

1. LEGEMIDLETS NAVN

Klacid 25 mg/ml og 50 mg/ml granulat til mikstur

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml ferdigblandet Klacid 25 mg/ml mikstur inneholder:

Klaritromycin 25 mg

Hjelpestoffer med kjent effekt: sukrose 550 mg, risinusolje 3,2 mg

1 ml ferdigblandet Klacid 50 mg/ml mikstur inneholder:

Klaritromycin 50 mg

Hjelpestoffer med kjent effekt: sukrose 455 mg, risinusolje 6,4 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat til mikstur

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Streptokokk-tonsillitt, akutt otitis, pneumoni ervervet utenfor sykehus, samt hud- og bløtdelsinfeksjoner forårsaket av mikroorganismer følsomme for klaritromycin, og der penicilliner er mindre egnet og ved penicillinallergi. (se pkt. 4.4 og 5.1 om følsomhetstesting)
Voksne og barn over 12 år: Akutt eksaserbasjon av kronisk bronkitt. Øvrige infeksjoner i øvre luftveier forårsaket av mikroorganismer følsomme for klaritromycin, og der penicilliner er mindre egnet og ved penicillinallergi (se pkt. 4.4 og 5.1 om følsomhetstesting).
For indikasjonen pneumoni er effekt hos barn under 3 år ikke dokumentert.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kliniske utprøvinger har blitt utført med klaritromycin mikstur hos barn fra 6 måneder til 12 års alder. Barn under 12 år bør derfor bruke klaritromycin mikstur (granulat til oral suspensjon). Normal behandlingstid er 5-10 dager, avhengig av aktuelle patogene mikroorganismer og infeksjonens alvorlighetsgrad. Normaldose for barn over 6 måneder er 7,5 mg/kg 2 ganger i døgnet. Erfaring fra behandling av barn under 6 måneder mangler. Følgende doseringsskjema kan normalt benyttes:

Vekt (kg)	Døgndose (ml)	Egnet pakning
<i>Mikstur 25 mg/ml</i>		
8-11 (ca. 1-2 år)	2,5 x 2	50 ml
12-19 (ca. 2-4 år)	5 x 2	100 ml
20-29 (ca. 4-8 år)	7,5 x 2	50 + 100 ml
30-40 (ca. 8-12 år)	10 x 2	100 + 100 ml

Mikstur 50 mg/ml

12-19 (ca. 2-4 år)	2,5 x 2	50 ml
20-29 (ca. 4-8 år)	3,75 x 2	100 ml
30-40 (ca. 8-12 år)	5 x 2	100 ml

Kan gis uavhengig av fødeinntak. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, spesielt pasienter med kreatininclearance <30 ml/minutt/1,73 m², skal dosen halveres.

Granulatet tilsettes vann før utlevering fra apotek. Vannet tilsettes etter hvert under omrysting. Fargen varierer mellom hvit til gulhvitt/gråhvitt.

4.3 Kontraindikasjoner

Klaritromycin skal ikke brukes til pasienter med kjent overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre makrolider, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering av klaritromycin og følgende substanser er kontraindisert: Astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid og terfenadin, da dette kan resultere i QT-forlengelse og hjertearytmier inkludert ventrikulær takykardi, ventrikkelflimmer og torsades de pointes (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administrering med ticagrelor, ivabradin eller ranolazin er kontraindisert.

Samtidig administrasjon av klaritromycin og ergotalkaloider (f.eks. ergotamin eller dihydroergotamin) kan forårsake akutt ergot-toksitet og er derfor kontraindisert (se pkt 4.5).

Samtidig administrasjon av klaritromycin og lomitapid er kontraindisert (se pkt. 4.5).

Klaritromycin skal ikke brukes hos pasienter med elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi eller hypomagnesemi, på grunn av risiko for forlengelse av QT-intervallet).

Klaritromycin skal ikke brukes hos pasienter med en historie med QT-forlengelse (medfødt eller ervervet QT-forlengelse) eller ventrikulære hjertearytmier, inkludert torsades de pointes (se pkt 4.4 og 4.5).

Klaritromycin skal ikke brukes samtidig med HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner) som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4 (lovastatin eller simvastatin), på grunn av økt risiko for myopati inkludert rabdomyolyse (se pkt. 4.5).

Som for andre sterke CYP3A4-hemmere, skal klaritromycin ikke brukes hos pasienter som også behandles med kolkisin.

Klaritromycin skal ikke brukes hos pasienter som har alvorlig leversvikt i kombinasjon med nedsatt nyrefunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Klaritromycin anbefales ikke brukt under graviditet (se pkt. 4.6).

Klaritromycin utskilles via nyrene og forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon og alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.2 og 4.3).

Klaritromycin metaboliseres i leveren og forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med nedsatt leverfunksjon. Tilfeller av leversvikt, inkludert økte leverenzymnivåer, og hepatocellulær og/eller kolestatisk hepatitt med eller uten ikterus er rapportert ved bruk av

klaritromycin (se pkt. 4.8). Denne leverdysfunksjonen er vanligvis reversibel, men kan være alvorlig og i noen tilfeller er det rapportert leversvikt med fatal utgang. Noen av disse pasientene kan ha hatt leversykdom fra før eller kan ha brukt andre levertoksiske legemidler samtidig. Pasienter bør rådes til å avbryte behandlingen og kontakte lege dersom følgende tegn og symptomer på leversykdom utvikles: anoreksi, ikterus, mørk urin, pruritus eller øm mage.

Det kan oppstå pseudomembranøs kolitt (*Clostridioides difficile*- assosiert diaré; CDAD) ved bruk av nesten alle antibiotika, inklusive klaritromycin. Alvorlighetsgraden kan variere fra lett diaré til fatal kolitt. Behandling med antibakterielle midler påvirker den normale tarmfloraen, noe som kan medføre overvekst av *C. difficile*. CDAD må vurderes hos pasienter som utvikler diaré etter antibiotikabehandling. Grundig utredning av sykehistorien er nødvendig siden CDAD har blitt rapportert å inntreffe over to måneder etter administrasjon av antibakterielle midler. Derfor bør seponering av klaritromycinbehandling vurderes uansett indikasjon. Mikrobiologisk testing bør utføres og adekvat behandling initieres. Legemidler som påvirker peristaltikken bør unngås.

