1. LEGEMIDLETS NAVN

Clarithromycin Accord 250 mg filmdrasjerte tabletter
Clarithromycin Accord 500 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder klaritromycin 250 mg.

Hver filmdrasjerte tablett inneholder klaritromycin 500 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

250 mg:
Lysegule, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med "C1" på én side.
Tabletten er ca. 14,90 mm lang og ca. 7,10 mm bred.

500 mg:
Lysegule, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket "C" og "2" på hver side av delestreken på én side.
Tabletten er ca. 18,60 mm lang og ca. 8,85 mm bred.
Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Clarithromycin Accord er indisert til behandling av følgende bakterielle infeksjoner hos voksne og ungdom fra 12 år, som er forårsaket av klaritromycinfølsomme bakterier hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor betalaktamantibiotika eller når betalaktamantibiotika ikke er egnet av andre årsaker (se pkt. 4.4 og 5.1).

- Streptokokkfaryngitt
- Akutt bakteriell sinusitt (adekvat diagnostisert)
- Akutt forverring av kronisk bronkitt (adekvat diagnostisert)
- Mild til moderat samfunnservervet bakteriell pneumoni
- Hudinfeksjoner og bløtvevsinfeksjoner av mild til moderat alvorlighetsgrad (f.eks. impetigo, erysipelas, erythrasma)
- I kombinasjon med egnet antibakterielt middel og et egnet middel til sårbehandling for bekjempelse av *Helicobacter pylori* hos pasienter med *Helicobacter pylori*-assosierte sår (se pkt. 4.2). Denne indikasjonen er begrenset til kun voksne.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen av Clarithromycin Accord avhenger av type infeksjonen og alvorlighetsgrad, og må vurderes av legen i hvert enkelt tilfelle.

Voksne
- Standarddose: Normal dose er 250 mg to ganger daglig (morgen og kveld).
- Høydosebehandling (alvorlige infeksjoner): Dosen kan økes til 500 mg to ganger daglig ved alvorlige infeksjoner.

Ungdom fra 12 år: Som hos voksne.

Barn under 12 år
Bruk av Clarithromycin Accord er ikke anbefalt til barn under 12 år. For barn under 12 år er en egnet legemiddelform (suspensjon til barn) tilgjengelig.

Behandling av *Helicobacter pylori* hos voksne
For kombinasjonsbehandling av infeksjon med *H. pylori* må de vanlige anbefalingene for behandling av *H. pylori* vurderes.

Eldre
Som hos voksne.

Nedsatt leverfunksjon
Forsiktighet skal utvises ved administrasjon av klaritromycin til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3. og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon
Dosejusteringer er som regel ikke nødvendig, bortsett fra hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min). Hvis justering er nødvendig, skal den totale døgndosen halveres, f.eks. 250 mg én gang daglig eller 250 mg to ganger daglig ved mer alvorlige infeksjoner. Disse pasientene skal ikke behandles lengre enn 14 dager.

Behandlingsvarighet
Varigheten av behandling med klaritromycin avhenger av pasientens kliniske tilstand, og type infeksjon og alvorlighetsgrad. Behandlingens varighet skal bestemmes av legen i hvert enkelt tilfelle.

- Den normale varigheten av behandlingen er 6 til 14 dager.
- Behandlingen skal fortsette i minst to dager etter at symptomene har avtatt.
- Ved β-hemolytiske streptokokkinfeksjoner skal behandlingsvarigheten være minst 10 dager for å forebygge komplikasjoner, for eksempel revmatisk feber og glomerulonefritt.

Administrasjonsmåte
Tablettene skal svelges med en tilstrekkelig væskemengde (f.eks. et glass vann).
Clarithromycin Accord kan gis uavhengig av matinntak.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor makrolidantibiotika eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrasjon av klaritromycin og følgende virkestoffer er kontraindisert (se pkt. 4.5):
- Ergotamin, dihydroergotamin
- Astemizol, cisaprid, pimozid og terfenadin
- Kolkisin
- Tikagrelor eller ranolazin
- HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner), som metaboliseres i stor grad av CYP3A4 (lovastatin eller simvastatin).
- Samtidig administrering av klaritromycin og lomitapid er kontraindisert (se pkt. 4.5).

Klaritromycin skal ikke gis til pasienter med en anamnese med forlenget QT-intervall (medfødt eller ervervet QT-forlengelse) eller kardial ventrikkelarytmi, inkludert torsades de pointe (se pkt. 4.4 og 4.5).

Klaritromycin skal ikke gis til pasienter med elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi eller hypomagnesemi, på grunn av risikoen for forlenget QT-intervall).
Klaritromycin skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig leversvikt i kombinasjon med nedsatt nyrefunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved valg av klaritromycin til behandling av en individuell pasient skal man ta i betraktning om egnetheten av makrolid som antibakterielt middel.Valget skal være basert på adekvat diagnostisering for å fastslå infeksjonens bakterielle etiologi i de godkjente indikasjonene, og forekomsten av resistens mot klaritromycin eller andre makrolider. I områder med høy forekomst av erytromycin A-resistens er det spesielt viktig å ta i bektratning evolusjonen av mønsteret for følsomhet overfor klaritromycin og andre antibiotika. Som med andre makrolider, er det rapportert om høy forekomst av klaritromycinresistens hos *Streptococcus pneumoniae* i enkelte europeiske land (se pkt. 5.1). Dette skal tas i betraktning ved behandling av infeksjoner forårsaket av *Streptococcus pneumoniae*. Ved bakteriell faryngitt er bruken av klaritromycin kun anbefalt i tilfeller der førstelinjebehandling med betalaktamer ikke er mulig.

Legen bør ikke foreskrive klaritromycin til gravide kvinner uten nøye å veie fordelene opp mot risikoene, spesielt under de første tre månedene av graviditeten (se pkt. 4.6).

Forsiktighet er anbefalt hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Klaritromycin blir hovedsakelig utskilt via leveren. Forsiktighet skal derfor utvises når dette antibiotikumet administreres til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Tilfeller med fatal leversvikt (se pkt. 4.8) er rapportert. Enkelte pasienter kan ha hatt eksisterende leversykdom eller kan ha tatt andre hepatotoksiske legemidler. Pasienter skal rådes til å stanse behandlingen og kontakte lege hvis det utvikles tegn og symptomer på leversykdom, for eksempel anoreksi, gulsott, mørk urin, pruritus eller ømhet i abdomen.

