eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofil

De hyppigste og mest vanlige bivirkningene relatert til klaritromycinbehandling for både voksen og pediatrik populasjon er buksmerter, diaré, kvalme, oppkast og smaksendringer. Disse bivirkningene er vanligvis milde og er i overensstemmelse med kjent sikkerhetsprofil for makrolidantibiotika. (Se "Tabell med bivirkninger" pkt. 4.8).

Det var ingen signifikant forskjell i insidens av disse gastrointestinale bivirkningene i kliniske studier mellom pasientpopulasjoner med eller uten mykobakterielle infeksjoner på forhånd.

b. Tabell med bivirkninger

Tabellen nedenfor viser bivirkninger som er rapportert i kliniske studier og i rapporter etter markedsføring med klaritromycin tabletter, granulat til oral suspensjon, pulver til injeksjonsoppløsning, depottabletter og tabletter med modifisert frisetting.

Disse reaksjonene anses å ha i det minste en mulig sammenheng med klaritromycin og presenteres i henhold til organklasser og frekvens ved bruk av følgende definisjon: svært vanlige ($>1/10$), vanlige ($>1/100$, $<1/10$), mindre vanlige ($>1/1\,000$, $<1/100$), sjeldne ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$), svært sjeldne ($<1/10\,000$) og ikke kjent (bivirkninger rapportert etter markedsføring. Frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger vist etter fallende alvorlighetsgrad når alvorlighetsgrad kan vurderes.

Organklasser og system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($>1/100$ til $<1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $<1/100$)	Svært sjeldne ($<1/10\,000$)	Ikke kjent* (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Cellulitt ¹ , candidiasis, gastroenteritt ² , infeksjon ³ , vaginal infeksjon		Pseudomembranøs kolitt, erysipelas, erytrasma
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Leukopeni, nøytropeni ⁴ , trombocytopeni ³ , eosinofili ⁴		Agranulocytose, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktoid reaksjon ¹ , overfølsomhet		Anafylaktisk reaksjon, angioødem
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Anoreksi, redusert appetitt		Hypoglykemi ⁵
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet	Angst, nervøsitet ³		Psykotisk lidelse, forvirringstilstand ⁵ , endret personlighet, depresjon, desorientering, hallusinasjon, unormale drømmer, mani
Nevrologiske sykdommer		Dysgeusi, hodepine	Tap av bevissthet ¹ , dyskinesi ¹ , svimmelhet, søvnighet ⁵ , tremor		Kramper, ageusi, parosmi, anosmi, parestesier
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo, redusert hørsel, tinnitus		Døvhets
Hjertesykdommer			Hjertestans ¹ , atrieflimmer ¹ , forlenget QT-intervall på EKG,		Torsade de pointes, ventrikkeltakykardi, ventrikkelflimmer

			ekstrasystoler ¹ , palpitasjoner		
Karsykdommer		Vasodilatasjon ¹			Blødning
Sykdommer i respirasjonso rganer, thorax og mediastinum			Astma ¹ , epistaksis ² , lungeemboli ¹		
Gastrointestinale sykdommer		Diaré, oppkast, dyspepsi, kvalme, magesmerter	Øsofagitt ¹ , gastroøsofagal refluks ² , gastritt, proktalgi ² , stomatitt, glossitt, abdominal distensjon ⁴ , forstoppelse, munntørrehet, eruktasjon, flatulens		Akutt pankreatitt, misfarging av tunge, misfarging av tenner
Sykdommer i lever og galleveier		Unormale leverfunksjonsprøver	Kolestase ⁴ , hepatitt ⁴ , økt alanin aminotransferase, økt aspartat aminotransferase, økt gammaglutamyltransferase ⁴		Leversvikt, hepatocellulær gulsott
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, hyperhidrose	Bulløs dermatitt ¹ , kløe, urtikaria, makulopapulært utslett ³		Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR) (f.eks. akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)), akne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Muskelspasmer ³ , muskelskjelett stivhet ¹ , myalgi ² , artralgi		Rabdomyolyse ^{2,5} , myopati
Sykdommer i nyre og urinveier			Økt kreatinin i blod ¹ , økt urea i blod ¹		Nyresvikt, interstitiell nefritt
Generelle	Flebitt på	Smerte på	Sykdomsfølels		

lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	injeksjonsstedet ^{1,5}	injeksjonsstedet ^{1,5} , inflammasjon på injeksjonsstedet ^{1,5}	e ⁴ , pyreksi ³ , asteni, brystmerter ⁴ , frysninger ⁴ , fatigue ⁴		
Undersøkelser			Unormal albumin globulin ratio ¹ , økt alkalisk fosfatase i blod ⁴ , økt laktat dehydrogenase i blod ⁴		Økt Internasjonal normalisert ratio (INR), forlenget protrombintid, misfarget urin

*Ettersom disse rapporteres frivillig fra en populasjon av ukjent størrelse, er det ikke alltid mulig å estimere frekvensen eller å etablere en kausalitet til eksponering av legemiddel. Pasienteksponeringen er beregnet til å være større enn en milliard pasientbehandlingsdager for klaritromycin.

¹ Bivirkninger rapportert bare for formuleringen pulver til injeksjonsoppløsning

² Bivirkninger rapportert bare for formuleringen depottabletter

³ Bivirkninger rapportert bare for formuleringen granulat til oral suspensjon

⁴ Bivirkninger rapportert bare for formuleringen immediate release tabletter

⁵ Se pkt. "Beskrivelse av enkelte bivirkninger"

c. Beskrivelse av enkelte bivirkninger

Flebitt på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, smerte etter punktur av blodkar på injeksjonsstedet og inflammasjon på injeksjonsstedet er spesifikke for klaritromycin intravenøs formulering.

I noen av rapportene om rabdomyolyse ble klaritromycin gitt samtidig med andre legemidler som er assosiert med rabdomyolyse (slik som statiner, fibrater, kolkisin eller allopurinol) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det har vært sjeldne rapporter om hypoglykemi, hvorav noen har forekommet hos pasienter som samtidig brukte orale hypoglykemiske legemidler eller insulin. (se pkt. 4.4 og 4.5).

Det har vært rapporter etter markedsføring om legemiddelinteraksjoner og CNS-effekter (for eksempel søvnighet og forvirring) ved samtidig bruk av klaritromycin og triazolam. Det anbefales at pasienten overvåkes for forsterkede CNS-farmakologiske effekter (se pkt. 4.5).

I sjeldne tilfeller har det forekommet rapporter om klaritromycin depottabletter i avføringen, og mange av disse har forekommet hos pasienter med anatomisk (inkludert ileostomi eller kolostomi) eller funksjonell gastrointestinal forstyrrelse eller forkortet GI passasjetid. I flere rapporter har det forekommet rester i forbindelse med diaré. Det anbefales at pasienter som finner tablettrester i avføringen og ikke får noen bedring i sin tilstand bytter til en annen klaritromycinformulering (for eksempel suspensjon) eller at annet antibiotikum.

Spesiell populasjon: Bivirkninger hos Immunsviktpasienter (se pkt. "Andre spesielle populasjoner")

d. Pediatrisk populasjon

Det er gjennomført kliniske studier med bruk av klaritromycin suspensjon for barn hos barn i alderen 6 måneder til 12 år. Barn under 12 år bør derfor bruke klaritromycin suspensjon for barn.

Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn antas å være tilsvarende som hos voksne.

e. Andre spesielle populasjoner

Immunsviktpasienter

Hos aids- og andre immunsviktpasienter som er behandlet med høye doser med klaritromycin over lengre tidsperioder for mykobakterieinfeksjoner var det ofte vanskelig å skille mellom bivirkninger som muligens var assosiert med bruk av klaritromycin og underliggende tegn på sykdom i forbindelse med Human Immunsvikt-Virus (hiv) eller samtidig annen sykdom.