Ved samtidig bruk av kolkisin kan kolkisintoksisitet oppstå. Det er registrert enkelte rapporter etter markedsføring, spesielt hos eldre og/eller pasienter med nyresvikt, hvorav noen tilfeller var fatale (se pkt. 4.5). Samtidig administrasjon av kolkisin og klaritromycin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Det bør utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av klaritromycin og triazolobenzodiazepiner, som triazolam og midazolam (se pkt. 4.5).

Kardiovaskulære hendelser

Forlengelse av QT-intervall, reflekterende effekter på hjerterepolarisering som kan gi økt risiko for utvikling av hjerterytmie og torsades de pointes, har blitt sett hos pasienter behandlet med makrolider inkludert klaritromycin (se pkt. 4.8). Grunnet økt risiko for QT-forlengelse og ventrikulære arytmier (inkludert torsades de pointes), er bruk av klaritromycin kontraindisert: hos pasienter som tar astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid og terfenadin; hos pasienter med hypokalemi; og hos pasienter med QT-forlengelse eller ventrikulær hjerterytmie i anamnesen (se pkt. 4.3).

Videre bør klaritromycin brukes med forsiktighet hos:

- Pasienter med koronararteriesykdom, alvorlig hjertesvikt, ledningsforstyrrelser eller klinisk relevant bradykardi;
- Pasienter som samtidig tar andre legemidler som kan gi QT-forlengelse (andre enn de som er kontraindiserte; se pkt. 4.5).
- Klaritromycin må ikke brukes hos pasienter med medfødt eller ervervet QT-forlengelse eller ventrikulær arytmi i anamnesen (se pkt. 4.3).

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 forskriving av klaritromycin må hensynet til disse funnene veies opp mot fordelene med behandlingen.

Pneumoni: På grunn av *Streptococcus pneumoniae* sin økende resistens for makrolider, bør sensitivitetstesting utføres ved forskriving av klaritromycin ved pneumoni ervervet utenfor sykehus. Ved sykehusmitte bør klaritromycin brukes i kombinasjon med andre passende antibiotika.

Hud- og bløtvevsinfeksjoner av mild til moderat alvorlighet: Slike infeksjoner er som oftest forårsaket av *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus pyogenes*, som begge kan være

resistente for makrolider. Det er derfor viktig med sensitivitetstesting. I tilfeller hvor betalaktamantibiotika ikke kan brukes (f.eks. allergi), kan andre antibiotika være førstevalg, som f.eks. klindamycin. Per i dag er makrolider bare vurdert å være hensiktsmessig ved enkelte hud- og vevsinfeksjoner, slik som de forårsaket av *Corynebacterium minutissimum*, *acne vulgaris*, og erysipelas og i situasjoner hvor penicillinbehandling ikke kan gis.

Ved alvorlig akutt hypersensitivitetsreaksjon, slik som anafylaksi, alvorlige kutane bivirkninger (f.eks. akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom, og toksisk epidermnekrolyse, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)), bør klaritromycin seponeres umiddelbart og passende behandling initieres.

Klaritromycin bør brukes med forsiktighet sammen med legemidler som induserer cytokrom CYP3A4-ensymer (se pkt. 4.5).

HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner):

Samtidig bruk av klaritromycin med lovastatin eller simvastatin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Det bør utvises forsiktighet ved forskrivning av klaritromycin sammen med andre statiner. Rapporter om rhabdomyolyse er mottatt for pasienter som har brukt klaritromycin samtidig med statiner. Pasienter bør monitoreres for tegn og symptomer på myopati. Det anbefales å forskrive lavest mulig dose av statin i situasjoner hvor samtidig bruk av klaritromycin med statiner ikke kan unngås. Bruk av statin som er uavhengig av CYP3A4-metabolisme (f.eks. fluvastatin) kan vurderes (se pkt. 4.5).

Orale hypoglykemika/insulin: Samtidig bruk av klaritromycin og orale hypoglykemika (som sulfonamider) og/eller insulin kan føre til signifikant hypoglykemi. Det anbefales å overvåke blodglukose nøye.

Orale antikoagulantia: Det er en risiko for alvorlig blødning og signifikant økning i International Normalized Ratio (INR) og protrombintid når klaritromycin brukes sammen med warfarin (se pkt. 4.5). INR og protrombintid bør overvåkes nøye hos pasienter som bruker klaritromycin og orale antikoagulantia samtidig.

Vær forsiktig når klaritromycin administreres samtidig med direktevirkende orale antikoagulantia som dabigatran, rivaroxaban, apiksaban og edoxaban, spesielt til pasienter med høy risiko for blødning (se pkt. 4.5).

Legemiddelresistente organismer kan oppstå ved bruk av antimikrobielle legemidler slik som klaritromycin, til behandling av *H. pylori* infeksjoner.

Langtidsbruk kan, som ved andre antibiotika, føre til kolonisering med økt antall av ikke-følsomme bakterier og sopp. Dersom superinfeksjoner oppstår skal passende behandling startes.

Man bør også være oppmerksom på mulig kryssresistens mellom klaritromycin og andre makrolider, i tillegg til linkomycin og klindamycin.

Hjelpestoffer

Klacid granulat til mikstur inneholder sukrose og bør unngås hos pasienter med arvelig fruktoseintoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjon eller sukrase-isomaltaseinsuffisiens. Ved forskrivning til diabetespasienter bør sukroseinnholdet tas i betraktning.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende legemidler er strengt kontraindisert pga. fare for alvorlige interaksjoner:

Astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid og terfenadin

Makrolider som klaritromycin er rapportert til å øke plasmanivåene til cisaprid, pimozid, astemizol og terfenadin. Samtidig bruk kan resultere i økt risiko for QT-forlengelse og hjertearytmier, inkludert ventrikulær takykardi, ventrikkelflimmer og torsades de pointes (se pkt. 4.3). Samtidig administrasjon av klaritromycin og terfenadin i en studie med 14 friske forsøkspersoner førte til 2-3 ganger økning i serumnivået av syremetabolitten av terfenadin og en forlengelse av QT-intervallet, hvilket ikke førte til noen klinisk målbar effekt.

Ergotalkaloider

Rapporter etter markedsføring indikerer at samtidig bruk av klaritromycin med ergotamin eller dihydroergotamin har ført til akutt ergot-toksisitet, som er karakterisert med vasospasme og iskemi i ekstremitetene og andre vev, inklusive sentralnervesystemet. Samtidig administrering av klaritromycin med ergotalkaloider er kontraindisert (se pkt. 4.3).

HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner):

Samtidig bruk av klaritromycin med lovastatin eller simvastatin er kontraindisert (se pkt. 4.3) siden disse i utstrakt grad metaboliseres av CYP3A4, og samtidig bruk av klaritromycin øker deres plasmakonsentrasjon som igjen øker risikoen for myopati, inkludert rhabdomyolyse. Rapporter om rhabdomyolyse er mottatt for pasienter som har brukt klaritromycin samtidig med disse statinene (se pkt 4.8). Dersom behandling med klaritromycin ikke kan unngås, må behandling med lovastatin og simvastatin seponeres mens behandlingen foregår.

Det bør utvises forsiktighet ved forskriving av klaritromycin sammen med andre statiner som atorvastatin og rosuvastatin. Det anbefales å forskrive lavest mulig dose av statin i situasjoner hvor samtidig bruk av klaritromycin med statiner ikke kan unngås. Bruk av statin som er uavhengig av CYP3A4-metabolisme (f.eks. fluvastatin) bør vurderes. Pasienter bør monitoreres for tegn og symptomer på myopati.

Lomitapid

Samtidig administrasjon av klaritromycin med lomitapid er kontraindisert på grunn av potensialet for markert økte transaminaser (se pkt. 4.3).

Effekten av andre legemidler på klaritromycin:

Legemidler som induserer CYP3A (for eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, Johannesurt (prykkperikum)) kan indusere metabolismen til klaritromycin. Dette kan resultere i subterapeutiske nivåer av klaritromycin som fører til redusert effekt. Det kan videre være nødvendig å overvåke plasmanivået av legemidler som induserer CYP3A, da det kan øke på grunn av klaritromycins hemming av CYP3A (se også relevant produktinformasjon for det administrerte CYP3A4-induserende legemidlet). Samtidig bruk av rifabutin og klaritromycin resulterte i en økning av rifabutins serumnivå, en reduksjon av klaritromycin serumnivå, og en økt risiko for uveitt.

Følgende legemidler er kjent eller mistenkt for å påvirke konsentrasjonen av klaritromycin i blodet. Det kan være nødvendig å justere doseringen av klaritromycin eller å vurdere alternative behandlinger.

Flukonazol

Samtidig administrering av flukonazol 200 mg daglig og klaritromycin 500 mg to ganger daglig hos 21 friske forsøkspersoner førte til en økning av klaritromycins gjennomsnittlige *steady state*-minimumskonsentrasjon (C_{min}) og arealet under kurven (AUC) på henholdsvis 33 % og 18 %. *Steady state*-konsentrasjonen til den aktive metabolitten 14(R)-hydroksy-klaritromycin var ikke signifikant påvirket ved samtidig bruk av flukonazol. Dosejustering av klaritromycin er ikke nødvendig.

Ritonavir

En farmakokinetisk studie viste at samtidig administrering av ritonavir 200 mg hver åttende time og klaritromycin 500 mg hver 12. time resulterte i en markant hemming av metabolismen til klaritromycin. Klaritromycins C_{max} , C_{min} og AUC økte med henholdsvis 31 %, 182 % og 77 %. En fullstendig hemming av dannelsen 14-OH-klaritromycin ble notert. Pga. det brede terapeutiske vinduet til klaritromycin, skulle dosereduksjon hos pasienter med normal nyrefunksjon ikke være nødvendig. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på 30 til 60 ml/minutt) bør klaritromycindosen reduseres med 50 %. Hos pasienter med kreatininclearance <30 ml/minutt bør klaritromycindosen reduseres med 75 % og ved valg av en egnet klaritromycinformulering som Klacid granulat til mikstur. Klaritromycindoser >1000 mg daglig bør ikke gis samtidig med proteasehemmere. Tilsvarende dosejusteringer bør vurderes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon når ritonavir brukes som en farmakokinetisk forsterker sammen med andre HIV-proteasehemmere, inkludert atazanavir og saquinavir (se avsnitt nedenfor, toveis legemiddelinteraksjoner).

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin og rifapentin

Legemidler med sterk induserende effekt på cytokrom-P450, som efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin og rifapentin, kan fremskynde metabolismen til klaritromycin og følgelig minske plasmanivået til klaritromycin, men øke plasmanivået til 14(R)-hydroksy-klaritromycin, en metabolitt som også er mikrobiologisk aktiv. Siden de mikrobiologiske aktivitetene til klaritromycin og 14(R)-hydroksy-klaritromycin varierer hos forskjellige bakterier, kan den forventede effekten svekkes ved samtidig administrering av klaritromycin og cytokrom-P450-induserende legemidler.

Etravirin

Samtidig administrering av klaritromycin og etravirin reduserer eksponeringen av klaritromycin, men øker konsentrasjonen av den aktive metabolitten (14-OH-klaritromycin). Siden 14-OH-klaritromycin har redusert aktivitet mot *Mycobacterium avium* kompleks (MAC), kan den totale aktiviteten mot dette patogenet endres. Alternativer til klaritromycin bør vurderes ved behandling av MAC.

Effekten av klaritromycin på andre legemidler:

CYP3A-baserte interaksjoner

Klaritromycin hemmer CYP3A. Samtidig behandling med legemidler som primært metaboliseres via CYP3A, kan være forbundet med forhøyelser i legemiddelkonsentrasjoner, som kan øke eller forlenge både effekten og bivirkninger til det samtidig administrerte legemiddel.

Bruk av klaritromycin er kontraindisert hos pasienter som behandles med CYP3A-substratene astemizol, cisaprid, domperidon, pmozid og terfenadin grunnet risiko for QT-forlengelse og hjertearytmi, inkludert ventrikulær takykardi, ventrikkelflimmer og torsades de pointes (se pkt. 4.3 og 4.4).

Bruk av klaritromycin er også kontraindisert med ergotalkaloider, oralt midazolam, HMG-CoA reduktasehemmere metabolisert hovedsakelig av CYP3A4 (f.eks. lovastatin og simvastatin), kolkisin, ticagrelor, ivabradin og ranolazin (se pkt. 4.3).