Pseudomembranøs kolitt er rapportert med bruk av nesten alle antibakterielle midler, inkludert makrolider, og kan variere i alvorlighetsgrad fra mild til livstruende. *Clostridium difficile*-assosiert diaré (CDAD) er rapportert med bruk av nesten alle antibakterielle legemidler, inkludert klaritromycin, og kan variere i alvorlighetsgrad fra mild diaré til fatal kolitt. Behandling med antibakterielle midler endrer normal kolonflora, somt kan føre til overdreven vekst av *C. difficile*. CDAD skal overveies hos alle pasienter med diaré etter bruk av antibiotika. En detaljert anamnese må innhentes, siden forekomst av CDAD er rapportert over to måneder etter administrasjon av antibakterielle midler. Seponering av klaritromycinbehandling skal derfor vurderes uavhengig av denne indikasjonen. Mikrobiell testing skal utføres, og adekvat behandling initieres. Legemidler som hemmer peristaltikk, skal unngås.

Forverring av symptomer på myasthenia gravis er rapportert hos pasienter som får klaritromycinbehandling (se pkt. 4.8).

Forsiktighet er anbefalt ved samtidig administrasjon av klaritromycin og triazolobenzodiazepiner, for eksempel trazolam, og midazolam (se pkt. 4.5).

Forsiktighet er anbefalt ved samtidig administrasjon av klaritromycin med andre ototoksiske legemidler, spesielt med aminoglykosider. Overvåking av vestibulær og auditiv funksjon skal utføres under og etter behandlingen.

Kardiovaskulære hendelser

Forlenget hjerterepolarisering og QT-intervall, som kan gi økt risiko for utvikling av hjertearytmi og torsades de pointes, har blitt sett ved behandling med makrolider, inkludert klaritromycin (se pkt. 4.8). Grunnet økt risiko for ventrikulære arytmier (inkludert torsades de pointes), bør klaritromycin brukes med forsiktighet hos følgende pasienter:

- Pasienter med koronararteriesykdom, alvorlig hjertesvikt, ledningsforstyrrelser eller klinisk relevant bradykardi.
- Klaritromycin skal ikke gis til pasienter med hypokalemi (se pkt. 4.3).
- Pasienter som samtidig tar andre legemidler som også kan gi QT-forlengelse (se pkt. 4.5).
- Samtidig administrering av klaritromycin med astemizol, cisaprid, pimozid og terfenadin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
- Klaritromycin må ikke brukes hos pasienter med medfødt eller dokumentert ervervet forlenget QT-intervall eller en anamnese med ventrikulær arytmi (se pkt. 4.3).

Epidemiologiske studier som undersøker risikoen for negative kardiovaskulære utfall med markolider, har vist variable resultater. Enkelte observasjonsstudier har identifisert en sjelden kortsiktig risiko for arytmi, hjerteinfarkt og kardiovaskulær mortalitet assosiert med makrolider, inkludert klaritromycin. Disse funnene skal veies opp mot behandlingsfordelene ved foreskrivning av klaritromycin.

Pneumoni: Tatt i betraktning den økende resistensen til *Streptococcus pneumoniaes* overfor makrolider, er det viktig at følsomhetstesting utføres når klaritromycin foreskrives for samfunnservervet pneumoni. Ved sykehuservervet pneumoni skal klaritromycin brukes i kombinasjon med ytterligere egnede antibiotika.

Hud- og bløtvevsinfeksjoner av mild til moderat alvorlighetsgrad: Disse infeksjonene er som regel forårsaket av *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus pyogenes*, som begge kan være resistente mot makrolider. Det er derfor viktig å utføre følsomhetstesting. I tilfeller der betalaktamantibiotika ikke kan brukes (f.eks. allergi), kan andre antibiotika, for eksempel klindamycin, være et foretrukket legemiddel. Makrolider antas å spille en rolle i enkelte hud- og bløtvevsinfeksjoner, for eksempel de forårsaket av *Corynebacterium minutissimum* (erytrasma), *acne vulgaris* og *erysipelas*, og i situasjoner der penicillinbehandling ikke kan brukes.

Ved alvorlige akutte overfølsomhetsreaksjoner, for eksempel anafylaksi, alvorlige kutane bivirkninger (SCAR) (f.eks. akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, DRESS og Henoch-Schonlein purpura, skal klaritromycinbehandling seponeres umiddelbart, og egnet behandling skal initieres øyeblikkelig.

Legemidler som induserer enzymet CYP3A4:
Klaritromycin skal brukes med forsiktighet ved samtidig administrasjon med legemidler som induserer enzymet CYP3A4 (se pkt. 4.5).

HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner): Samtidig bruk av klaritromycin og lovastatin eller simvastatin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Forsiktighet bør utvises når klaritromycin foreskrives med andre statiner. Rabdomyolyse er rapportert hos pasienter som tar klaritromycin og statiner. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på myopati.

I situasjoner der samtidig bruk av klaritromycin og statiner ikke kan unngås, anbefales det å foreskrive den laveste godkjente dosen av statinet. Bruk av et statin som ikke er avhengig av CYP3A-metabolisme (f.eks. fluvastatin) kan vurderes (se pkt. 4.5).

Perorale blodglukosesenkende midler/insulin: Samtidig bruk av klaritromycin og perorale blodglukosesenkende midler (for eksempel sulfonylurea) og/eller insulin kan føre til signifikant hypoglykemi. Nøye overvåking av glukose er anbefalt (se pkt. 4.5).

Perorale antikoagulantia: Det er en risiko for alvorlig hemoragi og signifikante økninger av internasjonal normalisert ratio (INR), og protrombintid når klaritromycin administreres samtidig med warfarin (se pkt. 4.5). INR og protrombintider skal overvåkes hyppig når pasienter får klaritromycin

og perorale antikoaglantia samtidig. Forsiktighet skal utvises når klaritromycin administreres sammen med direktevirkende orale antikoagulantia slik som dabigatran, rivaroksaban og apiksaban, spesielt hos pasienter med stor blødningsrisiko (se pkt. 4.5).

Bruk av antimikrobiell behandling, for eksempel klaritromycin, til behandling av infeksjon med *H. polyri*, kan selektere for legemiddelresistente organismer.

Bruk over lengre tid kan, som med andre antibiotika, føre til kolonisering med økt antall av ikke-følsomme bakterier og sopp. Hvis superinfeksjoner oppstår, skal egnet behandling igangsettes.

