

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zeclar OD 500 mg säädellysti vapauttavat tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 500 mg klaritromysiiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 1 tabletti sisältää 115 mg laktoosimonohydraattia.

Tabletin natriumpitoisuus: 1 tabletti sisältää 15,3 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti.

Keltainen, soikea säädellysti vapauttava tabletti.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Zeclar OD on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille lapsille seuraavien sille herkkien mikrobien aiheuttamien infektioiden hoitoon (ks. kohta 5.1).

- alahengitystieinfektiot, kuten bronkiitti ja pneumonia (ks. kohta 4.4)
- ylähengitystieinfektiot, kuten sinuiitti ja faryngiitti
- iho- ja pehmytkudosinfektiot, kuten follikuliitti, selluliitti ja ruusu (ks. herkkyyden testaaminen kohdissa 4.4 ja 5.1).

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

*Aikuiset:* Zeclar OD:n tavallinen annossuositus aikuisille on yksi 500 mg:n säädellysti vapauttava tabletti vuorokaudessa aterian yhteydessä otettuna. Vaikeammissa infektioissa vuorokausiannos voidaan nostaa kahteen 500 mg:n säädellysti vapauttavaan tablettiin, jotka otetaan kerta-annoksena. Annos otetaan joka päivä samaan aikaan. Tabletit niellään kokonaisina. Hoidon tavallinen kesto on 6–14 vuorokautta.

##### Pediatriset potilaat

*Yli 12-vuotiaat lapset:* Kuten aikuiset.

*Alle 12-vuotiaat lapset:* Zeclar OD -tablettien käyttöä ei ole tutkittu alle 12-vuotiailla lapsilla. Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu lapsille tarkoitetun klaritromysiinisuspension käyttöä 6 kk:n–12 v:n ikäisillä lapsilla. Zeclar OD -valmistetta ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille. Alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa on käytettävä lapsille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota (rakeita oraalisuspensiota varten).

*Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat:* Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) tavallinen suositeltu annos on 250 mg kerran vuorokaudessa. Koska säädellysti vapauttavaa tablettia ei voi puolittaa pitää sen sijaan käyttää nopeavaikutteisia tabletteja. Vaikeammissa infektioissa suositeltu annos on yksi 500 mg säädellysti vapauttava tabletti päivässä.

Annoksen säätö ei ole tarpeen keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min) sairastaville potilaille.

Hoidon tavanomainen kesto on 6–14 vuorokautta. Näiden potilaiden ei tule jatkaa hoitoa yli 14 vuorokautta.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, makrolidiantibiooteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Klaritromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti astemitsolin, sisapridin, domperidonin, pimotsidin tai terfenadiinin kanssa, sillä samanaikainen käyttö voi aiheuttaa QT-ajan pidentymistä ja sydämen rytmihäiriöitä, mm. kammiotakykardiaa, kammioväriä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti tikagrelorin tai ranolatsiinin kanssa on vasta-aiheista.

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti ergotalkaloidien (esim. ergotamiini tai dihydroergotamiini) kanssa on vasta-aiheista, sillä tällöin voi esiintyä ergotalkaloidien aiheuttamaa toksisuutta (ks. kohta 4.5).

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti suun kautta otettavan midatsolaamin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

Klaritromysiiniä ei saa antaa potilaille, joilla on elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemia tai hypomagnesemia), sillä riskinä on QT-aikavälin pidentyminen.

Klaritromysiiniä ei saa antaa potilaille, joilla on ollut QT-ajan pidentymistä (synnynnäinen tai dokumentoitu hankinnainen QT-ajan pidentyminen) tai kammioarytmioita, kuten kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Klaritromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti sellaisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien) **kanssa, jotka metaboloituvat suuressa määrin CYP3A4:n välityksellä (lovastatiini ja simvastatiini)**, koska tämä suurentaa myopatian, myös rabdomyolysin, riskiä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Klaritromysiiniä ei saa käyttää, jos potilaalla on samanaikaisesti vaikea maksan vajaatoiminta ja munuaistoiminnan häiriö.

Klaritromysiiniä, kuten muitakaan vahvoja CYP3A4:n estäjiä, ei saa käyttää samanaikaisesti kolkisiinia saaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Klaritromysiinin ja lomitapidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Klaritromysiiniä ei saa määrätä raskauden aikana, ellei hoidon hyötyjä ja riskejä ole arvioitu huolellisesti. Tämä pätee etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.6).

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Klaritromysiini metaboloituu pääasiassa maksan kautta. Siksi on noudatettava varovaisuutta annettaessa tätä antibioottia potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Varovaisuutta on myös noudatettava annettaessa klaritromysiiniä potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Klaritromysiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu maksan toimintahäiriöitä, mukaan lukien maksaentsyymiarvojen kohoamista ja heptosellulaarista ja/tai kolestaattista hepatiittia, johon voi liittyä ikterusta. Nämä maksan toimintahäiriöt voivat olla vaikeita ja ne ovat yleensä palautuvia. Kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8) on ilmoitettu. Joillakin potilailla on mahdollisesti ollut entuudestaan maksasairaus tai he ovat mahdollisesti käyttäneet muita maksatoksisia valmisteita. Potilaita on neuvottava lopettamaan hoito ja ottamaan yhteys lääkäriin, jos heille kehittyy maksasairauden oireita ja löydöksiä, esim. ruokahaluttomuutta, ikterusta, virtsan tummuutta, kutinaa tai vatsan alueen aristusta.

Pseudomembranoottista koliittia on ilmoitettu lähes kaikkia mikrobilääkkeitä, myös klaritromysiiniä, käytettäessä, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievistä hengenvaaralliseen.

Lähes kaikkien antibioottien käyttöön on raportoitu liittyneen *Clostridioides difficile*-bakteerin aiheuttamaa ripulia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievistä ripulista hengenvaaralliseen koliittiin. Antibioottien käyttö vaikuttaa paksusuolen normaaliflooraan, mikä voi johtaa *C. difficile*n liikakasvuun.

*C. difficile*n aiheuttaman ripulin mahdollisuus on otettava huomioon, jos antibioottien käytön yhteydessä ilmenee ripulia. *C. difficile*n aiheuttamaa ripulia on raportoitu ilmenneen jopa kaksi kuukautta antibioottien annostelun jälkeen, minkä vuoksi esitiedot on arvioitava huolellisesti. Klaritromysiinihoidon lopettamista on harkittava käyttöaiheesta riippumatta. Mikrobiologiset testit pitää tehdä ja asianmukainen hoito aloittaa. Peristaltiikkaa estäviä lääkkeitä ei saa käyttää.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kolkisiinimyrkytyksiä, kun klaritromysiiniä ja kolkisiinia on käytetty samanaikaisesti, etenkin iäkkäille potilaille ja/tai potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Kolkisiinin ja klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää samanaikaisesti sekä klaritromysiiniä että triatsolobentsodiatsepiineja, kuten triatsolaamia, tai laskimonsisäistä tai bukkalista (suuonteloon annettavaa) midatsolaamia (ks. kohta 4.5).

Varovaisuutta on noudatettava, jos klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti muiden ototoksisten lääkkeiden, etenkin aminoglykosidien, kanssa. Kuuloa ja tasapainoelimen toimintaa on seurattava hoidon aikana ja sen jälkeen.

#### Kardiovaskulaariset tapahtumat:

Makrolideilla, kuten klaritromysiinillä, hoitoa saaneilla potilailla on havaittu sydämen repolarisaation ja QT-ajan pidentymistä, mihin liittyy sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisen riski (ks. kohta 4.8). QT-ajan pidentymisen ja kammioarytmioiden (kääntyvien kärkien takykardia mukaan lukien) lisääntyneen riskin vuoksi klaritromysiinin käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tilanteissa: potilas käyttää astemitsolia, sisapridia, domperidonia, pimotsidia tai terfenadiinia, potilaalla on hypomagnesemia tai hypokalemia tai potilaalla on aiemmin ollut pidentynyt QT-aika tai kammioarytmioita (ks. kohta 4.3).

Klaritromysiinin käytössä pitää lisäksi olla varovainen seuraavissa tilanteissa:

- potilaalla on sepelvaltimotauti, vaikea sydämen vajaatoiminta, johtumishäiriöitä tai kliinisesti merkittävä bradykardia
- potilas käyttää samanaikaisesti muita lääkkeitä (muita kuin vasta-aiheisia lääkkeitä), joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa.

Epidemiologisissa tutkimuksissa, joissa on tutkittu makrolidien aiheuttamien kardiovaskulaaristen haittavaikutusten riskiä, on saatu vaihtelevia tuloksia. Joissakin havainnointitutkimuksissa on havaittu harvinaista lyhytaikaista rytmihäiriön, sydäninfarktin ja kardiovaskulaarisen kuolleisuuden riskiä, joka liittyy makrolideihin, klaritromysiini mukaan lukien. Näitä havaintoja tulee punnita suhteessa hoidon etuihin, kun klaritromysiiniä määrätään.

#### Keuhkokuume:

*Streptococcus pneumoniae* -kannoissa esiintyy resistenssiä makrolideille, joten mikrobien herkkyuden testaaminen on tärkeää, jos klaritromysiiniä määrätään avohoitokeuhkokuumeeseen hoitoon. Sairaalakeuhkokuumetta hoidettaessa klaritromysiiniä on käytettävä yhdessä muiden asianmukaisten antibioottien kanssa.

#### Lievät tai keskivaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot:

Nämä infektiot ovat useimmiten *Staphylococcus aureus*- tai *Streptococcus pyogenes* -mikrobien aiheuttamia. Molemmat saattavat olla resistenttejä makrolideille, joten mikrobien herkkyuden testaaminen on tärkeää. Jos beetalaktaamiantibiootteja ei voida käyttää (esim. allergian vuoksi), ensisijainen vaihtoehto saattaa olla jokin muu antibiootti, esim. klindamysiini. Makrolidien käyttöä pidetään nykyään aiheellisenä vain joidenkin iho- ja pehmytkudosinfektioiden hoidossa. Näitä ovat esim. *Corynebacterium minutissimum* -mikrobin aiheuttamat infektiot, akne, ruusu ja tilanteet, joissa penisilliiniä ei voida käyttää.

Jos kehittyä vaikeita akuutteja yliherkkyysoireita, kuten anafylaksia, vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset (kuten akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS-oireyhtymä)), klaritromysiinihoito on lopetettava välittömästi ja asianmukainen hoito on aloitettava kiireellisesti.

Klaritromysiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos sitä käytetään samanaikaisesti CYP3A4-indusorien kanssa (ks. kohta 4.5).

#### HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit):

Klaritromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti lovastatiinin eikä simvastatiinin kanssa (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava, kun klaritromysiiniä määrätään yhdessä muiden statiinien kanssa. On ilmoitettu raskauden tapauksia potilailla, jotka ovat käyttäneet näitä statiineja samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Potilaita on seurattava myopatian oireiden ja merkkien varalta. Tilanteissa, joissa ei voida välttää klaritromysiinin samanaikaista käyttöä statiinien kanssa, suositellaan pienimmän mahdollisen statiiniannoksen määräämistä. Sellaisen statiinin käyttöä voidaan harkita, jonka metabolia ei ole CYP3A-riippuvaista (esim. fluvastatiini, ks. kohta 4.5).

#### Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet / insuliini:

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden (kuten sulfonyyliureoiden) ja/tai insuliinin kanssa voi aiheuttaa merkitsevää hypoglykemiaa. Glukoositasapainon huolellinen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

#### Suun kautta otettavat antikoagulantit:

Klaritromysiinin ja varfariinin samanaikaiseen käyttöön liittyy vakava verenvuotoriski sekä INR-arvon (International Normalized Ratio) ja protrombiiniajan merkitsevä suurenemisen riski (ks. kohta 4.5). INR-arvoja ja protrombiiniaikaa pitää seurata tiheästi, kun potilas käyttää samanaikaisesti klaritromysiiniä ja suun kautta otettavia antikoagulantteja.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa klaritromysiiniä yhdessä suun kautta otettavien suoravaikutteisten antikoagulanttien, kuten dabigatranin, rivaroksabaanin tai apiksabaanin, kanssa erityisesti potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski (ks. kohta 4.5).

Kuten muitakin antibiootteja käytettäessä, pitkäaikainen käyttö voi suurentaa ei-herkkien bakteerien ja sienten määrää potilaan elimistössä. Jos potilaalle kehittyy superinfektio, hänelle on tarjottava asianmukaista hoitoa.

Mahdollinen ristiresistenssi klaritromysiinin ja muiden makrolidien sekä linkomysiinin ja klindamysiinin kesken on otettava huomioon.

#### Apuaineet

Yksi tabletti sisältää 115 mg laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Yksi tabletti sisältää 15,3 mg (0,665 mmol) natriumia. Jos potilas ottaa kaksi lääkeainetta säädellysti vapauttavaa tablettia kerran vuorokaudessa, potilaan saama natriumin määrä (30,6 mg annosta kohti) vastaa 1,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

***Seuraavien lääkkeiden käyttö on ehdottoman vasta-aiheista lääkkeiden vaikeiden yhteisvaikutusten mahdollisuuden vuoksi:***

##### Astemitsoli, sisapridi, domperidoni, pimotsidi, ja terfenadiini

Sisapridipitoisuuksien on ilmoitettu suurentuneen, kun klaritromysiiniä ja sisapridia on käytetty samanaikaisesti. Tämä voi johtaa QT-ajan pidentymiseen ja sydämen rytmihäiriöihin (mm. kammiotakykardia, kammiovärinä ja kääntyvien kärkien takykardia). Samanlaisia reaktioita on havaittu myös potilailla, jotka ovat käyttäneet klaritromysiiniä ja pimotsidia yhtä aikaa (ks. kohta 4.3).

Makrolidien on ilmoitettu vaikuttaneen terfenadiinin metaboliaan ja johtaneen terfenadiinipitoisuuksien suurenemiseen, johon on joskus liittynyt sydämen rytmihäiriöitä (esim. QT-ajan pidentyminen, kammiotakykardia, kammiovärinä ja kääntyvien kärkien takykardia) (ks. kohta 4.3). Tutkimuksessa, johon osallistui 14 tervettä koehenkilöä, klaritromysiinin ja terfenadiinin samanaikainen anto suurensi terfenadiinin happometaboliitin pitoisuuksia seerumissa 2–3-kertaisiksi ja pidensi QT-aikaa. Tällä ei kuitenkaan ollut kliinisesti havaittavaa vaikutusta. Samanlaisia vaikutuksia on havaittu myös astemitsolin ja muiden makrolidien samanaikaisen käytön yhteydessä.

##### Ergotalkaloidit

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen saadut raportit viittaavat siihen, että klaritromysiinin käyttöön samanaikaisesti ergotamiinin tai dihydroergotamiinin kanssa on liittynyt akuuttia ergotismia, jonka oireina ovat vasospasmi sekä ääreisosien ja muiden kudosten (mm. keskushermoston) iskemia. Klaritromysiinin ja ergotalkaloidien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

##### Suun kautta otettava midatsolaami

Kun midatsolaamia annettiin samanaikaisesti klaritromysiinitablettien kanssa (500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa), suun kautta annetun midatsolaamin AUC-arvo suureni 7-kertaiseksi. Suun kautta annettavan midatsolaamin ja klaritromysiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

##### HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit)

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), koska ne metaboloituvat laajalti CYP3A4-entsyymin välityksellä ja samanaikainen klaritromysiinihoito nostaa niiden plasmapitoisuutta. Tämä suurentaa myopatian, mukaan lukien raskomyolyyysi, riskiä. Raskomyolyyysiä on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet näitä statiineja samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Jos klaritromysiinin käyttöä ei voida välttää, pitää lovastatiini- tai simvastatiinihoito keskeyttää klaritromysiinihoitokuurin ajaksi.

Varovaisuutta pitää noudattaa määrättäessä klaritromysiiniä statiinien kanssa. Tilanteissa, joissa klaritromysiinin samanaikaista käyttöä statiinien kanssa ei voida välttää, suositellaan pienimmän mahdollisen statiiniannoksen määräämistä. Tällöin voidaan harkita sellaisen statiinin käyttöä, joka ei ole riippuvainen CYP3A-metaboliasta (esim. fluvastatiini). Potilaita on seurattava myopatian oireiden ja merkkien varalta.

### ***Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset klaritromysiiniin***

CYP3A-indusorit (esim. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, mäkikuisma) voivat indusoida klaritromysiinin metaboliaa, jolloin klaritromysiinipitoisuudet voivat laskea alle terapeuttisen tason ja hoidon teho voi heikentyä. CYP3A-indusorin pitoisuuksia plasmassa on ehkä myös seurattava, sillä ne voivat suurentua, kun klaritromysiini estää CYP3A-toimintaa (ks. myös käytössä olevan CYP3A4-indusorin tuotetiedot). Rifabutiinin ja klaritromysiinin samanaikainen käyttö johti seerumin rifabutiinipitoisuuksien suurenemiseen, klaritromysiinipitoisuuksien pienenemiseen ja uveittiriskin suurenemiseen.

Seuraavien lääkkeiden tiedetään tai epäillään vaikuttavan klaritromysiinin pitoisuuksiin veressä. Klaritromysiiniannostuksen muuttaminen tai vaihtoehtoisten hoitomuotojen harkitseminen voi olla tarpeen.

### **Flukonatsoli**

Kun 21 terveelle vapaaehtoiselle annettiin samanaikaisesti flukonatsolia (200 mg/vrk) ja klaritromysiiniä (500 mg x 2), klaritromysiinin vakaan tilan minimipitoisuuden ( $C_{min}$ ) keskiarvo suureni 33 % ja sen AUC-arvo 18 %. Lääkkeen aktiivisen metaboliitin, 14(R)-hydroksiklaritromysiinin, vakaan tilan pitoisuudet eivät muuttuneet merkitsevästi flukonatsolin samanaikaisen annon yhteydessä. Klaritromysiiniannosta ei tarvitse muuttaa.

### **Ritonaviiri**

Farmakokinetiikan tutkimus osoitti, että ritonaviirin (200 mg 8 tunnin välein) ja klaritromysiinin (500 mg 12 tunnin välein) samanaikainen käyttö esti klaritromysiinin metaboliaa huomattavasti. Ritonaviirin samanaikainen käyttö suurensi klaritromysiinin  $C_{max}$ -arvoja 31 %,  $C_{min}$ -arvoja 182 % ja AUC-arvoja 77 %. 14-OH-klaritromysiinin muodostus estyi käytännössä täysin. Klaritromysiinin terapeuttinen leveys on suuri, joten annosmuutokset eivät todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaistoiminta on normaali.

Jos potilaalla on kuitenkin munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min), klaritromysiiniannosta pitää pienentää 50 %.

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, klaritromysiiniannosta pitää pienentää 75 % sopivaa valmistemuotoa käyttäen (esim. nopeavaikutteiset klaritromysiinitabletit, klaritromysiiniannospussit tai klaritromysiinisuspensio lapsille; kaikkia valmistemuotoja ei välttämättä ole myynnissä).

Yli 1 000 mg/vrk:n klaritromysiiniannoksia ei saa käyttää samanaikaisesti proteaasineestäjien kanssa.

Annoksen muuttamista samaan tapaan pitää harkita, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta ja ritonaviiria käytetään muiden HIV-proteaasineestäjien, kuten atatsanaviirin tai sakinaviirin, farmakokinetiikan tehosteaineena (ks. kohta Molempiin lääkkeisiin kohdistuvat farmakokineettiset yhteisvaikutukset).

### **Efavirentsi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini**

Voimakkaat CYP450-entsyymien indusorit, kuten efavirentsi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini, voivat nopeuttaa klaritromysiinin metaboliaa ja pienentää näin sen pitoisuuksia plasmassa. Toisaalta mikrobiologisesti aktiivisen metaboliitin, 14(R)-hydroksiklaritromysiinin, pitoisuudet

suurenevat. Klaritromysiinin ja 14(R)-hydroksiklaritromysiinin mikrobiologisissa vaikutuksissa eri bakteereihin on kuitenkin eroja, joten klaritromysiinin ja entsyymi-indusorien samanaikainen anto voi heikentää tavoiteltua hoitovaikutusta.

### Etraviriini

Etraviriini pienensi klaritromysiinialtistusta, mutta aktiivisen metaboliitin, 14-OH-klaritromysiinin, pitoisuus nousi. Koska 14-OH-klaritromysiinillä on pienempi aktiviteetti *Mycobacter avium*-kompleksin (MAC) suhteen, voi kokonaisaktiviteetti tämän patogeenin suhteen olla muuttunut. Siksi pitäisi harkita vaihtoehtoista hoitoa klaritromysiinille hoidettaessa MAC:ia.