Forsiktighet er nødvendig hvis klaritromycin administreres samtidig med andre legemidler som er kjent som CYP3A-enzymsubstrater, særlig dersom disse har smal sikkerhetsmargin (f.eks. karbamazepin) og/eller hvis substratet i stor grad metaboliseres via dette enzymet. Dosejusteringer bør vurderes hos de pasienter som samtidig behandles med legemidler som metaboliseres primært via CYP3A, og hvis mulig bør serumkonsentrasjoner til disse

legemidlene kontrolleres nøye hos pasienter som samtidig får klaritromycin. Legemidler eller legemiddelklasser som er kjent eller mistenkt for å metaboliseres av samme CYP3A-isoenzym inkluderer (men denne 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 har lignende mekanismer gjennom andre isoenzymer i cytokrom P450-systemet inkluderer fenytoin, teofyllin og valproat.

Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK)

Dabigatran og edoksaban er substrater for efflukstransportøren P-gp. Rivaroksaban og apiksaban er metabolisert via CYP3A4 og er også substrater for P-gp. Vær forsiktig når klaritromycin administreres samtidig med disse legemidlene, spesielt til pasienter med høy risiko for blødning (se pkt. 4.4).

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.

Antiarytmika

Tilfeller med torsade de pointes har vært rapportert i perioden etter markedsføring ved kombinasjon av klaritromycin og kinidin eller disopyramid. Elektrokardiogram bør kontrolleres for QT-forlengelse ved samtidig administrering av klaritromycin med disse legemidlene. Serumkonsentrasjonen av disse legemidlene bør kontrolleres.

Det er etter markedsføring mottatt rapporter om hypoglykemi ved samtidig administrasjon av klaritromycin og disopyramid. Derfor bør blodglukoseverdier monitoreres ved samtidig administrasjon av klaritromycin og disopyramid.

Orale hypoglykemika/insulin

Samtidig bruk av noen hypoglykemiske legemidler som nateglinid og repaglinid kan medføre hemming av CYP3A4-enzymet forårsaket av klaritromycin og kan føre til hypoglykemi. Det anbefales å overvåke blodglukose nøye.

Omeprazol

Hos friske forsøkspersoner økte omeprazols "steady state" plasmakonsentrasjon ved samtidig behandling med klaritromycin (500 mg klaritromycin hver 8. time og 40 mg omeprazol daglig). Maksimalkonsentrasjon (C_{maks}), arealet under kurven (AUC_{0-24}) og halveringstid ($t_{1/2}$) økte med henholdsvis 30 %, 89 % og 34 %. Den gjennomsnittlige gastriske pH-verdi (over 24 timer) økte fra 5,2 (omeprazol alene) til 5,7 (når omeprazol ble gitt sammen med klaritromycin).

Sildenafil, tadalafil og vardenafil

Disse fosfodiesterasehemmerne metaboliseres, i hvert fall delvis, via CYP3A, som kan hemmes av samtidig administrert klaritromycin. Samtidig administrasjon av klaritromycin med sildenafil, tadalafil eller vardenafil kan øke konsentrasjonen til disse legemidlene. En dosereduksjon av sildenafil, tadalafil og vardenafil bør vurderes ved samtidig bruk av klaritromycin.

Teofyllin, karbamazepin

Resultater fra kliniske studier tyder på at det var en beskjeden men statistisk signifikant ($p \leq 0,05$) økning av sirkulerende teofyllin eller karbamazepinnivåer når en av disse legemidlene ble gitt samtidig med klaritromycin. En dosereduksjon bør vurderes.

Tolterodin

Tolterodin metaboliseres primært over cytokrom-P450-isoformen 2D6 (CYP2D6). Hos pasienter som mangler CYP2D6 (poor metabolizers) metaboliseres tolterodin over CYP3A. Hos denne pasientgruppen vil hemming av CYP3A føre til signifikant høyere serumkonsentrasjoner av tolterodin. En dosereduksjon av tolterodin kan være nødvendig ved samtidig behandling med CYP3A-hemmere som klaritromycin, hos de med langsom CYP2D6-metabolisme.

Triazolbenzodiazepiner (for eks. alprazolam, midazolam, triazolam)

Økt konsentrasjon av midazolam når klaritromycin tabletter (500 mg to ganger daglig) administreres samtidig. AUC til midazolam økte 2,7 ganger ved intravenøs- og 7 ganger ved peroral administrasjon. Oromukosalt administrasjon av midazolam vil sannsynligvis resultere i en tilsvarende økning i AUC som ved intravenøs administrasjon. Pasienten følges nøye for eventuell dosejustering. De samme forholdsregler bør gjelde for andre benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4, inklusive triazolam og alprazolam. Det er usannsynlig at benzodiazepiner som ikke metaboliseres via CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam) interagerer med klaritromycin av klinisk relevans.

I perioden etter markedsføring er det rapportert interaksjoner og CNS-effekter (for eks. somnolens og forvirring) ved samtidig bruk av klaritromycin og triazolam. Det er anbefalt å overvåke pasienten for økte CNS-effekter.

Andre interaksjoner

Kolkisin

Kolkisin er substrat for både CYP3A og P-glykoprotein (Pgp). Klaritromycin og andre makrolider er CYP3A- og Pgp-hemmere. Ved samtidig behandling kan klaritromycins hemming av Pgp og/eller CYP3A føre til økte kolkisinskonsentrasjoner.

Digoksin

Digoksin er substrat for P-glykoprotein (Pgp). Klaritromycin hemmer Pgp. Ved samtidig behandling kan klaritromycins hemming av Pgp føre til økte digoksinskonsentrasjoner. Økte serumkonsentrasjoner av digoksin hos pasienter som får klaritromycin og digoksin samtidig er rapportert i perioden etter markedsføring. Noen pasienter har vist kliniske tegn på digoksintoksisitet, inklusive potensielle fatale arytmier. Digoksinserumkonsentrasjonen bør overvåkes nøye ved samtidig behandling med digoksin og klaritromycin.

Zidovudin

Samtidig oral administrasjon av klaritromycin tabletter og zidovudin til HIV-infiserte voksne pasienter kan resultere i redusert *steady state* konsentrasjon av zidovudin. Siden klaritromycin påvirker absorpsjonen til samtidig administrert oral zidovudin, kan denne interaksjonen i stor grad unngås ved å ta disse to legemidlene med 4 timers mellomrom. Denne interaksjonen synes ikke å oppstå hos pediatriske HIV-pasienter som tar klaritromycin granulat til mikstur sammen med zidovudin eller dideoksyinosin. Interaksjonen er usannsynlig når klaritromycin administreres via intravenøs infusjon.