En bør også være oppmerksom på muligheten for kryssresistens mellom klaritromycin og andre makrolider, for eksempel linkomycin og klindamycin.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Bruken av følgende legemidler er strengt kontraindisert grunnet mulighet for alvorlig legemiddelinteraksjon (se pkt. 4.3):

Cisaprid, pimozid, astemizol og terfenadin:
Forhøyede nivåer av cisaprid er rapportert hos pasienter som får klaritromycin og cisaprid samtidig. Dette kan resultere i QT-forlengelse og hjertearytmier, inkludert ventrikkeltakykardi, ventrikkelflimmer og torsade de pointes. Lignende effekter er observert hos pasienter som tar klaritromycin og pimozid 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 hjertearytmier 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 påviselig effekt. Lignende effekter er observert ved samtidig bruk av astemizol og andre makrolider.

Ergotamin/dihydroergotamin:
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 disse legemidlene er kontraindisert

Kolkisin, siden det er et substrat for både CYP3A og efflukstransportproteinet P-glykoprotein (Pgp). Klaritromycin og andre makrolider hemmer CYP3A og Pgp. Samtidig bruk med klaritromycin kan øke eksponeringen for kolkisin, noe som øker forekomsten av bivirkninger av kolkisin med potensielt fatalt utfall. Dette gjelder spesielt hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, som også bruker en hemmer av P-glykoprotein eller en sterk CYP3A-hemmer (se pkt. 4.3 og 4.4).

HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner)
Samtidig bruk av klaritromycin og lovastatin eller simvastatin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Disse statinene metaboliseres i stor grad av CYP3A4 og samtidig behandling med klaritromycin vil dermed føre til økt plasmakonsentrasjon av statinet, som igjen øker riskoen for myopati, inkludert rabdomyolyse.
Rabdomyolyse har vært rapportert hos pasienter som tar klaritromycin sammen med disse statinene. Hvis behandling med klaritromycin ikke kan unngås, må behandlingen med lovastatin eller simvastatin stanses i løpet av behandlingen.

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av klaritromycin med andre statiner. I tilfeller hvor samtidig bruk av klaritromycin og statiner ikke kan unngås, er det anbefalt å forskrive den laveste godkjente

statindosen. Bruk av et statin som ikke er avhengig av CYP3A4-metabolisme (f.eks. fluvastatin) kan vurderes. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på myopati.

Effekter av andre legemidler på klaritromycin
Legemidler som induserer CYP3A4 (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, johannesurt), kan indusere metabolismen av klaritromycin. Dette kan føre til subterapeutiske konsentrasjoner av klaritromycin, som kan føre til redusert effekt. Det kan videre være nødvendig å overvåke plasmanivåene av CYP3A4-induktoren, da disse kan være økt på grunn av klaritromycins hemming av CYP3A4 (se også relevant preparatomtale for CYP3A4-hemmeren som administreres). Samtidig administrasjon av rifabutin og klaritromycin førte til økt serumnivå av rifabutin og redusert serumnivå av klaritromycin, i tillegg til økt risiko for uveitt.

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 induktorer av cytokrom P450-systemet, for eksempel efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin og rifapentin, kan forsterke metabolismen av klaritromycin og dermed senke plasmanivåene av klaritromycin, samtidig med at de øker for 14-OH-klaritromycin, en metabolitt som også er mikrobiologisk aktiv. Siden den mikrobiologiske aktivitetene til klaritromycin og 14-OH-klaritromycin er forskjellig overfor ulike bakterier, kan den tilsiktede terapeutiske effekten svekkes ved samtidig administrasjon av klaritromycin og enzyminduktorer.

Etravirin
Eksponering for klaritromycin ble redusert av etravirin, men konsentrasjonen av den aktive metabolitten 14-OH-klaritromycin økte. Siden 14-OH-klaritromycin har redusert aktivitet mot *Mycobacterium avium*-komplekset (MAC), kan total aktivitet mot dette patogenet bli endret. Alternativer til klaritromycin bør derfor 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 minimumkonsentrasjon (Cmin) og areal under kurven (AUC) for klaritromycin på henholdsvis 33 % og 18 %. Steady state konsentrasjoner for den aktive metabolitten 14-OH-klaritromycin ble ikke påvirket i signifikant grad ved samtidig bruk av flukonazol. Justering av klaritromycindosen er ikke nødvendig.

Perorale antikoagulantia
Samtidig bruk av klaritromycin og warfarin kan øke dets antikoagulasjonseffekter. Det er ofte rapportert om økt effekt av perorale antikoagulantia hos pasienter som får antibakterielle midler, inkludert makrolider. Risikoen kan variere med den underliggende infeksjonen, alder og pasientens generelle tilstand, slik at det er vanskelig å evaluere makrolidenes medvirkning i økningen av INR (internasjonal normalisert ratio). Hyppig overvåkning av INR er anbefalt under og rett etter samtidig administrasjon av makrolider og perorale antikoagulantia.

Ritonavir
En farmakokinetikkstudie demonstrerte at samtidig bruk av ritonavir 200 mg hver åttende time og klaritromycin 500 mg hver 12. time resulterte i en markert hemming av metabolismen av klaritromycin. Ved samtidig administrering av ritonavir og klaritromycin økte $C_{max,}$ C_{min} og AUC for klaritromycin med henholdsvis 31 %, 182 % og 77 %. En tilnærmet fullstendig hemming av dannelsen av 14OH-klaritromycin ble påvist. På grunn av det store terapeutiske vinduet til klaritromycin, skal det ikke være nødvendig med dosereduksjon hos pasienter med normal nyrefunksjon. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, bør likevel følgende dosejusteringer vurderes: Hos pasienter med CrCl 30 til 60 ml/min bør dosen av klaritromycin reduseres med 50 %. Hos pasienter med CrCl < 30 ml/min bør dosen av klaritromycin reduseres med 75 %. Klaritromycindoser på mer enn 1 g/døgn 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 sakinavir (se punktet nedenfor, "Tosidige legemiddelinteraksjoner")

Effekt av klaritromycin på andre legemidler

CYP3A-baserte interaksjoner
Samtidig bruk av klaritromycin, kjent for å hemme CYP3A4, og et legemiddel som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4, kan være assosiert med økning i legemiddelkonsentrasjon. Dette kan øke eller forlenge både den terapeutiske effekten og bivirkninger av det legemidlet som gis samtidig med klaritromycin. Klaritromycin bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får behandling med andre legemidler som er kjent for å være CYP3A4-substrater, spesielt hvis CYP3A4-substratet har en smal sikkerhetsmargin (for eksempel karbamazepin) og/eller substratet metaboliseres i stor grad av dette enzymet.