### ***Klaritromysiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin***

#### CYP3A:han perustuvat yhteisvaikutukset

Klaritromysiinin tiedetään estävän CYP3A:n toimintaa. Jos klaritromysiiniä annetaan samanaikaisesti jonkin pääasiassa CYP3A:n kautta metaboloituvan lääkkeen kanssa, kyseisen lääkkeen pitoisuudet voivat suurentua, mikä saattaa voimistaa tai pidentää sekä lääkkeen hoitovaikutusta että sen haittavaikutuksia.

Klaritromysiinin käyttö on vasta-aiheista, jos potilas käyttää CYP3A:n substraatteja (astemitsolia, sisapridia, domperidonia, pimotsidia tai terfenadiinia), sillä siihen liittyy QT-ajan pidentymisen ja sydämen rytmihäiriöiden, mukaan lukien kammiotakykardian, kammiovärinän ja kääntyvien kärkien takykardian riski (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Klaritromysiinin käyttö on vasta-aiheista myös käytettäessä torajyväalkaloideja, suun kautta otettavaa midatsolaamia, pääasiassa CYP3A4:n välityksellä metaboloituvia HMG-CoA-reduktaasin estäjiä (esim. lovastatiinia ja simvastatiinia), kolkisiinia, tikagreloria tai ranolatsiinia (ks. kohta 4.3).

Klaritromysiinin käytössä on oltava varovainen, jos samanaikaisesti käytetään muita lääkkeitä, joiden tiedetään olevan CYP3A-entsyymien substraatteja, etenkin jos CYP3A:n substraatin turvallisuusmarginaali on kapea (esim. karbamatsepiini) ja/tai jos substraatti metaboloituu laajasti tämän entsyymien välityksellä. Annoksen säätämistä saattaa olla tarpeen harkita, ja pääasiassa CYP3A:n välityksellä metaboloituvien lääkkeiden pitoisuutta seerumissa pitää seurata tarkoin, jos mahdollista, jos potilas käyttää samanaikaisesti klaritromysiiniä. Seuraavien lääkkeiden tai lääkeryhmien tiedetään tai epäillään metaboloituvan saman CYP3A-isoentsyymien välityksellä (luettelo ei ole täydellinen): alpratsolaami, karbamatsepiini, silostatsoli, siklosporiini, disopyramidi, ibrutinibi, metyyliiprednisoloni, midatsolaami (laskimoon), omepratsoli, suun kautta otettavat antikoagulantit (esim. varfariini, rivaroksabaani ja apiksabaani), epätyypilliset psykoosilääkkeet (esim. ketiapiini), kinidiini, rifabutiini, sildenafili, sirolimuusi, takrolimuusi, triatsolaami ja vinblastiini. Lääkkeitä, joiden yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa välittyvät vastaavilla mekanismeilla muiden CYP450-järjestelmän isoentsyymien kautta, ovat mm. fenytoiini, teofylliini ja valproaatti.

#### Suun kautta otettavat suoravaikutteiset antikoagulantit (DOAC)

Dabigatraani on suun kautta otettava suoravaikutteinen antikoagulantti (DOAC) ja effluxtransportterin P-glykoproteiinin substraatti. Rivaroksabaani ja apiksabaani metaboloituvat CYP3A4-välitteisesti ja ovat myös P-glykoproteiinin substraatteja. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa klaritromysiiniä yhdessä näiden lääkeaineiden kanssa erityisesti potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski (ks. kohta 4.4.).

#### Rytmihäiriölääkkeet

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kääntyvien kärkien takykardiaa, kun klaritromysiiniä on käytetty yhdessä kinidiinin tai disopyramidin kanssa. Potilaan EKG:tä pitää seurata QT-välin pidentymisen varalta, kun klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti näiden lääkkeiden kanssa. Myös näiden lääkkeiden pitoisuuksia seerumissa pitää seurata.

Hypoglykemiaa on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, kun klaritromysiiniä on käytetty yhdessä disopyramidin kanssa. Tästä johtuen veren sokeriarvoja pitää seurata klaritromysiinin ja disopyramidin samanaikaisen käytön aikana.

#### Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet/ insuliini

Tiettyjä suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä käytettäessä, esim. nateglinidi ja repaglinidi, klaritromysiinin aiheuttama CYP3A-entsyymien esto saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa, jos lääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Glukoositasapainon huolellinen seuranta on suositeltavaa.

#### Omepratsoli

Klaritromysiiniä (500 mg 8 tunnin välein) annettiin terveille aikuisille yhdessä omepratsolin kanssa (40 mg/vrk). Omepratsolin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa suurenevät ( $C_{max}$  suureni 30 %,  $AUC_{0-24}$  taas 89 % ja  $t_{1/2}$  vuorostaan 34 %), kun samanaikaisesti käytettiin klaritromysiiniä. Mahan pH-keskiarvo 24 tunnin ajalta oli 5,2 pelkkää omepratsolia käytettäessä ja 5,7, kun omepratsolia käytettiin yhdessä klaritromysiinin kanssa.

#### Sildenafili, tadalafiili ja vardenafiili

Kaikki nämä fosfodiesteriinin estäjät metaboloituvat ainakin osittain CYP3A-välitteisesti, ja samanaikaisesti käytetty klaritromysiini voi estää CYP3A-toimintaa. Klaritromysiinin samanaikainen käyttö sildenafilin, tadalafiilin tai vardenafiilin kanssa suurentaa todennäköisesti altistusta fosfodiesteriinin estäjille. Sildenafilin, tadalafiilin ja vardenafiilin annostuksen pienentämistä pitää harkita, jos samanaikaisesti käytetään klaritromysiiniä.

#### Teofylliini, karbamatsipiini

Kliinisten tutkimustulosten mukaan veren teofylliini- ja karbamatsipiinipitoisuudet suurenevät lievästi mutta tilastollisesti merkitsevästi ( $p \leq 0,05$ ), kun näitä lääkkeitä annettiin samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Annoksen pienentämistä on ehkä harkittava.

#### Suun kautta otettavat antikoagulantit (esim. varfariini, asenokumaroli)

Yksittäisissä tapauksissa suun kautta otettavien antikoagulanttien farmakologiset vaikutukset ja jopa toksiset vaikutukset voivat voimistua, jos suun kautta otettavia antikoagulantteja käytetään samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa.

INR-arvoja tai protrombiiniaikoja on seurattava tarkoin, jos potilas käyttää samanaikaisesti sekä klaritromysiiniä että suun kautta otettavia antikoagulantteja.

#### Tolterodiini

Tolterodiinin metabolia tapahtuu ensisijaisesti CYP2D6-välitteisesti. Osalla väestöstä ei kuitenkaan ole CYP2D6-entsyymitoimintaa, ja näillä henkilöillä metabolian on havaittu tapahtuvan CYP3A:n välityksellä.

Tässä väestöryhmässä CYP3A-toiminnan estyminen suurentaa seerumin tolterodiinipitoisuuksia merkitsevästi. CYP3A-estäjä, kuten klaritromysiiniä, käytettäessä tolterodiiniannostuksen pienentäminen voi olla tarpeen potilailla, jotka ovat hitaita CYP2D6-metabolioijia.

#### Triatsolobentsodiatsepiinit (esim. alpratsolaami, midatsolaami, triatsolaami)

Kun midatsolaamia annettiin samanaikaisesti klaritromysiinitablettien kanssa (500 mg x 2), laskimoon annetun midatsolaamin AUC-arvo suureni 2,7-kertaiseksi. Jos potilas saa samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa myös midatsolaamia laskimoon, hänen tilaansa on seurattava huolellisesti siltä



varalta, että annosmuutokset ovat tarpeen. Kun midatsolaamia annetaan suuonteloon, jolloin lääkkeen presysteeminen eliminaatio saatetaan ohittaa, aiheutuvat yhteisvaikutukset ovat todennäköisesti samanlaisia kuin on todettu annettaessa midatsolaamia laskimoon, mutta eivät samanlaisia kuin annettaessa midatsolaamia suun kautta. Samat varotoimet koskevat myös muita CYP3A:n välityksellä metaboloituvia bentsodiatsepiineja, kuten triatsolaamia ja alpratsolaamia. Jos taas bentsodiatsepiinien metabolia ei tapahdu CYP3A:n kautta (tematsepaami, nitratsepaami, loratsepaami), kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa ovat epätodennäköisiä.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu lääkkeiden yhteisvaikutuksista ja keskushermostoon kohdistuneista vaikutuksista (esim. uneliaisuus ja sekavuus), kun klaritromysiiniä on käytetty samanaikaisesti triatsolaamin kanssa. Potilaita on aiheellista seurata keskushermostoon kohdistuvien farmakologisten vaikutusten voimistumisen varalta.

Ei ole olemassa *in vivo* -tietoja ihmisellä klaritromysiinin ja seuraavien lääkkeiden yhteisvaikutuksista: aprepitantti, eletriptaani, halofantriini ja tsiprasidoni. *In vitro* -tiedot viittaavat kuitenkin siihen, että nämä lääkkeet ovat CYP3A:n substraatteja, joten varovaisuutta on noudatettava, kun niitä annetaan samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa.

Eletriptaania ei pidä antaa samanaikaisesti CYP3A-estäjien, kuten klaritromysiinin, kanssa.

CYP3A-estäjien, kuten klaritromysiinin, yhteisvaikutuksista seuraavien lääkkeiden kanssa on saatu spontaaneja tai julkaistuja raportteja: siklosporiini, takrolimuusi, metyyliprednisoloni, vinblastiini ja silostatsoli.

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti lomitapidin kanssa on vasta-aiheista, sillä samanaikainen käyttö voi aiheuttaa huomattavasti kohonneita transaminaasipitoisuuksia (ks. kohta 4.3.).

### ***Muut yhteisvaikutukset***

#### Aminoglykosidi

Varovaisuutta on noudatettava, jos klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti muiden ototoksisten lääkkeiden, etenkin aminoglykosidien, kanssa (ks. kohta 4.4).

#### Kolkisiini

Kolkisiini on sekä CYP3A:n että kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Klaritromysiinin ja muiden makrolidien tiedetään estävän CYP3A:n ja P-gp:n toimintaa. Jos klaritromysiiniä ja kolkisiinia annetaan samanaikaisesti, P-gp:n ja/tai CYP3A:n toiminnan estyminen voi suurentaa kolkisiinialtistusta.