Fenytoin og valproat

Spontane og publiserte rapporter viser interaksjoner med CYP3A-hemmere, inklusiv klaritromycin, og legemidler som ikke synes å metaboliseres via CYP3A, inklusive fenytoin og valproat. Måling av serumnivåer er anbefalt for disse legemidlene når de administreres samtidig med klaritromycin. Økte konsentrasjoner 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.

Toveis legemiddelinteraksjoner

Atazanavir

Både klaritromycin og atazanavir er CYP3A4-substrater og -hemmere, og det er holdepunkter for farmakokinetiske toveisinteraksjoner. Samtidig administrering av klaritromycin (500 mg to ganger daglig) med atazanavir (400 mg en gang daglig) førte til en fordobling av klaritromycin konsentrasjonen, en 70 % reduksjon i konsentrasjonen av 14(R)-hydroksy-klaritromycin og en 28 % økning av atazanavirs AUC.

På grunn av det brede terapeutiske vinduet til klaritromycin er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med normal nyrefunksjon. Hos pasienter med moderat nyrefunksjon (kreatininclearance på 30 til 60 ml/minutt) bør klaritromycindosen reduseres med 50 %. Hos pasienter med kreatininclearance <30 ml/minutt bør klaritromycindosen reduseres med 75% ved å velge en egnet klaritromycinformulering som Klacid granulat til mikstur. Klaritromycindoser >1000 mg daglig bør ikke gis samtidig med proteasehemmere.

Kalsiumantagonister

Det bør utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av klaritromycin og kalsiumantagonister som metaboliseres av CYP3A4 (f.eks. verapamil, amlodipin og diltiazem) på grunn av risikoen for hypotensjon. Denne interaksjonen kan øke plasmakonsentrasjonen av både klaritromycin og kalsiumantagonist. Det er observert hypotensjon, bradyarytmi og laktatacidose hos pasienter som tar klaritromycin og verapamil samtidig.

Itrakonazol

Både klaritromycin og itraconazol er CYP3A-substrater og -hemmere, dette fører til en toveisinteraksjon: klaritromycin kan øke plasmanivåene til itraconazol, mens itraconazol kan øke plasmanivåene til klaritromycin. Pasienter som tar itraconazol og klaritromycin samtidig bør følges nøye for tegn og symptomer på økt eller forlenget farmakologisk effekt.

Sakinavir

Både klaritromycin og sakonavir er CYP3A-substrater og -hemmere, og det er holdepunkter for farmakokinetiske toveisinteraksjoner. Samtidig administrering av klaritromycin (500 mg to ganger daglig) og sakonavir (1200 mg myke gelatinkapsler tre ganger daglig) hos 12 friske forsøkspersoner førte til et "steady state" areal under kurven (AUC) og en maksimalkonsentrasjon (C_{maks}) for sakonavir som var henholdsvis 177 % og 187 % høyere enn det som var observert for sakonavir alene.

Klaritromycins AUC- og C_{maks} -verdier var cirka 40 % høyere enn de som var observert for klaritromycin alene.

Ingen dosejustering er nødvendig når disse to legemidlene administreres samtidig i en begrenset periode ved de dosene/formuleringene som ble studert.

Observasjoner fra interaksjonsstudier med myk gelatin kapsel er ikke nødvendigvis representative for effektene som ses når sakonavir hard gelatinkapsel brukes.

Observasjoner fra interaksjonsstudier med sakonavir alene er ikke nødvendigvis representative for effektene som ses med sakonavir/ritonavirbehandling. Når sakonavir administreres samtidig med ritonavir bør de potensielle effektene til ritonavir på klaritromycin tas opp til vurdering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk av klaritromycin under graviditet er ikke klarlagt. Basert på variable resultater fra dyrestudier (se pkt. 5.3), og erfaring hos mennesker kan ikke risiko for bivirkninger på embryoføtal utvikling utelukkes. Noen observasjonsstudier som evaluerte

eksponering for klaritromycin under første og andre trimester har rapportert en økt risiko for spontanabort sammenlignet med ingen bruk av antibiotika eller annen antibiotikabruk i løpet av den samme perioden. De tilgjengelige epidemiologiske studiene på risiko for alvorlige, medfødte misdannelser ved bruk av makrolider, herunder klaritromycin under graviditet, gir motstridende resultater. Det anbefales derfor ikke at klaritromycin brukes under graviditet, med mindre nytten vurderes å oppveie risikoen.

Amming

Sikkerheten ved bruk av klaritromycin under amming er ikke undersøkt. Klaritromycin utskilles i morsmelk i små mengder. Det er anslått at et spedbarn som utelukkende ammes (fullammes), får ca. 1,7 % av mors vektjusterte dose av klaritromycin. Det er mulig at barn som ammes påvirkes. Klaritromycin bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på effektene av klaritromycin på fertilitet hos mennesker. Fertilitetsstudier hos rotter har ikke vist skadelige effekter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det finnes ikke tilgjengelige data på effekt av klaritromycin på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ved utførelse av slike aktiviteter skal en ta hensyn til mulige bivirkninger som sløvhets, svimmelhet, forvirring og desorientering.

4.8 Bivirkninger

a. Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest hyppige og vanlige bivirkningene relatert til klaritromycinbehandling for både voksne og pедиатriske populasjoner er abdominale smerter, diaré, kvalme, brekninger og smaksforstyrrelser. Disse bivirkningene er vanligvis mild i intensitet og samsvarer med den kjente sikkerhetsprofilen til makrolidantibiotika (se pkt. 4.8 b). Det var ingen signifikant forskjell i insidensen av disse gastrointestinale bivirkningene under kliniske studier mellom pasientpopulasjonen med eller uten preeksisterende mykobakteriell infeksjon.

b. Tabellarisk liste over bivirkninger

Følgende tabell viser bivirkninger rapportert i kliniske studier og etter markedsføring av Klacid tabletter, Klacid granulat til oral suspensjon og Klacid OD depottabletter.