Dosejustering kan vurderes, og når det er mulig bør serumkonsentrasjoner av legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4, kontrolleres nøye hos pasienter som samtidig bruker klaritromycin.

Følgende legemidler eller legemiddelgrupper er kjent for eller mistenkes for at de metaboliseres av det samme CYP3A-isoenzymet: alprazolam, astemizol, karbamazepin, cilostazol, cisaprid, ciklosporin, disopyramid, ergotaminalkaloider, lovastatin, metylprednisolon, midazolam, omeprazol, perorale antikoagulantia (f.eks. warfarin, rivaroksaban, apiksaban), atypiske antipsykotika (f.eks. kvetiapin), pimozid, kinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, sirolimus, takrolimus, terfenadin, triazolam og vinblastin. Legemidler som interagerer med lignende mekanismer via andre isoenzymer innen cytokrom P450-systemet omfatter fenytoin, teofyllin og valproat.

Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK)
Det direktevirkende orale antikoagulasjonsmidlet dabigatran er et substrat for efflukstransportproteinet P-gp. Rivaroksaban og apiksaban metaboliseres av CYP3A4 og er også substrater for P-gp. Forsiktighet skal utvises når klaritromycin administreres samtidig med disse legemidlene, spesielt hos pasienter med stor blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

Perorale blodglukosesenkende midler/insulin
Samtidig bruk av klaritromycin og perorale blodglukosesenkende midler og/eller insulin kan resultere i signifikant hypoglykemi. Siden klaritromycin hemmer CYP3A-enzymet kan samtidig bruk av klaritromycin og visse blodglukosesenkende midler, for eksempel nateglinid, pioglitazon, repaglinid og rosiglitazon, forårsake hypoglykemi. Nøye overvåkning av glukose er anbefalt.

Antiarytmika
Etter markedsføring har det vært rapportert om tilfeller av torsade de pointes ved samtidig bruk av klaritromycin og kinidin eller disopyramid. Elektrokardiogrammer bør overvåkes for forlenget QT-intervall ved samtidig bruk av klaritromycin og disse virkestoffene. Serumnivåer av kinidin og disopyramid bør overvåkes ved klaritromycinbehandling.

Omeprazol
Klaritromycin (500 mg hver 8. time) ble gitt i kombinasjon med omeprazol (40 mg daglig) til friske frivillige voksne. Steady state plasmakonsentrasjon av omeprazol økte (C_{max}, AUC_{0-24}, og $t_{1/2}$ økt 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
Disse fosfodiesterasehemmerene metaboliseres, i hvert fall delvis, av CYP3A4, og CYP3A kan hemmes ved samtidig administrering av klaritromycin. Samtidig bruk av klaritromycin og sildenafil, tadalafil eller vardenafil vil sannsynligvis føre til økt eksponering for fosfodiesterasehemmer.

Reduserte doser av sildenafil, tadalafil og vardenafil bør vurderes når disse legemidlene administreres samtidig med klaritromycin.

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

Tolterodin
Tolterodin metaboliseres hovedsakelig av CYP2D6 (2D6-isoformen av cytokrom P450). Imidlertid, i en undergruppe av populasjonen som manglet CYP2D6 er det identifisert metabolisme via CYP3A. I denne undergruppen av populasjonen resulterer hemming av CYP3A i signifikant høyere serumkonsentrasjoner av tolterodin, med potensiell risiko for overdosering. Reduksjon av tolterodindosen kan være nødvendig ved tilstedeværelse av CYP3A-hemmere, for eksempel klaritromycin, i populasjonen med langsomme omsettere av CYP2D6.

Triazolobenzodiazepiner (f.eks. alprazolam, midazolam, triazolam)
Når midazolam ble administrert samtidig med klaritromycin-tabletter (500 mg to ganger daglig), økte AUC for midazolam 2,7 ganger etter intravenøs administrasjon og 7 ganger etter peroral administrasjon. Samtidig administrasjon av peroralt midazolam og klaritromycin bør unngås. Hvis intravenøst midazolam gis samtidig med klaritromycin, bør pasienten overvåkes nøye slik at det er mulig å justere dosen. De samme forholdsreglene bør også gjelde for andre benzodiazepiner som metaboliseres av CYP3A4, inkludert triazolam og alprazolam. For benzodiazepiner som ikke metaboliseres av CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam) er en klinisk signifikant interaksjon med klaritromycin lite trolig.

Etter markedsføring har det vært rapportert tilfeller av legemiddelinteraksjoner og effekter på sentralnervesystemet (CNS) (f.eks. somnolens og forvirring) ved samtidig bruk av klaritromycin og triazolam. Det anbefales at pasienten overvåkes for tegn på økt farmakologisk CNS-effekt.

Andre legemiddelinteraksjoner

Digoksin
Digoksin antas å være et substrat for efflukstransportproteinet P-glykoprotein (Pgp). Klaritromycin er kjent for å hemme Pgp. Når klaritromycin og digoksin administreres samtidig, kan hemming av Pgp 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 administrasjon av klaritromycin-tabletter og peroral zidovudin til HIV-infiserte voksne pasienter kan føre til reduserte steady state konsentrasjoner zidovudin. Klaritromycin antas å påvirke absorpsjon av peroralt zidovudin ved samtidig administering, derfor kan denne interaksjonen i stor grad unngås ved å gi dosene med klaritromycin og zidovudin med fire timers mellomrom. Denne interaksjonen er ikke vist hos pediatriske HIV-infiserte pasienter som tar klaritromycin som suspensjon 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 interaksjon mellom CYP3A-hemmere, inkludert klaritromycin og legemidler som man ikke forventet ble metabolisert via CYP3A (f.eks. fenytoin og valproat). Målinger av serumnivåer anbefales for slike legemidler når de brukes samtidig med klaritromycin. Forhøyede serumnivåer er rapportert

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) førte til en fordoblet eksponering for klaritromycin og en 70 % redusert eksponering for 14-OH-klaritromycin, og en økning på 28 % i AUC for atazanavir. På grunn av det store terapeutiske vinduet for klaritromycin, bør det ikke være nødvendig med dosereduksjon hos pasienter med normal nyrefunksjon. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30 til 60 ml/min) bør klaritromycindosen reduseres med 50 %. Hos pasienter med kreatininclearance < 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 administrasjon av klaritromycin og kalsiumkanalblokkere som metaboliseres av CYP3A4 (f.eks. verapamil, amlodipin, diltiazem), grunnet risiko for hypotensjon. Plasmakonsentrasjon av klaritromycin så vel som kalsiumkanalblokkere kan øke på grunn av interaksjonen. Hypotensjon, bradyarytmi og melkesyreacidose har vært observert hos pasienter som tar klaritromycin og verapamil samtidig.