Klaritromysiinin ja kolkisiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Digoksiini

Digoksiini on kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Klaritromysiinin tiedetään olevan P-gp-estäjä. Jos klaritromysiiniä ja digoksiinia annetaan samanaikaisesti, P-gp-toiminnan estyminen voi suurentaa digoksiinialtistusta. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on myös ilmoitettu seerumin digoksiinipitoisuuksien suurenemista, kun potilaille on annettu samanaikaisesti sekä klaritromysiiniä että digoksiinia. Joillakin potilailla on esiintynyt digoksiinimyrkytykseen viittaavia kliinisiä oireita, myös rytmihäiriöitä, jotka saattavat johtaa kuolemaan. Seerumin digoksiinipitoisuuksia on seurattava huolellisesti, jos potilaalle annetaan samanaikaisesti sekä digoksiinia että klaritromysiiniä.

#### Tsidovudiini

Jos klaritromysiinitabletteja annetaan samanaikaisesti suun kautta otettavan tsidovudiinin kanssa aikuisille HIV-potilaille, klaritromysiini saattaa pienentää vakaan tilan tsidovudiinipitoisuuksia.

Klaritromysiinin arvellaan vaikuttavan samanaikaisesti suun kautta otettavan tsidovudiinin imeytymiseen, joten tämä yhteisvaikutus voidaan suurelta osin välttää pitämällä klaritromysiinin ja tsidovudiinin ottamisen välillä aina 4 tunnin tauko.

Tätä yhteisvaikutusta ei nähtävästi esiinny HIV-positiivisilla lapsipotilailla, joille annetaan suspensiomuotoista klaritromysiiniä ja sen lisäksi tsidovudiinia tai didanosiniä. Yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä, jos klaritromysiini annetaan infuusiona laskimoon.

#### Fenytoiini ja valproaatti

Spontaanien ja julkaistujen yhteisvaikutusraporttien mukaan CYP3A-estäjillä, kuten klaritromysiinillä, on ollut yhteisvaikutuksia sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden ei katsota metaboloituvan CYP3A:n kautta, kuten fenytoiinin ja valproaatin, kanssa.

On suositeltavaa määrittää näiden lääkkeiden pitoisuudet seerumissa, jos niitä käytetään samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Pitoisuuksien suurenemista on ilmoitettu.

### ***Molempiin lääkkeisiin kohdistuvat farmakokineettiset yhteisvaikutukset***

#### Atatsanaviiri

Sekä klaritromysiini että atatsanaviiri ovat sekä CYP3A:n substraatteja että sen estäjiä, joten lääkkeet vaikuttavat toisiinsa. Klaritromysiinin (500 mg x 2) ja atatsanaviirin (400 mg x 1) samanaikainen anto kaksinkertaisti klaritromysiiniä sitouksen ja pienensi 14(R)-hydroksiklaritromysiiniä sitousta 70 %, kun taas atatsanaviirin AUC-arvo suureni 28 %.

Klaritromysiinin terapeutinen leveys on suuri, joten annoksen pienentäminen ei todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaistoiminta on normaali.

Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min), klaritromysiiniannostusta pitää pienentää 50 %.

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, klaritromysiiniannosta pitää pienentää 75 % sopivaa valmistemuotoa käyttäen (esim. nopeavaikutteiset klaritromysiinitabletit, klaritromysiiniannospussit tai klaritromysiinisuspensio lapsille; kaikkia valmistemuotoja ei välttämättä ole myynnissä).

Yli 1 000 mg/vrk klaritromysiiniannoksia ei pidä käyttää samanaikaisesti proteaasineestäjien kanssa.

#### Kalsiumkanavan salpaajat

Varovaisuutta on noudatettava kun CYP3A4:n kautta metaboloituvia kalsiumkanavan salpaajia (esim. verapamiili, amlodipiini, diltiatseemi) ja klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti hypotensioriskin vuoksi. Yhteisvaikutuksen seurauksena klaritromysiinin sekä kalsiumkanavan salpaajan plasmapitoisuudet saattavat suurentua. Klaritromysiiniä ja verapamiilia samanaikaisesti käyttävillä potilailla on todettu alhaista verenpainetta, bradyarytmioita ja maitohappoasidoosia.

#### Itrakonatsoli

Sekä klaritromysiini että itrakonatsoli ovat sekä CYP3A:n substraatteja että sen estäjiä, joten molemmat lääkkeet vaikuttavat toisiinsa. Klaritromysiini voi suurentaa itrakonatsolin pitoisuuksia plasmassa ja itrakonatsoli taas klaritromysiinin pitoisuuksia plasmassa. Jos potilas käyttää samanaikaisesti itrakonatsolia ja klaritromysiiniä, häntä pitää seurata tarkoin farmakologisten vaikutusten voimistumisen tai pitenemisen merkkien ja oireiden varalta.

#### Sakinaviiri

Sekä klaritromysiini että sakinaviiri ovat sekä CYP3A:n substraatteja että sen estäjiä, joten molemmat lääkkeet vaikuttavat toisiinsa.

Kun 12 terveelle vapaaehtoiselle annettiin samanaikaisesti klaritromysiiniä (500 mg kahdesti vuorokaudessa) ja sakinaviiria (pehmeät liivatekapselit, 1 200 mg kolmesti vuorokaudessa), sakinaviirin vakaan tilan AUC-arvo suureni 177 % ja sen maksimipitoisuus ( $C_{max}$ ) 187 % verrattuna pelkän sakinaviirin antoon.

Klaritromysiinin AUC- ja  $C_{max}$ -arvot olivat noin 40 % suuremmat kuin pelkkää klaritromysiiniä käytettäessä.

Annosmuutokset eivät ole tarpeen, jos näiden kahden lääkkeen kyseisiä annoksia/valmistemuotoja käytetään rajallisen ajan samanaikaisesti.

Pehmeillä liivatekapseleilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tulokset eivät välttämättä anna todenmukaista käsitystä vaikutuksista, joita havaitaan sakinaviirin kovia liivatekapseleita käytettäessä.

Tehostamattomalla sakinaviirilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tulokset eivät välttämättä anna todenmukaista käsitystä vaikutuksista, joita havaitaan sakinaviiri-/ritonaviiroidon yhteydessä. Kun sakinaviiri otetaan samanaikaisesti ritonaviiirin kanssa, on otettava huomioon ritonaviiirin mahdollinen vaikutus klaritromysiiniin (ks. kohta Muiden lääkevalmisteiden vaikutus klaritromysiiniin, edellä).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Klaritromysiinin turvallisuutta raskauden aikana käytettynä ei ole varmistettu. Perustuen erilaisiin eläinkokeista saatuihin tuloksiin ja ihmisten kokemuksiin alkion- ja sikiönkehitykseen kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Eräissä havainnoivissa tutkimuksissa, joissa arvioitiin sikiön altistumista klaritromysiinille raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, todettiin keskenmenoriskin kasvua verrattuna antibioottien käyttämättömyyteen tai muiden antibioottien käyttöön vastaavalla ajanjaksolla. Saatavissa olevissa epidemiologisissa tutkimuksissa, joissa on tutkittu vaikeiden synnynnäisten epämuodostumien riskiä käytettäessä raskauden aikana makrolideja, kuten klaritromysiiniä, on saatu ristiriitaisia tuloksia. Käyttöä raskauden aikana ei suositella ilman, että etuja punnitaan huolellisesti riskejä vasten.

##### Imetys

Klaritromysiinin käytön turvallisuutta pikkulasten imetysaikana ei ole varmistettu. Klaritromysiini erittyy ihmisen rintamaitoon vähäisessä määrin. Yksinomaan rintamaitoa saavan lapsen on arvioitu saavan noin 1,7 % äidin painoon suhteutetusta klaritromysiiniannoksesta.

##### Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa ei ole todettu viitteitä haitallisista vaikutuksista (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Klaritromysiinin vaikutuksista ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tietoa. Ennen kuin potilas ajaa autoa tai käyttää koneita, on otettava huomioon, että valmisteeseen käyttöön saattaa liittyä huimausta, kiertohuimausta, sekavuutta ja ajan- ja paikantajun heikkenemistä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### ***a. Yhteenveto turvallisuusprofiilista***

Yleisimpiä klaritromysiinihoitoon liittyneitä haittavaikutuksia sekä aikuisilla että lapsilla ovat vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu ja makuuain muuttokset. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja vastaavat makrolidiantibioottien tiedossa olevaa turvallisuusprofiilia (ks. kohta 4.8 b).

Kliinisissä tutkimuksissa näiden ruoansulatuskanavan haittavaikutusten ilmaantuvuudessa ei havaittu merkitsevää eroa riippuen siitä, oliko potilaalla jokin mykobakteeri-infektio.

### **b. Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko**

Seuraavassa taulukossa esitetään kliinisissä tutkimuksissa raportoidut ja markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset seuraavien valmistemuotojen osalta: välittömästi lääkeainetta vapauttava tabletti; rakeet oraalisuspensiota varten; kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, depottabletti ja säädellysti vapauttava tabletti.

Haittavaikutukset, joilla on ainakin mahdollinen yhteys klaritromysiinihoitoon, on luokiteltu kussakin elinjärjestelmäluokassa niiden yleisyyden mukaan seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä, mikäli vakavuus voidaan määritellä.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon*</b>
Infektiot			Ihonalaiskudoksen tulehdus <sup>1</sup> , kandidiaasi, gastroenteriitti <sup>2</sup> , infektiot <sup>3</sup> , emätintulehdus	Pseudomembranootinen koliitti, ruusu
Veri ja imukudos			Leukopenia, neutropenia <sup>4</sup> , trombosytomia <sup>3</sup> , eosinofilia <sup>4</sup>	Agranulosytoosi, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä			Anafylaktistyyppiset reaktiot <sup>1</sup> , yliherkkyys	Anafylaktiset reaktiot, angioedeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu	
Psykkiset häiriöt		Unettomuus	Ahdistuneisuus, hermostuneisuus <sup>3</sup>	Psykoottiset häiriöt, sekavuus <sup>5</sup> , depersonalisaatio, masennus, ajan- ja paikantajun heikkeneminen, aistiharhat, poikkeavat unet, mania
Hermosto		Dysgeusia, päänsärky	Tajunnanmenetyt <sup>1</sup> , liikehäiriöt <sup>1</sup> , huimaus, uneliaisuus <sup>5</sup> , vapina	Kouristuskohtaukset, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus, kuulon heikkeneminen, tinnitus	Kuurous
Sydän			Sydämenpysähdys <sup>1</sup> , eteisvärinä <sup>1</sup> , QT-ajan pidentyminen, lisälyönnit <sup>1</sup> , sydämentykytys	Kääntyvien kärkien takykardia, kammiotakykardia, kammiovärinä
Verisuonisto		Vasodilataatio <sup>1</sup>		Verenvuoto
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Astma <sup>1</sup> , nenäverenvuoto <sup>2</sup> , keuhkoembolia <sup>1</sup>	
Ruoansulatuselimistö		Ripuli, oksentelu, dyspepsia,	Esofagiitti <sup>1</sup> , ruokatorven	Akuutti haimatulehdus, kielen