Hos voksne pasienter var de mest vanlige forekommende bivirkninger hos pasienter som ble behandlet med klaritromycin i dagsdoser på 1000 mg og 2000 mg: kvalme, oppkast, smaksendringer, magesmerter, diaré, utslett, flatulens, hodepine, forstoppelse, hørselsforstyrrelser, økninger i serumglutamin oksaleddiksyre transaminaser (SGOT) og serum glutamin pyruvat-transaminase (SGPT). Andre bivirkninger med lav frekvens var dyspné, insomni og munntørrehet. Insidensen var sammenlignbar for pasienter som fikk 1000 mg og 2000 mg, men var vanligvis ca. 3-4 ganger så hyppig hos de pasientene som fikk dagsdoser på 4000 mg klaritromycin.

Hos disse immunsvikt-pasientene ble det gjort vurdering av laboratorieverdier ved å analysere de verdiene som lå utenfor de svært unormale verdiene (dvs. ekstremt høye eller lave grenser) for den enkelte spesifiserte prøven. På grunnlag av disse kriteriene hadde ca. 2 % til 3 % av de pasientene som fikk 1000 mg eller 2000 mg klaritromycin daglig svært unormale forhøyede verdier av SGOT og SGTP, og unormalt lave verdier av hvite blodceller og blodplater. En mindre prosentandel av pasientene i disse to doseringsgruppene hadde også forhøyede nivåer av ureanitrogen i blodet. En noe høyere insidens av unormale verdier ble funnet for pasienter som fikk 4000 mg daglig for alle parametre unntatt hvite blodceller.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Rapporter indikerer at inntak av store mengder klaritromycin kan forventes å gi gastrointestinale symptomer. Symptomer på overdosering vil i stor grad svare til bivirkningsprofilen. En pasient som tidligere hadde bipolar lidelse inntok 8 g klaritromycin og fikk endret mentalstatus, paranoid oppførsel, hypokalemi og hypoksemi.

Behandling

Det finnes ikke noe spesifikt antidot mot overdosering. Serumnivåene av klaritromycin er ikke forventet å bli tilstrekkelig påvirket av hemodialyse og peritoneal dialyse, som ved andre makrolider.

Bivirkninger som følger overdoseringen bør behandles hurtig eliminasjon av ikke absorbert legemiddel og støttende tiltak. Alvorlige akutte allergiske reaksjoner kan sees i sjeldne tilfeller, f.eks. anafylaktisk sjokk. Ved første tegn på overfølsomhetsreaksjoner bør behandling med klaritromycin seponeres og passende tiltak iverksettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, makrolider.
ATC-kode: J01F A09

Virkningsmekanisme

Klaritromycin er et semisyntetisk derivat av erytromycin A. Den antibakterielle virkningen utøves ved binding til 50S ribosom-subenheten hos følsomme bakterier og undertrykking av proteinsyntesen. Klaritromycin er svært potent mot en rekke aerobe og anaerobe gram-positive og gram-negative organismer. Minste hemmende konsentrasjon (MICs) for klaritromycin er vanligvis halvparten av MICs for erytromycin.

14-hydroksymetabolitten av klaritromycin har også antimikrobiell aktivitet. MIC for denne metabolitten er lik eller to ganger høyere enn MIC for modersubstansen, med unntak av for *H. influenzae* hvor 14-hydroksymetabolitten er to ganger mer aktiv enn modersubstansen.

Farmakokinetikk-/farmakodynamikkforhold

Klaritromycin distribueres i utstrakt grad i kroppens vev og væsker. På grunn av høy vevspermeabilitet er intracellulære konsentrasjoner høyere enn serumkonsentrasjoner. Klaritromycinkonsentrasjoner i tonsiller og lungevev er 2 til 6 ganger høyere enn de som er observert i serum. Vevs- og serumkonsentrasjoner observert i studiene med Abbotts vanlige ("immediate release") tabletter er presentert i tabellen under:

Gjennomsnittlige konsentrasjoner av klaritromycin [250 mg 2 ganger daglig]

Type vev	Vev	Serum
Tonsiller	1,6 µg/g	0,8 µg/ml
Lunge	8,8 µg/g	1,7 µg/ml

Klaritromycin akkumuleres i stor grad i alveolære makrofager (AM), med nivåer som er cirka 100 til 600 ganger høyere enn i plasma og 4 til 18 ganger høyere enn i epitelvæske, hos de fleste forsøkspersoner. Mens konsentrasjoner av 14(R)-hydroksyklaritromycin i AM ikke var kvantifiserbar hos noen forsøkspersoner og i stedet ganske variable, så var AM-nivåene som regel like for vanlige tabletter og depottabletter. Konsentrasjoner i AM var større enn i plasma, men akkumuleringen var mindre for metabolitten enn for modersubstansen klaritromycin.