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

Sakinavir
Både klaritromycin og sakinavir er substrater og hemmere av CYP3A, og det er vist en tosidig legemiddelinteraksjon. Samtidig administrasjon av klaritromycin (500 mg to ganger daglig) og sakinavir (myke gelatinkapsler, 1200 mg tre ganger daglig) til 12 friske frivillige, resulterte i steady state-verdier for AUC og C_{max} for sakinavir som var 177 % og 187 % høyere enn de som ble oppnådd med sakinavir alene. AUC og C_{max} for klaritromycin var ca. 40 % høyere enn de 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 sakinavir harde gelatinkapsler. Observasjoner fra legemiddelinteraksjonsstudier med sakinavir alene er ikke nødvendigvis representative for effektene som sees ved sakinavir/ritonavir-behandling. Når sakinavir gis samtidig med ritonavir, bør det tas hensyn til mulige effekter av ritonavir på klaritromycin.

Verapamil
Hypotensjon, bradyarytmi og melkesyreacidose er observert hos pasienter som tar klaritromycin og verapamil samtidig.
Det er påvist at klaritromycin ikke interagerer med perorale antikonseptiva.

Samtidig administrering av klaritromycin og lomitapid er kontraindisert på grunn av muligheten for markant forhøyede transaminaser (se pkt. 4.3).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Sikkerheten ved bruk av klaritromycin under graviditet er ikke fastslått. Basert på ulike resultater fra studier på dyr, og erfaring hos mennesker, kan risiko for bivirkninger på embryoføtal utvikling ikke utelukkes. Noen observasjonsstudier, som vurderer eksponering for klaritromycin i første og andre trimester, har rapportert økt risiko for spontanabort sammenlignet med ingen antibiotikabruk eller bruk av annen antibiotika i samme periode. De tilgjengelige epidemiologiske studiene av risiko for større

medfødte misdannelser ved bruk av makrolider inkludert klaritromycin under graviditet gir motstridende resultater.
Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). Risiko for mennesker er ukjent. Klaritromycin skal kun brukes under graviditet etter en nøye vurdering av nytte/risiko.

Amming
Klaritromycin/metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker i små mengder. Det er estimert at et spedbarn som fullammes vil innta omtrent 1,7 % av morens vektjusterte dose med klaritromycin. Diaré og soppinfeksjon i slimhinnene kan forekomme hos det ammende barnet, slik at amming må stanses. Muligheten for sensibilisering skal vurderes. Fordelen med behandling for moren skal veies opp mot den mulige risikoen for spedbarnet.

Fertilitet
Det er ingen data på effektene av klaritromycin på fertilitet hos mennesker. Begrensede tilgjengelige data hos rotter indikerer ingen effekt på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det finnes ingen tilgjengelig data vedrørende klaritromycins påvirkning 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 voksne og pediatrisk populasjon er abdominalsmerter, diaré, kvalme, brekninger og smaksendringer. Disse bivirkningene er vanligvis milde og er i overensstemmelse med kjent sikkerhetsprofil for makrolidantibiotika (se pkt. 4.8 b).

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

b. Bivirkningstabell

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

Bivirkningene som anses å ha en mulig sammenheng med bruk av klaritromycin, presenteres i henhold til organsystem og frekvens ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100) og ikke kjent (bivirkninger rapportert etter markedsføring, frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe er bivirkninger angitt etter synkende alvorlighetsgrad når alvorlighetsgrad kan vurderes.

Organsystem	Svært vanlige ≥1/10	Vanlige ≥1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Ikke kjent* (frekvens kan ikke anslås ut ifra 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], trombocytemi[3], eosinofili[4]	Agranulocytose, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet[5]			Anafylaktoid reaksjon[1], overfølsomhet	Anafylaktisk reaksjon

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Anoreksi, redusert appetitt	Hypoglykemi[6]
Psykiatriske lidelser		Insomni	Angst, nervøsitet[3]	Psykotisk lidelse, forvirringstilstand, depersonalisering, depresjon, desorientering, hallusinasjon, unormale drømmer
Nevrologiske sykdommer		Dysgeusi, hodepine, smaksendringer	Tap av bevissthet[1], dyskinesi[1], svimmelhet, somnolens[7], tremor	Kramper, ageusi, parosmi, anosmi, myasthenia gravis (see pkt. 4.4)
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo, nedsatt hørsel, tinnitus	Døvhet
Hjertesykdommer			Hjertestans[1], atrieflimmer[1], forlenget QT-intervall på EKG[8], ekstrasystoler[1], palpitasjoner	Torsade de pointes[8], ventrikkeltakykardi[8], ventrikkelflimmer
Karsykdommer		Vasodilatasjon[1]		Hemoragi[9]
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Astma[1], epistakse[2], lungeembolisme[1]	
Gastrointestinale sykdommer		Diaré[10], brekninger, dyspepsi, kvalme, abdominalsmerter	Øsofagitt[1], gastroøsofagal reflukssykdom[2], gastritis, proktalgi[2], stomatitt, glossitt, abdominal distensjon[4], konstipasjon, munntørrhet, eruktasjon, flatulens,	Akutt pankreatitt, misfarging av tunge, misfarging av tenner[13]
Sykdommer i lever og galleveier		Unormal leverfunksjonstest	Kolestase[4], hepatitt[4], økt nivå av alaninaminotransferase, økt nivå av aspartataminotransferase, økt nivå av gamma-glutamyltransferase[4]	Leversvikt[11], hepatocellulær gulsott
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, hyperhidrose	Bulløs dermatitt[1], pruritus, urticaria, makulopapuløst utslett[3]	Stevens-Johnsons syndrom[5], toksisk epidermal nekrolyse[5], legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), akne, Henoch-Schönleins purpura, akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)
Sykdommer i			Muskelspasmer[3],	Rabdomyolyse[2,12],

muskler, bindevev og skjelett			muskuloskeletal stivhet[1], myalgi[2]	myopati
Sykdommer i nyre og urinveier			Økt nivå av blodkreatinin[1], økt nivå av blodurea[1]	Nyresvikt, interstitiell nefritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Flebitt på injeksjonsstedet[1]	Smerter på injeksjonsstedet[1], betennelse på injeksjonsstedet[1]	Malaise[4], pyreksi[3], asteni, brystsmerter[4], frysninger[4], fatigue[4]	
Undersøkelser			Unormal albumin-/globulinratio[1], økt nivå av alkalisk fosfatase i blodet[4], økt nivå av blodlaktasedehydrogenase[4]	Økt internasjonal normalisert ratio[9], forlenget protrombintid[9], unormal urinfarge

[1] Bivirkninger kun rapportert for formuleringen pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
[2] Bivirkninger kun rapportert for formuleringen depottabletter
[3] Bivirkninger kun rapportert for formuleringen granulat til oral suspensjon
[4] Bivirkninger kun rapportert for formuleringen tabletter med umiddelbar frisetting
[5,8,10,11,12,]Se pkt. 4.8 a)
[6,7,91]Se pkt. 4.8 c)[13] Misfarging av tennene er som regel reversibelt med profesjonell tannrengjøring.