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon*
		pahoinvointi, vatsakipu	refluksitauti <sup>2</sup> , gastriitti, peräaukon kipu <sup>2</sup> , stomatiitti, glossiitti, vatsan turvotus <sup>4</sup> , ummetus, suun kuivuus, röyhtäily, ilmavaivat	värimuutokset, hampaiden värimuutokset
Maksa ja sappi		Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet	Kolestaasi <sup>4</sup> , maksatulehdus <sup>4</sup> , kohonneet ALAT-arvot, kohonneet ASAT-arvot, kohonneet GT-arvot <sup>4</sup>	Maksan vajaatoiminta, hepatosellulaarinen ikterus
Iho ja ihonalainen kudosis		Ihottuma, voimakas hikoilu	Rakkulainen ihotulehdus <sup>1</sup> , kutina, nokkosihottuma, makulopapulaarinen ihottuma <sup>3</sup>	Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset (kuten akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP); Stevens–Johnsonin oireyhtymä; toksinen epidermaalinen nekrolyysi; lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)); akne
Luusto, lihakset ja sidekudosis			Lihasspasmit <sup>3</sup> , tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys <sup>1</sup> , lihaskipu <sup>2</sup>	Rabdomyolyyssi <sup>2,6</sup> , myopatia
Munuaiset ja virtsatiet			Veren kreatiniiniarvojen nousu <sup>1</sup> , veren urea-arvojen nousu <sup>1</sup>	Munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinfriitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan laskimotulehdus <sup>1</sup>	Injektiokohdan kipu <sup>1</sup> , injektiokohdan tulehdus <sup>1</sup>	Huonovointisuus <sup>4</sup> , kuume <sup>3</sup> , astenia, rintakipu <sup>4</sup> , vilunväristykset <sup>4</sup> , väsymys <sup>4</sup>	
Tutkimukset			Poikkeava albumiini-/globuliinisuhde <sup>1</sup> , AFOS-arvon nousu <sup>4</sup> , veren laktaattidehydrogenaasiarvojen nousu <sup>4</sup>	INR-arvon nousu, protrombiiniajan pidentyminen, poikkeava virtsan väri

\*Koska nämä haitat ovat tulleet esille vapaaehtoisesti raportoituna tuntemattomasta määrästä potilaita, aina ei ole mahdollista luotettavasti määrittää haittojen esiintymistiheyttä tai niiden syy-yhteyttä lääkealtistukseen. Arvioitu potilasaltistus klaritromysiinille on enemmän kuin yksi miljardia potilashoitopäivää.

<sup>1</sup> Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos” käytön yhteydessä

<sup>2</sup> Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”depottabletti” käytön yhteydessä

<sup>3</sup> Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”rakeet oraalisuspensiota varten” käytön yhteydessä

<sup>4</sup> Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”välittömästi vapauttava tabletti” käytön yhteydessä

<sup>5,6</sup>Ks. kohta c)

### **c. Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus**

Injektiokohdan laskimotulehdus, injektiokohdan kipu ja injektiokohdan tulehdus liittyvät vain laskimoon annettavaan klaritromysiiniin.

Joissakin rabdomyolyysia koskeneissa raporteissa klaritromysiiniä oli käytetty samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joihin tunnetusti liittyy rabdomyolyysia, kuten statiinit, fibraatit, kolkisiini tai allopurinoli (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Klaritromysiinin ja triatsolaamin samanaikaisen käytön yhteydessä on lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu yhteisvaikutuksista ja keskushermostovaikutuksista (esim. uneliaisuus ja sekavuus). Potilaan seuranta lisääntyneiden farmakologisten keskushermostovaikutusten varalta on suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Klaritromysiinidepottabletteja on harvinaisissa tapauksissa havaittu ulosteessa. Monissa näistä tapauksista potilaalla on ollut jokin anatominen (mm. ileostooma tai kolostooma) tai toiminnallinen ruoansulatuskanavan poikkeama, johon liittyy läpikulkuajan lyheneminen. Useissa raporteissa tablettijäämiin on liittynyt ripulia. Jos potilaalla on tablettijäämiä ulosteessa eikä hänen tilansa kohene, suositellaan siirtymistä toisen klaritromysiinivalmistemuodon (esim. suspension) tai toisen antibiootin käyttöön.

Erityisryhmät: Haittavaikutukset potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt (ks. kohta e).

### **d. Peditriset potilaat**

Lapsille tarkoitettuja klaritromysiinisuspensioita on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa 6 kk:n–12 v:n ikäisillä lapsilla. Alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa on käytettävä lapsille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota.

Haittavaikutusten yleisyyden, tyyppin ja vaikeusasteen voidaan odottaa olevan samanlaisia lapsilla kuin aikuisillakin.

### **e. Muut erityisryhmät**

#### *Immuunipuutteiset potilaat*

AIDSia sairastavilla tai muuten immuunipuutteisilla potilailla, jotka käyttävät pitkäaikaisesti suuria klaritromysiiniannoksia mykobakteeri-infektioiden hoitoon, on usein vaikeaa erottaa mahdollisesti klaritromysiinin käyttöön liittyviä haittatapahtumia HIV-infektion tai muiden samanaikaisten sairauksien merkeistä.

1 000 mg/vrk klaritromysiinikokonaisannoksia käyttäneillä aikuispotilailla yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu, makuaistin muutokset, vatsakipu, ripuli, ihottuma, ilmavaivat, päänsärky, ummetus, kuulohäiriöt ja ASAT- ja ALAT-arvojen nousu. Muita harvemmin esiintyneitä haittavaikutuksia olivat hengenahdistus, unettomuus ja suun kuivuuus.

Näillä immuunipuutteisilla potilailla laboratorioarvojen arvioinnit tehtiin analysoimalla niitä arvoja, jotka olivat kyseisen testin kohdalla selvästi poikkeavia (ts. erittäin suuria tai pieniä). Näiden kriteerien perusteella noin 2–3 prosentilla potilaista, joiden klaritromysiiniannos oli 1 000 mg/vrk, ASAT- ja ALAT-arvot olivat selvästi poikkeavan suuria ja valkosolu- ja verihiutalemäärät poikkeavan pieniä. Pienellä osalla potilaista myös veren ureatyyppi oli koholla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Saadut ilmoitukset viittaavat siihen, että suuret klaritromysiiniannokset voivat aiheuttaa gastrointestinaalioireita. Eräs potilas, jolla oli kaksisuuntainen mielialahäiriö, otti 8 g klaritromysiiniä, mikä aiheutti psyykkisen statuksen muutoksen, paranoidista käyttäytymistä, hypokalemiaa ja hypoksemiaa.

Yliannostukseen liittyviä haittavaikutuksia tulisi hoitaa poistamalla imeytymätön lääkeaine ja aloittamalla tukitoimenpiteet nopeasti. Kuten muidenkaan makrolidien kohdalla, hemodialyysi tai peritoneaalidialyysi eivät oletettavasti alenna seerumin klaritromysiinipitoisuuksia.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

##### *Yleiset ominaisuudet*

##### ATC-luokitus

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, makrolidit, ATC-koodi: J01FA09

##### Vaikutusmekanismi

Klaritromysiini on makrolidien ryhmään kuuluva antibiootti, jonka antibakteerinen vaikutus johtuu proteiinisynteesin estymisestä lääkkeelle herkissä bakteereissa. Klaritromysiini sitoutuu selektiivisesti bakteeriribosomien 50S-alayksikköön ja estää näin aktivoituneiden aminohappojen translokaatiota.

Klaritromysiinillä on bakterisidinen vaikutus moniin eri bakteerikantoihin. Näitä ovat mm. *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *H. pylori*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *M. avium* ja *M. intracellulare*.

Myös klaritromysiinin 14(R)-hydroksimetaboliitilla (kanta-aineen aineenvaihduntatuote ihmisellä) on mikrobeja torjuvaa vaikutusta. Useimpien mikrobien, mm. *Mycobacterium*-lajien, kohdalla metaboliitti on kanta-ainettaan heikkotehoisempi. Poikkeuksen muodostaa *Haemophilus influenzae*, jonka suhteen metaboliitin teho on 1–2 kertaa suurempi kuin kanta-aineen. Klaritromysiinin ja sen metaboliitin yhdistelmällä on todettu kannasta riippuvaista additiivista tai synergististä vaikutusta sekä *in vitro* että *in vivo*.

##### Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde

Klaritromysiini jakautuu suuressa määrin elimistön kudoksiin ja nesteisiin. Se hakeutuu voimakkaasti kudoksiin, joten sen pitoisuudet solun sisällä ovat suuremmat kuin seerumissa.

Klaritromysiinin pitoisuudet risakudoksessa ja keuhkokuudoksessa ovat 2–6 kertaa suuremmat kuin seerumissa. Nopeavaikutteisilla tableteilla tehdyissä tutkimuksissa havaitut pitoisuudet kudoksissa ja

seerumissa esitetään alla.

Klaritromysiini-pitoisuuden keskiarvo (annos 250 mg x 2)		
Kudostyyppi	Kudos	Seerumi
Risakudos	1,6 mikrog/g	0,8 mikrog/ml
Keuhko	8,8 mikrog/g	1,7 mikrog/ml

Suun kautta otettujen säädellysti vapauttavien klaritromysiinitablettien farmakokinetiikkaa ihmisellä on tutkittu aikuisilla (ks. kohta 5.2) ja verrattu nopeavaikutteisiin 250 mg:n ja 500 mg:n klaritromysiinitabletteihin. Samansuuruiset kokonaisvuorokausiannokset johtivat samanlaisiin AUC-arvoihin eli samanlaiseen imeytymiseen. Samanlaisten AUC-arvojen vuoksi säädellysti vapauttavilla ja nopeavaikutteisilla klaritromysiinitableteilla saavutetaan todennäköisesti samanlaisia lääkepitoisuuksia kudoksissa.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että hengitysteiden limakalvoeritteen klaritromysiini-pitoisuudet olivat säädellysti vapauttavien tablettien annostelun jälkeen yli 1 mikrog/ml 24 tunnin ajan ja yli 10 mikrog/ml enintään 18 tunnin ajan. Useimmilla henkilöillä hengitysteiden limakalvoeritteen klaritromysiini-pitoisuudet olivat noin 30 kertaa suuremmat kuin lääkkeen pitoisuudet plasmassa, eikä pitoisuuksien suhde näyttänyt olevan riippuvainen valmistemuodosta eikä arviointiajankohdasta. Säädellysti vapauttavia tabletteja käytettäessä todettiin yli 40 mikrog/ml:n huippupitoisuuksia kudoksessa, mikä osoittaa, että klaritromysiini hakeutuu suuressa määrin keuhkokudokseen. Pitoisuus ylittää selkeästi kaikkien yleisten avoimitoperäisten hengitystiepatogeenien MIC-arvot (pienimmät mikrobin kasvua estävät pitoisuudet).