Følgende reaksjoner er vurdert som, i det minste, mulig relatert til klaritromycin, og er oppført etter organsystem og frekvens på følgende måte: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$) og "Ikke kjent" (identifisert ved overvåking etter markedsføring, frekvensen kan ikke estimeres fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organsystem	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$)	Ikke kjent (overvåking etter markedsføring)*
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Kandidiasis, gastroenteritt ¹ , infeksjon ² , vaginal infeksjon	Pseudomembranøs kolitt, erysipelas

Organsystem	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$)	Ikke kjent (overvåking etter markedsføring) *
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Leukopeni, nøytropeni ³ , trombocytemi ² , eosinofili ³	Agranulocytose, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet	Anafylaktisk reaksjon, angioødem
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer			Anoreksi, redusert appetitt	
Psykiatriske lidelser		Insomni	Angst, nervøsitet ² ,	Psykotisk forstyrrelse, forvirringstilstand, depersonalisering, depresjon, desorientering, hallusinasjoner, abnormale drømmer, mani
Nevrologiske sykdommer		Dysgeusi, hodepine	Svimmelhet, somnolens, tremor	Krampeanfallet, ageusi, parosmi, anosmi, parestesi
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo, svekket hørsel, tinnitus	Døvhet
Hjerte-sykdommer			QT-forlengelse, palpitasjoner	Torsades de pointes, ventrikulær takykardi, ventrikelflimmer
Karsykdommer				Blødning
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum			Epistaksis ¹	
Gastro-intestinale sykdommer		Diaré, oppkast, dyspepsi, kvalme, abdominal-smerte	Gastroøsofageal reflukssykdom ¹ , gastritt, proktalgi ¹ , stomatitt, glossitt, abdominal distensjon ³ , konstipasjon, munntørrhet, eruktasjon, flatulens	Akutt pankreatitt, misfarget tunge, misfargede tenner
Sykdommer i lever og galleveier		Abnormal leverfunksjonstest	Kolestase ³ , hepatitt ³ , økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt gammaglutamyltransferase ³	Leversvikt, hepatocellulær ikterus

Organsystem	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$)	Ikke kjent (overvåking etter markedsføring) *
Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett, hyperhidrose	Pruritus, urtikaria, makropapulært utslett ²	Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), akne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Muskelspasmer ² , myalgi ¹	Rhabdomyolyse ¹ **, myopati
Sykdommer i nyre- og urinveier				Nyresvikt, interstitiell nefritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet			Malaise ³ , pyreksi ² , asteni, brystmerter ³ , frysninger ³ , utmattelse ³	
Undersøkelser			Økt alkalinsk fosfatase i blod ³ , økt laktatdehydrogenase i blod ³	Økt International Normalised Ratio (INR), forlenget protrombintid, abnormal urinfarge

* Siden disse reaksjoner er rapportert inn frivillig fra en populasjon av ukjent størrelse er det ikke alltid mulig å estimere med sikkerhet deres frekvens eller å fastslå årsakssammenheng med samtidig bruk av legemidlet.

** I noen av rapportene med rabdomyolyse var klaritromycin administrert sammen med andre legemidler som er kjent for å være assosiert med rabdomyolyse (som for eksempel statiner, fibrater, kolkisin eller allopurinol (se pkt. 4.4 og 4.5))

¹Bivirkninger rapportert kun for formuleringen depottabletter (OD)

² Bivirkninger rapportert kun for formuleringen granulat til oral suspensjon (mikstur)

³ Bivirkninger rapportert kun for formuleringen tabletter

c. *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*

Ved noen av tilfellene med rhabdomyolyse var klaritromycin administrert samtidig med statiner, fibrater, kolkisin og allopurinol (se pkt. 4.3, og 4.4).

Det er mottatt rapporter om legemiddelinteraksjoner og bivirkninger i sentralnervesystem (f.eks. somnolens og forvirring) etter samtidig bruk av klaritromycin og triazolam. Det anbefales å overvåke pasienten for slike effekter (se pkt. 4.5).

Det er mottatt sjeldne rapporter om funn av klaritromycin depottabletter i avføringen. Flere av disse hos pasienter med anatomisk (ileostomi eller kolostomi) eller funksjonell gastrointestinal

forstyrrelse med forkortet gastrointestinal passasjetid eller ved diaré. Ved manglende effekt og funn av tablettrester i avføringen anbefales det å bytte til en annen klaritromycinformulering (f.eks. suspensjon) eller et annet antibiotikum.

d. Pediatrisk populasjon

Det er utført kliniske studier hos barn fra 6 måneder til 12 års alder som fikk klaritromycin pediatrik suspensjon. Barn under 12 år bør derfor bruke klaritromycin pediatrik suspensjon (granulat til oral suspensjon).

Frekvens, typer og alvorlighet av bivirkninger hos barn er forventet å være det samme som hos voksne.

Andre spesielle populasjoner

Immunosupprimerte pasienter

Hos AIDS- og andre immunosupprimerte pasienter behandlet med høyere doser klaritromycin over lengre perioder for mykobakterielle infeksjoner, var det ofte vanskelig å skille mulige bivirkninger fra symptomer til den underliggende sykdommen.

Hos voksne pasienter behandlet med døgndoser på 1000 mg og 2000 mg klaritromycin, var de hyppigst rapporterte bivirkningene kvalme, brekninger, smaksforstyrrelser, abdominalsmerter, diaré, utslett, flatulens, hodepine, konstipasjon, hørselsforstyrrelse, økt serumglutaminoksaloacetat transaminase (SGOT) og økt serumglutaminpyruvat transaminase (SGPT). Bivirkninger med lavere frekvens var dyspné, insomni og munntørrehet. Hyppigheten var sammenliknbar for pasienter behandlet med 1000 mg og 2000 mg, men økte 3 til 4 ganger hos de som fikk døgndoser på 4000 mg klaritromycin.

Omtrent 2 % til 3 % av de pasientene som fikk 1000 mg eller 2000 mg klaritromycin daglig, hadde alvorlig unormalt forhøyede nivåer av SGOT og SGPT, og unormalt lavt antall hvite blodlegemer og trombocytter. En mindre prosentdel hadde forhøyede nivåer av blod ureanitrogen. Noe høyere forekomst av unormale verdier ble målt hos pasienter som fikk 4000 mg daglig (unntatt hvite blodlegemer).

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

Inntak av store mengder klaritromycin kan forventes å gi gastrointestinale symptomer. Bivirkninger i forbindelse med overdosering skal behandles gjennom hurtig eliminasjon av uabsorbert klaritromycin og understøttende behandling. Hemo- eller peritonealdialyse kan ikke forventes å påvirke plasmakonsentrasjonen i noen nevneverdig grad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Generelle egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielt middel til systemisk bruk, makrolid. ATC-kode: J01F A09

Virkningsmekanisme

Klaritromycin er et antibiotikum som hører til gruppen makrolidantibiotika. Det utøver sin antibakterielle virkning ved å binde seg selektivt til 50s ribosom subenhet og hemmer dermed den intracellulære proteinsyntesen i følsomme bakterier.