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Flebitt på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, smerter på karpunksjonsstedet og betennelse på injeksjonsstedet er spesifikke for intravenøs klaritromycinformulering.

I svært sjeldne tilfeller er leversvikt med fatalt utfall rapportert, som regel assosiert med alvorlige underliggende sykdommer og/eller i kombinasjon med andre legemidler (se pkt. 4.4).

Man må være spesielt oppmerksom på diaré, siden *Clostridium difficile*-assosiert diaré (CDAD) er rapportert med bruk av nesten alle antibakterielle midler, inkludert klaritromycin, og kan variere i alvorlighetsgrad fra mild diaré til fatal kolitt (se pkt. 4.4)

I tilfeller med alvorlige akutte overfølsomhetsreaksjoner, for eksempel anafylaksi, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, skal klaritromycinbehandling seponeres umiddelbart, og egnet behandling skal initieres omgående (se pkt. 4.4).

Som med andre makrolider, er forlenget QT-intervall, ventrikkeltakykardi og *torsade de pointes* rapportert sjelden med klaritromycin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pseudomembranøs kolitt er rapportert med nesten alle antibakterielle midler, inkludert klaritromycin, og kan variere i alvorlighetsgrad fra mild til livstruende. Det er derfor viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter med diaré etter administrasjon av antibakterielle midler (se pkt. 4.4).

I noen av rapportene med rabdomyolyse, ble klaritromycin administrert sammen med statiner, fibrater, kolkisin eller allopurinol (se pkt. 4.3 og 4.4).

Etter markedsføring har det vært det rapportert tilfeller av kolkisintoksisitet ved samtidig bruk av klaritromycin og kolkisin, spesielt hos eldre og/eller pasienter med nedsatt nyrefunksjon, enkelte med fatalt utfall (se pkt. 4.4 og 4.5).

I sjeldne tilfeller har det forekommet rapporter om hypoglykemi, hvorav noen har forekommet hos pasienter som brukte klaritromycin samtidig med perorale blodglukosesenkende midler eller insulin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Etter markedsføring har det vært rapport tilfeller av legemiddelinteraksjoner og effekter på sentralnervesystemet (CNS) (f.eks. somnolens og forvirring) ved samtidig bruk av klaritromycin og triazolam. Det anbefales at pasienten overvåkes for økt farmakologisk CNS-effekt (se pkt. 4.5).

Det er en risiko for alvorlig blødning og signifikant økning av INR og protrombintid når klaritromycin gis sammen med warfarin. INR og protrombintider bør overvåkes hyppig når pasienter får klaritromycin og perorale antikoagulantia samtidig (se pkt. 4.4 og 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. Det har vært rapportert om flere tilfeller der rester av tabeletten har forekommet i avføringen i forbindelse med diaré. Det anbefales at pasienter som finnertablettrester i avføringen og ikke får noen bedring i sin tilstand, bytter til en annen klaritromycinformulering (for eksempel suspensjon) eller et annet antibiotikum.

Spesiell populasjon: Bivirkninger hos pasienter med immunsvikt (se pkt. e).

d. Pediatrisk populasjon

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

e. Andre spesielle populasjoner

Pasienter med immunsvikt

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 humant immunsviktvirus (HIV) eller forekomst av annen sykdom samtidig.

Hos voksne pasienter var de hyppigst rapporterte bivirkninger hos pasienter som ble behandlet med klaritromycin i totale døgndoser på 1000 mg og 2000 mg: kvalme, oppkast, smaksendringer, abdominalsmerter, diaré, utslett, flatulens, hodepine, konstipasjon, hørselsforstyrrelser, økt serumnivå av glutaminoksaleddiksyretransaminase (SGOT) og økt serumnivå av glutaminpyruvattransaminase (SGPT). Andre bivirkninger med lav frekvens var dyspné, insomni og munntørrhet. Forekomsten var sammenlignbar for pasienter som fikk 1000 mg og 2000 mg, men var vanligvis ca. 3–4 ganger så hyppig hos pasientene som fikk døgndoser på 4000 mg klaritromycin.

Hos disse immunsviktpasientene ble laboratorieverdier evaluert ved å analysere de verdiene som lå utenfor de svært unormale verdiene (dvs. ekstremt høye eller lave grenser) for den spesifiserte prøven. Bassert på disse kriteriene hadde ca. 2 % til 3 % av pasientene som fikk 1000 mg eller 2000 mg klaritromycin daglig svært unormale forhøyede verdier av SGOT og SGTP, og unormalt lave verdier av leukocytter og trombocytter. En mindre prosentandel av pasientene i disse to doseringsgruppene hadde også forhøyede nivåer av ureanitrogen i blodet. En noe høyere forekomst av unormale verdier ble påvist hos pasienter som fikk 4000 mg daglig for alle parametere unntatt leukocytter.

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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på intoksikasjon
Rapporter indikerer at inntak av store mengder klaritromycin kan forventes å gi gastrointestinale symptomer. Én pasient som tidligere hadde bipolar lidelse inntok 8 g klaritromycin og viste endret mentalstatus, paranoid oppførsel, hypokalemi og hypoksemi.

Behandling av intoksikasjon
Det finnes ikke noe spesifikt antidot mot overdosering. Serumnivåene av klaritromycin kan ikke reduseres ved bruk av hemodialyse eller peritonealdialyse.

Bivirkninger forbundet med overdosering bør behandles med ventrikkelskylling og støttende tiltak.

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. Klaritromycin utøver den antibakterielle virkningen ved å binde seg til den ribosomale subenheten 50S hos følsomme bakterier og hemmer dermed proteinsyntesen. Klaritromycin er svært potent mot en rekke aerobe og anaerobe grampositive og gramnegative organismer. Den minste hemmende konsentrasjonen (MIC) for klaritromycin er vanligvis halvparten av MIC for erytromycin.