Klaritromysiini kumuloituu suuressa määrin alveolien makrofageihin, joissa sen pitoisuus on useimmilla henkilöillä noin 100–600 kertaa suurempi kuin plasmassa ja noin 4–18 kertaa suurempi kuin hengitysteiden limakalvoeritteessä. 14(R)-hydroksiklaritromysiinin pitoisuudet alveolien makrofageissa eivät olleet kaikilla henkilöillä mitattavissa, ja niissä esiintyi suurta vaihtelua. Ne olivat kuitenkin yleisesti ottaen samankaltaisia sekä säädellysti vapauttavia että nopeavaikutteisia tabletteja käytettäessä. Pitoisuudet olivat suurempia alveolien makrofageissa kuin plasmassa, mutta metaboliitti ei kumuloitunut niihin yhtä voimakkaasti kuin kanta-aine klaritromysiini.

### **Resistenssimekanismi**

*S. pneumoniae*-, *S. pyogenes*- ja *S. aureus*-mikrobien hankinnainen resistenssi välittyy lähinnä kahden päämekanismin kautta (*erm*- ja *mef*- tai *msr*-mekanismit).

*erm*-mekanismissa ribosomi metyloituu erään entsyymin vaikutuksesta, mikä estää mikrobilääkkeen sitoutumisen ribosomiin. Toisessa, ns. *mef*- tai *msr*-mekanismissa mikrobilääke pumppautuu ulos solusta ennen kuin se ehtii sitoutua kohderibosomiinsa. *Moraxella*- ja *Haemophilus*-lajeilla ei ole havaittu hankinnaisia resistenssimekanismeja. Makrolidiresistenssin mekanismit tehoavat yhtä hyvin laktonirenkaaltaan sekä 14- että 15-atomisiin makrolideihin, esimerkiksi erytromysiiniin, klaritromysiiniin, roksitromysiiniin ja atsitromysiiniin. Penisilliiniresistenssin mekanismilla ei ole yhteyttä makrolidiresistenssin mekanismiin.

*erm*-välitteiseen ristiresistenssiin makrolidien (kuten klaritromysiinin) ja linkosamidien (kuten linkomysiinin ja klindamysiinin) välillä on aiheellista kiinnittää huomiota.

Klaritromysiinillä on antagonistinen vaikutus beetalaktaamiantibioottien bakteereja torjuvaan vaikutukseen. Se vaikuttaa antagonistisesti myös linkomysiinin ja klindamysiinin vaikutuksiin ainakin *in vitro*.

### **Raja-arvot**

European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) on määritellyt klaritromysiinille seuraavat raja-arvot, joiden avulla herkätkä mikrobit voidaan erottaa resistenteistä.



Raja-arvot (MIC, mikrog/ml)		
Mikrobi	Herkkä ( $\leq$ )	Resistentti ( $>$ )
<i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>	1 mikrog/ml	2 mikrog/ml
<i>Streptococcus spp.</i> <sup>1</sup> (ryhmät A, B, C ja G)	0,25 mikrog/ml	0,5 mikrog/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	0,25 mikrog/ml	0,5 mikrog/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mikrog/ml	0,5 mikrog/ml
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 mikrog/ml	0,5 mikrog/ml

<sup>1</sup> Erytromysiiniä voidaan käyttää määrittämään herkkyys klaritromysiinille. Hankinnaisen resistenssin vallitsevuus eri lajeilla vaihtelee maantieteellisesti ja ajan myötä, ja paikallisiin resistenssitietoihin on hyvä tutustua etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Jos paikallinen resistenssiprevalenssi on sellainen, että lääkkeen teho ainakin joihinkin infektioyyppeihin on kyseenalainen, on aiheellista konsultoida asiantuntijaa tarpeen mukaan.

Klaritromysiini vaikuttaa tehokkaasti moniin aerobisiin, anaerobisiin, grampositiivisiin, gramnegatiivisiin ja hapolle resistentteihin bakteereihin.

14(R)-hydroksiklaritromysiini tehoaa kanta-ainettaan paremmin *Haemophilus influenzae* -mikrobiin. *In vitro* -tutkimukset ovat antaneet viitteitä siitä, että 14(R)-hydroksiklaritromysiinillä ja kanta-aineella on additiivinen vaikutus *H. influenzae* -mikrobiin.

Luokka 1: herkät mikrobit		
Grampositiiviset	Gramnegatiiviset	Muut
<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus niger</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Streptococcus</i> , F-ryhmä	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>§</sup> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR) <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycobacterium intracellulare</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Luokka 2: mikrobit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma#		
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille resistentti tai herkkä*)+ <i>Staphylococcus</i> , koagulaasinegatiivinen+ <i>Streptococcus pneumoniae</i> *+ <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptococcus</i> , B-, C- ja G-ryhmät <i>Streptococcus spp.</i>		
Luokka 3: luontaisesti resistentit mikrobit		
<i>Enterobacteriaceae</i> Gramnegatiiviset sauvat, jotka eivät pysty fermentoimaan laktoosia		
* lajit, joihin kohdistuva teho on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa (jos ne ovat lääkkeelle herkkiä)		
§ raja-arvot makrolideille ja niiden tyyppisille antibiooteille asetettiin siten, että villin tyypin <i>H. influenzae</i> luokituu kohtalaisen herkäksi		
+ lajit, joiden kohdalla on todettu suuria (yli 50 %) resistenssiprosentteja vähintään yhdessä EU-maassa / vähintään yhdellä alueella EU:ssa		
# $\geq 10$ % resistenssi ainakin yhdessä EU-maassa		

## 5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta annetun säädellysti vapauttavan klaritromysiinin kinetiikkaa on tutkittu aikuisilla ihmisillä, joilla sitä on verrattu 250 mg:n ja 500 mg:n nopeavaikutteisiin klaritromysiinitabletteihin. Samansuuruisien vuorokausiannosten imeytymisasteet vastaavat toisiaan. Absoluuttinen biologinen

hyötyosuus on noin 50 %. Odottamatonta kumuloitumista ei havaittu juuri lainkaan, eikä metabolinen eliminaatio muuttunut millään lajilla toistuvan annostelun jälkeen. Lääkkeellä havaitun vastaavan imeytymisen perusteella voidaan seuraavia *in vitro*- ja *in vivo* -tuloksia soveltaa myös valmisteen säädellysti vapauttavaan muotoon.

*In vitro*: Koetulokset osoittivat, että klaritromysiini sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin keskimäärin noin 70-prosenttisesti, kun pitoisuudet ovat 0,45–4,5 mikrog/ml. Kun pitoisuudet olivat 45,0 mikrog/ml, proteiiniinsitoutuminen väheni 41 %:iin, mikä voi johtua sitoutumiskohtien kyllästymisestä. Tätä ilmeni kuitenkin vain pitoisuuksilla, jotka ylittävät merkittävästi terapeuttiset pitoisuudet.

*In vivo*: Klaritromysiinipitoisuudet kaikissa kudoksissa keskushermostoa lukuun ottamatta olivat moninkertaiset verrattuna plasmasta mitattuihin lääkeainepitoisuuksiin. Suurimmat pitoisuudet havaittiin maksa- ja keuhkokudoksessa, jossa lääkeainepitoisuus oli 10–20 kertaa korkeampi kuin plasmassa.

Klaritromysiinin farmakokinetiikka on ei-lineaarista. Kun ruokailun jälkeen potilaille annettiin 500 mg säädellysti vapauttavaa klaritromysiiniä vuorokaudessa, klaritromysiinin huippupitoisuus plasmassa oli 1,3 mikrog/ml ja sen aktiivisen metaboliitin (14-hydroksi-klaritromysiinin) huippupitoisuus 0,48 mikrog/ml. Kun annos nostettiin 1 000 mg:aan vuorokaudessa, vakaan tilan plasmapitoisuudet olivat 2,4 mikrog/ml ja 0,67 mikrog/ml. Klaritromysiini metaboloituu maksassa P450-sytokromijärjestelmän kautta. Kolme metaboliittia on kuvattu: N-desmetyyliklaritromysiini, desklaudiosyyliklaritromysiini ja 14-hydroksiklaritromysiini. Klaritromysiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 5,3 tuntia ja metaboliitin 7,7 tuntia. Suuremmilla annoksilla sekä klaritromysiinin että sen hydroksyyli metaboliitin puoliintumisaikat näyttivät olevan pitemmät.

Klaritromysiiniannoksesta noin 40 % erittyy virtsan mukana, ja noin 30 % poistuu elimistöä ulosteessa.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvaa annostusta käyttäen tehdyissä tutkimuksissa klaritromysiinin toksisuuden havaittiin olevan sidoksissa annoksen kokoon ja hoidon keston. Kaikilla lajeilla pääasiainen kohde-elin oli maksa, jossa koirilla ja apinoilla todettiin vaurioita 14 vuorokauden kuluttua. Tähän toksisuuteen liittyviä systeemisiä altistustasoja ei tunneta, mutta toksiset annokset (mg/kg) olivat suositeltuja hoitoannoksia suuremmat.

*In vitro*- ja *in vivo* -kokeissa klaritromysiinillä ei todettu olevan mutageenisia vaikutuksia.

Rotilla tehdyissä hedelmällisyys- ja lisääntymistutkimuksissa ei ole todettu haittavaikutuksia. Teratogeenisuuskokeissa rotilla (Wistar [p.o.] ja Sprague-Dawley- [p.o. ja i.v.]) ja New Zealand White -kaneilla ja makakiapinoilla ei havaittu merkkejä teratogeenisuudesta. Toisessa samankaltaisessa tutkimuksessa Sprague-Dawley-rotilla havaittiin kuitenkin harvoin (6 %) kardiovaskulaaria poikkeavuuksia, jonka oletettiin johtuvan geneettisten muutosten spontaanista ilmentymästä. Kahdessa hiirillä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin vaihteleva suolakihalkioinsidenssi (3–30 %) ja apinoilla esiintyi keskenmenoja, mutta vain annostasoilla, jotka olivat selkeästi toksisia emolle.