Klaritromycin har baktericid aktivitet mot flere bakteriestammer. Disse organismene inkluderer: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *H. pylori*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *M. avium*, og *M. intracellulare*.

Klaritromycins 14(R)-hydroksy-metabolitten (14(R)-hydroksy-klaritromycin) har også antimikrobiell aktivitet hos mennesker. Metabolitten er mindre aktiv enn modersubstansen mot de fleste organismer, inklusiv *Mycobacterium* spp. Et unntak er mot *Haemophilus influenzae*, der metabolitten er 1 til 2 ganger mer aktiv enn modersubstansen. Her har Klaritromycin i kombinasjon med metabolitten vist en stammeavhengig additiv eller synergisk effekt både *in vitro* og *in vivo*.

Farmakokinetikk/farmakodynamikkforhold

Klaritromycin distribueres ekstensivt i kroppens vev og væsker. På grunn av en høy vevspenetrasjon er intracellulære konsentrasjoner høyere enn serumkonsentrasjoner.

Klaritromycinkonsentrasjoner i mandel og lungevev er 2 til 5 ganger høyere enn de som er observert i serum. Vevs- og serumkonsentrasjoner observert i studiene med Abbotts immediate-release tabletter er presentert i tabellen under:

Gjennomsnittlige konsentrasjoner av klaritromycin [250mg, 2 ganger daglig]		
Type vev	Vev	Serum
Mandel	1,6 µg/g	0,8 µg/ml
Lunge	8,8 µg/g	1,7 µg/ml

Farmakokinetikken til klaritromycin depottabletter er undersøkt hos voksne (se pkt. 5.2) og sammenlignet med klaritromycin 250 mg og 500 mg tabletter. Graden av absorpsjon - arealet under kurven (AUC) - ble funnet å være lik når man ga samme totale daglige dose. På grunn av de like AUC, forventes det at vevsnivåer er ekvivalente til de som er observert for klaritromycintabletter.

I en studie hos friske forsøkspersoner ble det vist at konsentrasjoner av klaritromycin i epitelvæske (epithelial lining fluid) etter administrering av depottabletter forble over 1 µg/ml i 24 timer og over 10 µg/ml i opptil 18 timer. Hos de fleste forsøkspersoner var konsentrasjoner av klaritromycin i epitelvæske cirka 30 ganger større enn de i plasma og forholdet syntes uavhengig av formulering og tidspunkt for vurdering. En maksimal konsentrasjon i vev på over 40 µg/ml ble observert for depottablettene, noe som viser ekstensivt opptak av klaritromycin i lungevev. Dette nivået er godt over verdien for minste hemmende konsentrasjon (MIC) for vanlig ervervede luftveispotogener.

Hos de fleste forsøkspersoner akkumuleres Klaritromycin i høy 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. Konsentrasjonen av 14(R)-hydroksy-klaritromycin i AM var ikke kvantifiserbar hos noen forsøkspersoner og i tillegg temmelig variabel, men som regel like for

vanlige tabletter og depottabletter. Konsentrasjonene i AM var større enn de i plasma men akkumuleringen var mindre for metabolitten enn for modersubstansen klaritromycin.

Resistensmekanisme

Ervervet makrolidresistens hos *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* og *S. aureus* forklares primært via en av to mekanismer (det vil si *erm* og *mef* eller *msr*). Den antimikrobielle ribosombindingen er hindret gjennom metylering av ribosomet via et enzym (*erm*). Alternativt kan en utpumpingsmekanisme (*mef* eller *msr*) hindre antibiotika fra å nå ribosomet som mål gjennom å pumpe antibiotika ut av cellen. Ingen ervervede resistensmekanismer er identifisert hos *Moraxella* eller *Haemophilus spp.* Resistensmekanismer overfor makrolider er på samme måte effektive mot 14- og 15-leddsmakrolider, inklusive erytromycin, klaritromycin, roksitromycin og azitromycin. Mekanismer for penicillinresistens og makrolidresistens er ikke beslektede.

En bør være oppmerksom på *erm*-mediert kryssresistens mellom makrolider som klaritromycin og linkosamider som linkomycin og klindamycin.

Klaritromycin motvirker den bakterielle effekten til betalaktamantibiotika. Klaritromycin motvirker også effektene til linkomycin og klindamycin, i hvert fall *in vitro*.

Breakpoints

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

Breakpoints (MIC, µg/ml)		
Mikroorganisme	Følsomhet (≤)	Resistens (>)
<i>Streptococcus spp.</i>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 µg/ml	2 µg/ml
<i>Haemophilus spp.*</i>	1 µg/ml	32 µg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml

* Klaritromycin er brukt for utryddelse av *H. Pylori*; minste hemmende konsentrasjon (MIC) ≤0,25 µg/ml ble etablert som breakpoint for følsomhet, fastslått av "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI).

Forekomsten av ervervet resistens kan variere geografisk og med tid for utvalgte stammer, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, særlig ved behandling av alvorlige infeksjoner. Dersom den lokale forekomsten av antibiotikaresistens gjør nytten av et legemiddel usikker ved noen typer infeksjoner, skal råd hos ekspert søkes.

Klaritromycin har klar effekt mot et bredt spekter av aerobe, anaerobe, grampositive, gramnegative og syrer resistente bakterier.

Aktiviteten av 14(R)-hydroksy-klaritromycin er større enn klaritromycins mot *Haemophilus influenzae*. *In vitro*-studier viser en additiv aktivitet av 14(R)-hydroksy-klaritromycin og modersubstansen mot *H. influenzae*.