14-hydroksymetabolitten av klaritromycin har også antimikrobiell aktivitet. MIC for denne metabolitten er lik eller dobbelt så høy som MIC for modersubstansen, med unntak av for *H. influenzae* hvor 14-hydroksymetabolitten er dobbelt så aktiv som modersubstansen.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold
Klaritromycin distribueres i stor utstrekning til vev og kroppsvæsker. På grunn av høy vevspenetrasjon, er intracellulære konsentrasjoner høyere enn serumkonsentasjonene.

De viktigste farmakodynamiske parametrene for å forutse makrolidaktivitet, er ikke fullstendig klarlagt. Tid over MIC (T/MIC) kan korrelere best med effekt for klaritromycin, men siden klaritromycinkonsentrasjoner oppnådd i respiratorisk vev og epitelvæske overskrider de i plasma, kan det hende at bruk av parametere basert på plasmakonsentrasjoner ikke nøyaktig kan forutse responsen for luftveisinfeksjoner.

Resistensmekanismer
Resistensmekanismer for makrolidantibiotika inkluderer endring av bindingssete for antibiotikumet, modifisering av antibiotikumet og/eller aktiv effluks av antibiotikumet. Utvikling av resistens kan medieres via kromosomer eller plasmider, induseres, eller eksistere allerede. Makrolidresistente bakterier utvikler enzymer som fører til metylering av residualt adenin på ribosomalt RNA og deretter hemming av antibiotikabinding til ribosomet. Makrolidresistente organismer er normalt kryssresistente for linkosamider og streptogramin B basert på metyleringen av bindingssete på ribosomet. Klaritromycin er også blant de sterkeste induktorene av dette enzymet. Makrolider har videre en bakteriostatisk virkning ved hemming av peptidyltransferase på ribosomer.

Fullstendig kryssresistens finnes blant klaritromycin, erytromycin og azitromycin. Meticillinresistente stafylokokker og penicillinresistente *Streptococcus pneumoniae* er resistente mot makrolider som klaritromycin.

Brytningspunkter
Følgende brytningspunkter for klaritromycin, som separerer følsomme og resistente organismer, er fastsatt av EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) *2010-04-27 (v 1.1)*.

Artrelaterte brytningspunkter for klaritromycin [B,C]		
Patogener	Følsom (≤) (mg/l)	Resistent (>) (mg/l)
Enterobacteriaceae	-	-

Pseudomonas spp.	-	-
Acinetobacter spp.	-	-
Staphylococcus spp.	1	2
Enterococcus spp.	-	-
Streptococcus gruppe A, B, C og G	0,25	0,5
Streptococcus pneumonia D	0,25	0,5
Andre streptokokker	IE	IE
Haemophilus influenzae	1	32
Moraxella catarrhalis	0,25	0,5
Neisseria gonorrhoeae	-	-
Neisseria meningitidis	-	-
Grampositive anaerobe (unntatt Clostridium difficile)	-	-
Gramnegative anaerobe	-	-
Ikke-artsrelaterte brytningspunkter A	IE	IE

A. Ikke-artsrelaterte brytningspunkter er hovedsakelig bestemt på grunnlag av PK/PD-data, og er uavhengige av MIC-distribusjoner av spesifikke arter. De er kun beregnet på bruk av arter som ikke er nevnt i tabellen eller fotnotene, men farmakodynamiske data for beregning av ikke-artsrelaterte brytningspunkter for makrolid, linkosaminer og streptograminer er ikke robuste, derav IE.
B. Erytromycin kan brukes for å bestemme følsomheten til de oppførte bakteriene overfor andre makrolider (azitromycin, klaritromycin og roksitromycin).
C. Klaritromycin brukes til bekjempelse av *H. pylori* (MIC ≤ 0,25 mg/l for villtypeisolater).
D. Korrelasjonen mellom MIC for *H. influenzae*-makrolid og klinisk utfall er svak. Brytningspunkter for makrolider og relaterte antibiotika ble angitt for å kategorisere villtype *H. influenzae* som intermediær.

IE (Insufficient Evidence) – utilstrekkelige holdepunkter for at de relevante artene er et egnet mål for behandling med legemidlet.

Klaritromycin brukes til bekjempelse av *H. pylori*; den minste hemmende konsentrasjonen (MIC) ≤ 0,25 mikrog/ml, som er fastsatt som brytningspunktet for følsomhet av CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

Følsomhet

Forekomst av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for ulike arter, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Eksperter bør konsulteres, om nødvendig, dersom effekten av legemidlet på enkelte typer infeksjoner er tvilsom på grunn av lokal forekomst av resistens.

Normalt følsomme arter
Aerobe grampositive mikroorganismer
Corynebacterium diphteriae
Streptococcus gruppe F
Aerobe gramnegative mikroorganismer
Bordetella pertussis
Legionalla spp.
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Anaerobe
Clostridum spp. unntatt *C. difficile*
Andre mikroorganismer
Chlamydia trachomatis
Chlamydia pneumoniae
Clamydophilapsitacci
Mycoplasma pneumoniae
Mycobacterium spp.
Arter der ervervet resistens kan være et problem

Aerobe grampositive mikroorganismer
Enterococcus spp.+
Staphylococcus aureus (meticillinfølsomme og meticillinresistente+)
Staphylococcus epidermidis+
Streptococcus gruppe A*, B, C, G
Streptococcus viridans
Streptococcus pneumoniae*+
Aerobe gramnegative mikroorganismer
Haemophilus infuenzae§
Helicobacter pylori
Anaerobe
Bacteroides spp.
Peptococcus / Peptostreptococcus spp.
Naturlig resistente organismer
Aerobe gramnegative mikroorganismer
Acinetobacter
Enterobacteriacea
Pseudomonas aeruginosa
Anaerobe
Fusobacterium spp.
Andre mikroorganismer
Mycobacterium tuberculosis

≥ 10 % resistens i minst ett land i EU
* Art kontra effekt er påvist i kliniske undersøkelser (hvis følsom)
+ Indikerer arter der en høyere forekomst av resistens (dvs. høyere enn 50 %) er observert i ett eller flere områder/land/regioner for EU
§ Brytningspunkter for makrolider og relaterte antibiotika ble satt for å kategorisere villtypen *H. influenzae* som intermediær