Resistensmekanismer

Resistensmekanismer for makrolid-antibiotika inkluderer endring av målsete for antibiotikumet eller er basert på modifisering og/eller aktiv utpumping av antibiotikumet. Utvikling av resistens kan medieres via kromosomer eller plasmider, indueres eller eksistere allerede. Makrolidresistente bakterier utvikler enzymer som fører til metylering av residualt adenin på ribosomalt RNA og følgelig hemming av antibiotika-binding til ribosomet. Makrolidresistente organismer er vanligvis kryss-resistente for linkosamider og streptogramin B basert på metyleringen av ribosom-bindingssetet. Klaritromycin er også blant de sterkeste inducere av dette

enzymet. Makrolider har videre en bakteriostatisk virkning ved hemming av peptidyltransferase for ribosomer.

Fullstendig kryssresistens finnes blant klaritromycin, erytromycin og azitromycin. Meticillin-resistente stafylokokker og penicillin-resistente *Streptococcus pneumoniae* er resistente mot makrolider som klaritromycin.

Brytningspunkter (EUCAST, v.12,0; 2022)

Følgende brytningspunkter for klaritromycin, som skiller følsomme organismer fra resistente organismer, er utarbeidet av "European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST).

Brytningspunkter (MIC Breakpoints)		
Mikroorganisme	Følsomhet	Resistens
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> ¹ (gruppe A, B, C og G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
¹ Erytromycin kan brukes til bestemmelse av følsomhet overfor klaritromycin.		

Følsomhet

Forekomst av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for ulike specier, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Ekspertene bør konsulteres, om nødvendig, dersom lokal forekomst av resistens er slik at nytten av et legemiddel er tvilsom ved noen typer infeksjoner.

Kategori 1: følsomme organismer		
Gram-positive	Gram-negative	Andre
<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus niger</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Streptococcus group F</i>	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> § <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR) <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycobacterium intracellulare</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Kategori 2: organismer, der ervervet resistens kan være problematisk#		
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistent eller følsom* overfor meticillin) + <i>Staphylococcus</i> , koagulasenegativ + <i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptococcus gruppe B, C, G</i> <i>Streptococcus spp.</i>		
Kategori 3: resistente organismer		
Enterobacteriaceae Ikke-laktosefermenterende gram-negative staver		

* Arter hvor effekten er vist i kliniske undersøkelser (hvis følsomme)
§ brytningspunkter for makrolider og beslektede antibiotika er fastsatt for å kategorisere villtype H. influenzae som intermediat
+ Viser arter med observert høy resistens (dvs høyere enn 50%) i et eller flere områder/land/region(er) i EU
≥ 10 % resistens i minst ett land i EU

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Klaritromycin absorberes raskt og tilnærmet fullstendig fra gastrointestinaltrakten - spesielt i jejunum - men gjennomgår omfattende førstepassasjemetabolisme etter oral administrasjon. Absolutt biotilgjengelighet av en 250 mg klaritromycin tablett er omtrent 50 %. Mat forsinket absorpsjon noe, men påvirker ikke absolutt biotilgjengelighet. Klaritromycin tabletter kan derfor gis uten hensyn til mat. Grunnet kjemisk struktur (6-O-metylerytromycin) er klaritromycin ganske resistent mot degradering av magesyre. Maksimalt plasmanivå på 1-2 µg/ml klaritromycin ble observert hos voksne etter oral administrasjon av 250 mg to ganger daglig. Etter administrasjon av 500 mg klaritromycin to ganger daglig var maksimalt plasmanivå på 2,8 µg/ml.

Etter administrasjon av 250 mg klaritromycin to ganger daglig nådde den mikrobiologisk aktive 14-hydroksy-metabolitten maksimal plasmakonsentrasjon på 0,6 µg/ml. *Steady state* nås innen 2 dager dosering.