Muita toksikologisia löydöksiä, joiden katsotaan olevan relevantteja suositelluilla hoitoannoksilla, ei ole havaittu.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Tabletin ydin  
Sitruunahappo (E330)

Natriumalginaatti (E401)  
Natriumkalsiumalginaatti  
Laktoosimonohydraatti  
Povidoni  
Talkki (E553b)  
Steariinihappo  
Magnesiumstearaatti.

#### Tabletin päällyste

Hypromelloosi  
Makrogolit  
Titaanidioksidi (E171)  
Sorbiinihappo (E200)  
Kinoliinike lta inen (väriaine) alumiinilakka (E104).

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

HDPE- tai lasipurkki: 18 kuukautta.  
PVC/PVdC-läpipainopakkaus: 3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot**

1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16 ja 20 säädellysti vapauttavaa tablettia läpipainopakkauksessa, muovi- tai lasipurkissa. 100 tablettia muovi- tai lasipurkissa.

PVC/PVdC-läpipainopakkaukset on kuumasinetöity 20 mikronin voima-alumiinifoliolla ja pakattu pakkausselosteen sisältävään pahvipakkaukseen. HDPE- ja lasipurkit on pakattu pakkausselosteen sisältävään pahvipakkaukseen.

Pakkauskoot 2, 10, 12, 14, 16 ja 20 ovat myös saatavina ns. kaksoisläpipainopakkauksissa. Läpipainopakkauksen tasku sisältää kaksi 500 mg:n säädellysti vapauttavaa tablettia, jotka otetaan päivittäisenä kerta-annoksena.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

12844

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.8.1997

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 10.4.2008

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.1.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zeclar OD 500 mg tabletter med modifierad frisättning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 500 mg klaritromycin.

Hjälpämnen med känd effekt: 1 tablett innehåller 115 mg laktosmonohydrat.

Tablettens natriumkoncentration: 1 tablett innehåller 15,3 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett med modifierad frisättning.

Gul, oval tablett med modifierad frisättning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Zeclar OD är avsett för vuxna och barn från 12 år för behandling av följande infektioner orsakade av mikrober känsliga för Zeclar OD (se avsnitt 5.1).

- nedre luftvägsinfektioner, såsom bronkit och pneumoni (se avsnitt 4.4)
- övre luftvägsinfektioner, såsom sinuit och faryngit
- hud- och mjukdelsinfektioner, såsom flikulit, cellulit, erysipelas (se test för känslighet i avsnitt 4.4 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

*Vuxna:* En vanlig dosrekommendation för vuxna är en 500 mg Zeclar OD tablett med modifierad frisättning per dygn och intas tillsammans med måltid. Vid svåra infektioner kan dygnsdosen höjas till två 500 mg tabletter med modifierad frisättning, som intas som en engångsdos. Dosen ska tas vid samma tidpunkt varje dag. Tabletterna ska sväljas hela. En normal behandlingstid är 6–14 dygn.

##### Pediatrisk population

*Barn över 12 år:* Liksom för vuxna.

*Barn under 12 år:* Användning av Zeclar OD-tabletter har inte studerats hos barn under 12 år. Kliniska prövningar har utförts med klaritromycinsuspension för barn i åldern 6 mån–12 år. Zeclar OD rekommenderas inte för barn under 12 år. Därför ska barn under 12 år använda klaritromycinsuspension avsedd för barn (granulat till oral suspension).

*Patienter med njursvikt:* För patienter med svår njursvikt (kreatininclearance under 30 ml/min) är den

vanliga rekommenderade dosen 250 mg en gång per dygn. Eftersom en tablett med modifierad frisättning inte kan halveras ska istället en snabbverkande tablett användas. Vid svårare infektioner är den rekommenderade dosen en 500 mg tablett med modifierad frisättning per dygn.

Dosjustering är inte nödvändigt hos patienter med måttlig njursvikt (kreatininclearance 30–60 ml/min).

Vanlig behandlingstid är 6–14 dygn. Hos dessa patienter ska behandlingen inte fortsätta längre än 14 dygn.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, makrolidantibiotika eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Klaritromycin ska inte användas tillsammans med astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid eller terfenadin eftersom kombinationen kan leda till QT-förlängning och hjärtarytmier, bl.a. ventrikulär takykardi, kammarflimmer och *torsades de pointes* (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig användning av klaritromycin och tikagrelor eller ranolazin är kontraindicerat.

Samtidig användning av klaritromycin och ergotalkaloider (t.ex. ergotamin eller dihydroergotamin) är kontraindicerat eftersom det kan ge upphov till ergotalkaloidinducerad toxicitet (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av klaritromycin och oralt midazolam är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

Klaritromycin får inte ges till patienter med störningar i elektrolytbalansen (hypokalemi eller hypomagnesemi), på grund av risken för att QT-intervalltiden förlängs.

Klaritromycin får inte ges till patienter med anamnes på QT-förlängning (medfödd eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning) eller ventrikulära hjärtarytmier, såsom *torsades de pointes* (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Klaritromycin får inte användas samtidigt med de HMG-CoA-reduktashämmare (statiner) **som i stor utsträckning metaboliseras av CYP3A4 (lovastatin och simvastatin)** p.g.a. ökad risk för myopati, inklusive rabdomyolys (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Klaritromycin får inte användas hos patienter med svår leversvikt i kombination med nedsatt njurfunktion.

Liksom andra starka CYP3A4-hämmare får klaritromycin inte användas hos patienter som samtidigt tar kolkicin (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig användning av klaritromycin och lomitapid är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

### 4.4 Varningar och försiktighet

Klaritromycin får inte förskrivas under graviditet såvida behandlingens nytta och risker inte utvärderats omsorgsfullt. Detta gäller i synnerhet under den första graviditetstrimestern (se avsnitt 4.6).

Försiktighet ska iaktas om patienten lider av svår njursvikt (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Klaritromycin metaboliseras huvudsakligen via levern. Försiktighet ska därför iaktas vid administrering av detta antibiotikum till patienter med leversvikt. Försiktighet ska också iaktas vid administrering av klaritromycin till patienter med måttlig eller svår njursvikt.

Funktionsstörningar i levern har rapporterats i samband med användning av klaritromycin, inklusive

förhöjda leverenzymvärden och hepatocellulär och/eller kolestatisk hepatit, som kan vara förknippad med ikterus. Dessa funktionsstörningar i levern kan vara svåra och återställs vanligen. Fatal leversvikt (se avsnitt 4.8) har rapporterats. Vissa patienter kan möjligen haft befintlig leversjukdom eller har möjligen använt andra levertoxiska preparat. Patienter ska rådaskas till att avsluta behandlingen och kontakta läkare om symtom och fynd på leversjukdom uppkommer, t.ex. aptitlöshet, ikterus, mörkt urin, klåda eller öm buk.

Pseudomembranös kolit har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella medel, även klaritromycin, och dess svårighetsgrad kan variera från mild till livshotande.

*Clostridioides difficile*-associerad diarré har rapporterats med nästan alla antibiotika och den kan variera i svårighetsgrad från mild diarré till livshotande kolit. Användning av antibiotika påverkar normalfloran i tjocktarmen, vilket kan leda till överväxt av *C. difficile*.

Eventuell *C. difficile*-associerad diarré ska tas i hänsyn om diarré uppkommer i samband med användning av antibiotika. *C. difficile*-associerad diarré har rapporterats uppträda till och med två månader efter avslutad antibiotikabehandling, varför anamnesen ska utvärderas noggrant. Utsättning av behandling med klaritromycin ska övervägas oavsett indikation. Mikrobiologiska test ska utföras och lämplig behandling inledas. Läkemedel som hämmar peristaltiken får inte användas.

Kolkicintoxicitet vid samtidig användning av klaritromycin och kolkicin har rapporterats efter marknadsintroduktion, speciellt hos äldre patienter och/eller patienter med njursvikt. Vissa fall har lett till dödlig utgång (se avsnitt 4.5 och 4.8). Samtidig användning av kolkicin och klaritromycin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Försiktighet ska iakttagas vid samtidig behandling med klaritromycin och triazolobensodiazepiner, såsom triazolam eller midazolam som ges intravenöst eller buccalt (i munhåla) (se avsnitt 4.5).

Försiktighet ska iakttagas vid samtidig användning av klaritromycin med andra ototoxiska läkemedel, i synnerhet aminoglykosider. Hörseln och balansorganens funktion ska följas upp under och efter behandlingen.

#### Kardiovaskulära händelser:

Vid behandling med makrolider, inklusive klaritromycin, har förlängd kardiell repolarisation och förlängt QT-intervall förekommit hos patienter, vilket medför en risk att utveckla hjärtarytmier och *torsades de pointes* (se avsnitt 4.8). På grund av ökad risk för QT-förlängning och ventrikulära arytmier (inklusive *torsades de pointes*) är användning av klaritromycin kontraindicerat i följande situationer: patienter som tar astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid eller terfenadin, patienter med hypomagnesemi eller hypokalemi eller patienter som har QT-förlängning eller ventrikulära arytmier i anamnesen (se avsnitt 4.3).

Klaritromycin ska dessutom användas med försiktighet i följande situationer:

- patienter med kranskärslsjukdom, svår hjärtsvikt, överledningsrubbningar eller kliniskt signifikant bradykardi
- patienter som samtidigt tar andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet (andra än de som är kontraindicerade).

Epidemiologiska prövningar som undersökt risken för kardiovaskulära biverkningar med makrolider har visat varierande resultat. Vissa observationsstudier har identifierat en sällsynt kortvarig risk för arytmier, hjärtinfarkt och kardiovaskulär mortalitet associerad med makrolider, inklusive klaritromycin. Dessa fynd ska vägas mot behandlingens nytta vid förskrivning av klaritromycin.

#### Pneumoni:

Makrolidresistens hos *Streptococcus pneumoniae*-stammar förekommer. Det är därför viktigt att bestämma mikrobkänsligheten om klaritromycin förskrivs för behandling av samhällsförvärd pneumoni. Vid sjukhusförvärd pneumoni ska klaritromycin användas tillsammans med andra lämpliga antibiotika.