Kategori 1: Følsomme organismer		
Gram-positive	Gram-negative	Andre

Listeria monocytogenes Clostridium perfringens Peptococcus niger Propionibacterium acnes Streptococcus group F	Bordetella pertussis Haemophilus influenzae§ Legionella pneumophila Moraxella catarrhalis Pasteurella multocida	Borrelia burgdorferi Chlamydia pneumoniae (TWAR) Chlamydia trachomatis Mycobacterium avium Mycobacterium chelonae Mycobacterium fortuitum Mycobacterium intracellulare Mycobacterium kansasii Mycobacterium leprae Mycoplasma pneumoniae
Kategori 2: Organismer, der ervervet resistens kan være problematisk #		
Staphylococcus aureus (resistent eller følsom* overfor meticillin) + Staphylococcus, koagulase-negativ + Streptococcus pneumoniae *+ Streptococcus pyogenes * Streptococcus gruppe B, C, G Streptococcus spp.		
Kategori 3: Resistente organismer		
Enterobacteriaceae Ikke-laktosefermenterende gram-negative stavbakterier		
* Arter hvor effekten er vist i kliniske undersøkelser (hvis følsomme)		
§ breakpoints for makrolider og beslektede antibiotika er fastsatt for å kategorisere villtype <i>H. influenzae</i> 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

De første farmakokinetiske studier med klaritromycin karakteriserte kun tablettformuleringen. Disse data viste at klaritromycin gjennomgår "first pass"-metabolisme, at virkestoffet absorberes raskt fra mage-tarmkanalen og at den absolutte biotilgjengelighet er cirka 50 %. Biotilgjengeligheten påvirkes ikke av samtidig inntak av mat. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter cirka 2 timer.

Distribusjon, biotransformasjon og eliminasjon

In vitro: Proteinbinding av klaritromycin i humant plasma er gjennomsnittlig 70 % ved konsentrasjoner på 0,45-4,5 µg/ml. Et fall i bindingsgraden til 41 % ved 45,0 µg/ml indikerer at en metning av bindingsstedene finner sted, men først ved konsentrasjoner som langt overstiger terapeutisk dosenivå.

In vivo: Klaritromycinkonsentrasjonen i alle typer vev, med unntak av sentralnervesystemet, var flere ganger høyere enn konsentrasjonen i sirkulerende blod. De høyeste konsentrasjoner ble funnet i lever og lungevev, hvor vev/plasma forhold var 10 til 20.

Klaritromycins farmakokinetiske profil er ikke-lineær. Hos pasienter som spiste vanlig kost ble det målt maksimale "steady state"-plasmakonsentrasjoner av klaritromycin og dens aktive metabolitt (14(R)-hydroksy-klaritromycin) på henholdsvis 1,3 og 0,48 µg/ml, etter daglig inntak av 500 mg klaritromycin med modifisert frisetting (Klacid OD 500 mg depottabletter). Når dosen ble øket til 1000 mg/daglig var de maksimale "steady state"-konsentrasjonene henholdsvis 2,4 og 0,67 µg/ml.

Metabolismen i leveren involverer cytokrom P450-systemet. Det er beskrevet tre metabolitter: N-desmetylklaritromycin, descladinosylklaritromycin og 14(R)-hydroksy-klaritromycin. Eliminasjonshalveringstiden for klaritromycin og den aktive metabolitten var henholdsvis cirka 5,3 og 7,7 timer. Den umiddelbare halveringstid av både klaritromycin og den hydroksylerte metabolitten hadde tendens til å være lengre ved høyere doser.

Cirka 40 % av klaritromycindosen utskilles via urin, mens cirka 30 % utskilles via feces.

Klacid mikstur inneholder klaritromycin i form av små granulatkorn. Disse er drasjert med en smaksmaskerende polymerfilm. Granulatkornene oppløses ikke før etter ventrikkelpassasje, siden polymerfilmen er uoppløselig i surt miljø. Miksturen er tilsatt med sukker og fruktsmakstoff.

Plasmaclearance er beregnet til cirka 700 ml/min og nyreclearance til cirka 170/min. Nedsatt nyrefunksjon fører til forhøyede plasmanivåer av klaritromycin. Alvorlig nedsatt leverfunksjon fører til minsket nivå av hydroksymetabolitten på grunn av redusert metabolisme.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I studier med gjentatt dosering er det sett at toksisiteten av klaritromycin kan relateres til dose og varighet av behandling. Hos alle arter ble de første tegn på toksisitet observert i lever, hvor skader ble sett innen 14 dager hos hunder og aper. De systemiske eksponeringsnivåer relatert til leverfunnene er ikke kjent i detalj, men toksiske doser var klart høyere enn terapeutiske doser anbefalt til mennesker.

Karsinogenesestudier er ikke utført. Ingen mutagene effekter ble funnet i *in vitro*- og *in vivo*-studier med klaritromycin.

I reproduksjonstoksiske studier er det sett økt innsidens av spontanaborter hos kanin (to ganger terapeutisk dose) og ape (ti ganger terapeutisk dose), relatert til maternell toksisitet. Hos Sprague-Dawley rotter er det i teratogenesestudier sett kardiovaskulære misdannelser hos avkom (6%) der mordyret er gitt 150 mg klaritromycin pr kg pr dag. Tilsvarende er ikke sett hos Wistar rotter, kaniner eller aper. I to musestudier er det sett variabel forekomst av ganespalte (3-30%) ved doser 70 ganger anbefalt terapeutisk dose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Granulatkomponent og drasjering

Karbomerer

Povidon

Hypromelloseftalat

Ricinusolje

Andre hjelpetoffer

Sukrose

Sitronsyre for justering av pH

Silika

Maltodekstrin

Xantangummi

Kaliumsorbat

Titandioksid (E171)

Smakstoff (tutti-frutti)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

42 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Den ferdigblandete miksturen er holdbar i 14 dager ved romtemperatur (15°-30 °C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE flaske med vedlagt doseringssprøyte

Granulat til mikstur 25 mg/ml: 50 ml og 100 ml.

Granulat til mikstur 50 mg/ml: 50 ml og 100 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Miksturen skal rekonstitueres på apoteket.

25 mg/ml

50 ml flaske: ved tillaging fylles flasken med 29 ml renset vann og ristes kraftig. Flasken ristes på nytt før hver dose tas.

100 mg flaske: ved tillaging fylles flasken med 58 ml renset vann og ristes kraftig. Flasken ristes på nytt før hver dose tas.

50 mg/ml

50 ml flaske: ved tillaging fylles flasken med 27 ml renset vann og ristes kraftig. Flasken ristes på nytt før hver dose tas.

100 mg flaske: ved tillaging fylles flasken med 55 ml renset vann og ristes kraftig. Flasken ristes på nytt før hver dose tas.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatrix AS
Postboks 194
1371 Asker
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg/ml: 94-1401

50 mg/ml: 97-01645

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

25 mg/ml: 1997-04-08 / 2006-12-10

50 mg/ml: 1998-03-05 / 2006-12-10

10. OPPDATERINGSDATO

16.02.2024