Distribusjon

Klaritromycin trenger godt inn i de ulike vevsrom med et estimert distribusjonsvolum på 200-400 liter. Klaritromycin gir konsentrasjoner i enkelte vev som er flere ganger høyere enn de sirkulerende substansnivåene. Økte nivåer er funnet i både tonsillene og lungevev. Klaritromycin penetrerer også tarmmucosa.

Omtrent 80 % klaritromycin bindes til plasmaproteiner ved terapeutiske nivåer.

Biotransformasjon og eliminasjon

Klaritromycin metaboliseres raskt og tilnærmet fullstendig i leveren via cytokrom P450-systemet. Metabolismen involverer hovedsaklig N-dealkylering, oksidering og stereospesifikk hydroksylering ved posisjon C14.

Klaritromycins farmakokinetikk er ikke-lineær grunnet metning av hepatisk metabolisme ved høye doser. Eliminasjonshalveringstiden økte fra 2-4 timer etter administrasjon av 250 mg klaritromycin to ganger daglig til 5 timer etter administrasjon av 500 mg klaritromycin to ganger daglig. Halveringstiden for den aktive 14-hydroksy-metabolitten varierer fra 5 til 6 timer etter administrasjon av 250 mg klaritromycin to ganger daglig.

Etter oral administrasjon av radioaktivt klaritromycin ble 70-80 % gjenfunnet i fæces. Omtrent 20-30 % av klaritromycin gjenfinnes som uendret aktiv substans i urin. Denne andelen øker når dosen øker. Nyreinsuffisiens øker klaritromycinnivåene i plasma hvis dosen ikke reduseres.

Total plasmaclearance er estimert til omtrent 700 ml/min med renal clearance på omtrent 170 ml/min.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon: Redusert nyrefunksjon fører til økte plasmanivåer av klaritromycin og aktive metabolitter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I fire-ukers dyrestudier ble toksisiteten av klaritromycin funnet å være relatert til dose og varighet av behandling. Hos alle arter ble de første tegn på toksisitet observert i leveren hvor lesjoner ble sett innen 14 dager hos hunder og aper. De systemiske eksponeringsnivåene relatert til denne toksisiteten er ikke kjent i detalj, men toksiske doser var klart høyere enn de terapeutiske doser anbefalt for mennesker.

Det ble ikke funnet mutagene effekter i *in vitro* og *in vivo*-studier med klaritromycin.

Studier av reproduksjonstoksitet viste at administrasjon av klaritromycin-doser på to ganger klinisk dose til kanin (iv) og ti ganger klinisk dose til ape (po) førte til økte insidens av spontanaborter. Disse dosene var relatert til toksitet hos mor. Det ble ikke registrert embryotoksitet eller teratogenisitet i rottestudier. Kardiovaskulære misdannelser ble riktignok observert hos rotter som ble behandlet med 150 mg/kg/dag. Ved doser 70 ganger klinisk dose oppsto det hos mus ganespalte med varierende insidens (3-30 %).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Natriumstivelseglykolat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Povidon (PVP K-30)
Magnesiumhydroksid
Krysskarmellosenatrium
Silika, kolloidal vannfri
Stearinsyre
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Makrogol 400
Tartrazin (E102)
Allurarød AC (E129)
Indigotin (E132)
Vanillin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar blisterbrettet i ytteremballasjen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Clarithromycin Teva 250 mg:

Tilgjengelig i blisterpakninger av transparent eller hvit ugjennomsiktig PVC eller PVC/PVdC med aluminiumsfolie på baksiden, med 7, 8, 10, 12, 14, 14 tabletter i kalenderpakning, 16, 20, 30, 100 tabletter og 120 tabletter (10x12) som sykehuspakning.

Clarithromycin Teva 500 mg:

Tilgjengelig i blisterpakninger av transparent eller hvit ugjennomsiktig PVC eller PVC/PVdC med aluminiumsfolie på baksiden, med 7, 8, 10, 14, 14 tabletter i kalenderpakning, 16, 20, 21, 30, 42 og 100

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

250 mg: 05-3533

500 mg: 05-3534

9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03.01.2006

Dato for siste fornyelse: 30.06.2009

10. OPPDATERINGSDATO

04.03.2024