Annen informasjon
Følsomhet og resistens for Streptococcus pneumoniae og Streptococcus spp. overfor klaritromycin kan forutses ved å teste erytromycin.
Mesteparten av tilgjengelig klinisk erfaring fra kontrollerte kliniske studier indikerer at ved behandling med klaritromycin 500 mg to ganger daglig i kombinasjon med andre antibiotika, f.eks. amoksicillin eller metronidazol og f.eks. omeprazol (gitt ved godkjente nivåer) i 7 dager hos pasienter med gastroduodenalsår oppnår > 80 % eliminasjon av *H. pylori*. Som forventet, ble signifikant lavere forekomst av eliminasjon observert hos pasienter med baseline metronidazolresistente *H. pylori*-isolater. Lokal informasjon om resistens og lokale terapetuiske retningslinjer skal derfor tas i betraktning ved valg av et egnet kombinasjonsregime for behandling av *H. pylori*. Videre, hos pasienter med vedvarende infeksjon, bør potensiell utvikling av sekundær resistens (hos pasienter med primære følsomme stammer) overfor et antimikrobielt middel tas i betraktning for et nytt behandlingsregime.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Klaritromycin absorberes raskt og godt fra gastrointestinaltraktus, primært i jejunum, men gjennomgår omfattende førstepassasjemetabolisme etter peroral administrasjon. Absolutt biotilgjengelighet for klaritromycin 250 mg tablett er ca. 50 %. Mat forsinker absorpsjon noe, men påvirker ikke graden av biotilgjengelighet. Klaritromycintabletter kan derfor gis uavhengig av mat. Grunnet kjemisk struktur (6-O-metylerytromycin) er klaritromycin ganske resistent mot nedbrytning av magesyre. Maksimal plasmakonsentrasjon på 1–2 mikrog/ml ble observert hos voksne etter peroral administrasjon av klaritromycin 250 mg to ganger daglig. Etter administrasjon av 500 mg klaritromycin to ganger daglig var maksimal plasmakonsentrasjon på 2,8 mikrog/ml.

Etter administrasjon av 250 mg klaritromycin to ganger daglig nådde den mikrobiologisk aktive 14-hydroksymetabolitten maksimal plasmakonsentrasjon på 0,6 mikrog/ml. Steady state nås innen 2 dagers dosering.

Distribusjon
Klaritromycin penetrerer godt til ulike vev med et estimert distribusjonsvolum på 200–400 l. Klaritromycin gir konsentrasjoner i enkelte vev som er flere ganger høyere enn de sirkulerende nivåene av stoffet. Økt nivå er funnet i både tonsillene og lungevev. Klaritromycin penetrerer også gastrisk slim.

Omtrent 80 % av klaritromycin bindes til plasmaproteiner ved terapeutiske nivåer.

Biotransformasjon og eliminasjon
Klaritromycin metaboliseres raskt og i stor grad i leveren, og involverer cytokrom P450-systemet. Metabolismen involverer hovedsaklig N-dealkylering, oksidering og stereospesifikk hydroksylering ved posisjon C14.

Farmakokinetikken til klaritromycin 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-hydroksymetabolitten varierer fra 5 til 6 timer etter administrasjon av 250 mg klaritromycin to ganger daglig.

Etter peroral administrasjon av radioaktivt klaritromycin ble 70–80 % gjenfunnet i feces. Omtrent 20–30 % av klaritromycin gjenfinnes som uendret virkestoff i urin. Denne andelen øker når dosen øker. Nedsatt nyrefunksjon øker klaritromycinnivåene i plasma hvis dosen ikke reduseres.

Total plasmaclearance er estimert til ca. 700 ml/min med renal clearance på ca. 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 påvist til å være relatert til dose og behandlingsvarighet. Hos alle arter ble de første tegn på toksisitet observert i leveren, der lesjoner ble observert innen 14 dager hos hunder og aper. De systemiske eksponeringsnivåene relatert til denne toksisiteten er ikke kjent i detalj, men toksiske doser (300 mg/kg/døgn) var klart høyere enn de terapeutiske dosene anbefalt for mennesker. Andre berørte vev inkluderte ventrikkel, thymus og annet lymfatisk vev, samt nyrene. Ved tilnærmet terapeutiske doser forekom konjunktival injeksjon og lakrimasjon kun hos hunder. Ved en dose på 400 mg/kg/døgn utviklet enkelte hunder og aper korneal opasitet og/eller ødem.
In vitro- og *in vivo*-studier viste at klaritromycin ikke hadde gentoksisk potensiale. Ingen mutagene effekter ble påvist i *in vitro*- og *in vivo*-studier med klaritromycin.

Studier av reproduksjonstoksisitet viste at administrasjon av klaritromycindoser på to ganger klinisk dose til kanin (i.v.) og ti ganger klinisk dose til ape (peroralt) førte til økt forekomst av spontanaborter. Disse dosene var relatert til maternal toksisitet. Det ble ikke registrert embryotoksisitet eller teratogenisitet i rottestudier. Kardiovaskulære misdannelser ble imidlertid observert i to studier med rotter som ble behandlet med doser på 150 mg/kg/døgn.
Hos mus oppsto det ganespalte med varierende forekomst (3–30 %) ved administering av doser som var 70 ganger klinisk dose.
Klarihromycin er påvist i melk hos diegivende dyr.
Hos tre dager gamle mus og rotter var LD50-verdiene ca. halvparten av de hos voksne dyr. Unge dyr hadde lignende toksisitetsprofiler som voksne dyr, selv om det er rapportert økt nefrotoksisitet hos

nyfødte rotter i enkelte studier. En liten reduksjon av erytrocytter, trombocytter og leukocytter er også påvist hos unge dyr.
Klaritromycin er ikke testet for karsinogenitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:
Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)
Krysskarmellosenatrium
Povidon K30
Talkum (E553b)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat (E470b)
Stearinsyre 50

Filmdrasjering:
Opadry-gul inneholdende:
Hypromellose 2910 (5mPa.s) (E464)
Propylenglykol (E1520)
Titandioksid (E171)
Vanillin
Hydroksypropylcellulose (E463)
Talkum (E553b)
Kinolingul (E104)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

For 250 mg:
Tabletter leveres i en gjennomsiktig PVC/PVdC-Al-blisterpakning på 10, 12, 14, 16, 20, 21, 30, 250 eller 500 tabletter.

For 500 mg:
Tabletter leveres i en gjennomsiktig PVC/PVdC-Al-blisterpakning på 7, 10, 14, 16, 20, 21, 28, 30, 250 eller 500 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Clarithromycin Accord 250 mg filmdrasjert tablett: 16-11072
Clarithromycin Accord 500 mg filmdrasjert tablett: 16-11073

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. mars 2017
Dato for siste fornyelse: 17. februar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

10.01.2022