#### Lindriga eller måttliga hud- och mjukvävnadsinfektioner:

Dessa infektioner orsakas oftast av mikroberna *Staphylococcus aureus* eller *Streptococcus pyogenes*. Båda kan vara makrolidresistenta, varför det är viktigt att bestämma mikrobkänsligheten. Om betalaktamantibiotika inte kan användas (t.ex. till följd av allergi) kan förstahandsalternativet vara ett annat antibiotikum, t.ex. klindamycin. Användning av makrolider ses numera endast vara indicerat vid behandling av vissa hud- och mjukvävnadsinfektioner. Till dessa hör t.ex. infektioner orsakade av *Corynebacterium minutissimum*, akne, erysipelas och situationer där penicillin inte kan användas.

Vid svåra akuta överkänslighetsreaktioner, såsom anafylaxi, svåra hudbiverkningar (såsom akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)) ska behandling med klaritromycin omedelbart sättas ut och lämplig behandling ska inledas snarast.

Klaritromycin ska användas med försiktighet vid samtidig användning av CYP3A4-inducerare (se avsnitt 4.5).

#### HMG-CoA-reduktashämmare (statiner):

Samtidig användning av klaritromycin och lovastatin eller simvastatin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Försiktighet ska iaktas vid förskrivning av klaritromycin tillsammans med övriga statiner. Rabdomyolys har rapporterats hos patienter som använt dessa statiner samtidigt med klaritromycin. Patienter ska övervakas med avseende på symtom och tecken på myopati. Lägsta möjliga dos av statin rekommenderas om samtidig användning av klaritromycin och statiner inte kan undvikas. Användning av statin som inte är beroende av CYP3A-metabolism (t.ex. fluvastatin, se avsnitt 4.5) ska då övervägas.

#### Orala diabetesläkemedel/insulin:

Samtidig användning av klaritromycin och orala diabetesläkemedel (såsom sulfonylurea) och/eller insulin kan resultera i en betydande hypoglykemi. Noggrann övervakning av glukosbalansen rekommenderas (se avsnitt 4.5).

#### Orala antikoagulantia:

Det finns en risk för allvarliga blödningar, signifikant ökning av INR-värden (International Normalized Ratio) och signifikant förlängd protrombintid vid samtidig användning av klaritromycin och warfarin (se avsnitt 4.5). Täta kontroller av INR-värden och protrombintid ska göras vid samtidig användning av klaritromycin och orala antikoagulantia.

Försiktighet ska iaktas när klaritromycin administreras samtidigt med direktverkande orala antikoagulantia, såsom dabigatran, rivaroxaban eller apixaban, i synnerhet hos patienter med stor blödningsrisk (se avsnitt 4.5).

Liksom med andra antibiotika kan långtidsbehandling öka mängden okänsliga bakterier och svamp i patientens kropp. Om patienten utvecklar en superinfektion, ska lämplig behandling erbjudas.

Det finns risk för korsresistens mellan klaritromycin och andra makrolider, samt linkomycin och klindamycin, vilket ska beaktas.

#### Hjälpämnen

En tablett innehåller 115 mg laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

En tablett innehåller 15,3 mg (0,665 mmol) natrium. Om patienten intar två tabletter med modifierad läkemedelsfrisättning per dygn är natriummängden som patienten intar (30,6 mg per dos), motsvarande 1,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).



## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

**Användning av följande läkemedel är strikt kontraindicerat p.g.a. potentiella svåra läkemedelsinteraktioner:**

### Astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid och terfenadin

Hos patienter som använt klaritromycin och cisaprid samtidigt har förhöjda koncentrationer av cisaprid rapporterats. Detta kan resultera i förlängt QT-intervall och hjärtarytmier (bl.a. ventrikulär takykardi, ventrikelflimmer och *torsades de pointes*). Liknande effekter har även setts hos patienter som tagit klaritromycin och pimozid samtidigt (se avsnitt 4.3).

Makrolider har rapporterats påverka metabolismen av terfenadin vilket ledde till ökade koncentrationer av terfenadin som ibland har varit associerad med hjärtarytmier (t.ex. QT-förlängning, ventrikulär takykardi, ventrikelflimmer och *torsades de pointes*) (se avsnitt 4.3). I en prövning med 14 friska försökspersoner resulterade samtidig administrering av klaritromycin och terfenadin i en 2–3-faldig ökning av serumkoncentrationer för den sura metaboliten av terfenadin och i en förlängning av QT-intervallet. Detta ledde dock inte till några kliniskt märkbara effekter. Liknande effekter har även observerats vid samtidig användning av astemizol och andra makrolider.

### Ergotalkaloider

Det finns rapporter efter marknadsintroduktion som tyder på att samtidig administrering av klaritromycin och ergotamin eller dihydroergotamin är associerad med akut ergotism med symptom som vasospasm och ischemi i extremiteter och annan vävnad (bl.a. centrala nervsystemet). Samtidig användning av klaritromycin och ergotalkaloider är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

### Oralt midazolam

När midazolam administrerades samtidigt med klaritromycintabletter (500 mg två gånger per dygn), ökade AUC för midazolam 7-faldigt efter oral administrering. Samtidig användning av oralt midazolam och klaritromycin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

### HMG-CoA-reduktashämmare (statiner)

Samtidig användning av klaritromycin och lovastatin eller simvastatin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3), eftersom dessa statiner i stor utsträckning metaboliseras av CYP3A4-enzymet och samtidig klaritromycinbehandling ökar deras plasmakoncentration. Detta medför ökad risk för myopati, inklusive rabdomyolys. Rabdomyolys har rapporterats hos patienter som använt dessa statiner samtidigt med klaritromycin. Om behandlingen med klaritromycin inte kan undvikas, ska behandling med lovastatin eller simvastatin avbrytas under klaritromycinkuren.

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av klaritromycin tillsammans med statiner. Det rekommenderas att lägsta möjliga dos av statin förskrivs om samtidig användning av klaritromycin och statiner inte kan undvikas. Användning av statin som inte är beroende av CYP3A-metabolism (t.ex. fluvastatin) ska då övervägas. Patienter ska övervakas med avseende på symptom och tecken på myopati.

### **Effekter av andra läkemedel på klaritromycin**

Läkemedel som inducerar CYP3A (t.ex. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, Johannesört) kan inducera metabolismen av klaritromycin. Detta kan resultera i koncentrationer under den terapeutiska nivån för klaritromycin och minskad effekt av behandlingen. Det kan vara nödvändigt att följa plasmanivåerna för CYP3A-inducerare, eftersom de kan stiga då klaritromycin hämmar CYP3A-funktionen (se även produktresumén för den CYP3A4-inducerare som administreras). Samtidig användning av rifabutin och klaritromycin ökade serumkoncentrationerna av rifabutin och minskade koncentrationerna av klaritromycin i serum samt ökade risken för uveit.

Följande läkemedel är kända eller misstänkta för att påverka koncentrationerna av klaritromycin i blodet. Dosjustering för klaritromycin eller övervägande av alternativa behandlingsformer kan vara nödvändigt.

### Flukonazol

Då flukonazol (200 mg/dygn) gavs tillsammans med klaritromycin (500 mg x 2) till 21 friska frivilliga, steg medelvärdet för klaritromycins lägsta koncentration ( $C_{\min}$ ) vid steady state med 33 % och dess AUC med 18 %. Koncentrationerna av läkemedlets aktiva metabolit, 14(R)-hydroxiklaritromycin, vid steady state påverkades inte signifikant vid samtidig administrering av flukonazol. Dosjustering av klaritromycin är inte nödvändigt.

### Ritonavir

En farmakokinetisk prövning visade att samtidig användning av ritonavir (200 mg var 8:e timme) och klaritromycin (500 mg var 12:e timme) hämmade metabolismen av klaritromycin betydligt. Samtidig användning av ritonavir ledde till att  $C_{\max}$ ,  $C_{\min}$  och AUC för klaritromycin ökade med 31 %, 182 % respektive 77 %. En nästan fullständig hämning av bildandet av 14-OH-klaritromycin observerades. Eftersom det terapeutiska fönstret för klaritromycin är brett, behövs sannolikt inga dosjusteringar för patienter med normal njurfunktion.

Hos patienter med njursvikt (kreatininclearance 30–60 ml/min) ska dosen av klaritromycin minskas med 50 %.

Hos patienter med kreatininclearance < 30 ml/min ska klaritromycindosen minskas med 75 % genom att använda lämplig formulering av klaritromycin (t.ex. snabbverkande klaritromycintabletter, klaritromycindospåsar eller klaritromycinsuspension för barn; eventuellt kommer inte alla formuleringar att marknadsföras).

Klaritromycindoser över 1 000 mg/dygn ska inte användas samtidigt med proteashämmare.

Liknande dosjusteringar ska övervägas hos patienter med njursvikt där ritonavir används som en farmakokinetisk förstärkare tillsammans med andra HIV-proteashämmare, såsom atazanavir eller sakinavir (se avsnitt Dubbelriktade farmakokinetiska interaktioner).

### Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin och rifapentin

Starka inducerare av CYP450-enzymerna, såsom efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin och rifapentin kan påskynda metabolismen av klaritromycin och därmed minska dess plasmanivåer. Å andra sidan ökar nivåerna av den mikrobiologiskt aktiva metaboliten 14(R)-hydroxiklaritromycin. Eftersom den mikrobiologiska effekten för klaritromycin och 14(R)-hydroxiklaritromycin skiljer sig för olika bakterier, kan den avsedda terapeutiska effekten försämrans när klaritromycin ges samtidigt med enzyminducerare.

### Etravirin

Etravirin minskade exponeringen av klaritromycin, men koncentrationen av den aktiva metaboliten 14-OH-klaritromycin ökade. Eftersom 14-OH-klaritromycin har en minskad aktivitet mot *Mycobacter avium*-komplexet (MAC) kan den övergripande aktiviteten mot denna patogen påverkas. Därmed ska alternativ till klaritromycin övervägas vid behandling av MAC-infektioner.

### ***Effekt av klaritromycin på andra läkemedel***

#### CYP3A-interaktioner

Klaritromycin är en känd hämmare av CYP3A-funktionen. Samtidig administrering av klaritromycin

och ett läkemedel som främst metaboliseras av CYP3A kan vara associerad med en förhöjd koncentration av det sistnämnda, vilket kan förstärka eller förlänga både den terapeutiska effekten och biverkningarna av det samtidigt använda läkemedlet.

Användning av klaritromycin är kontraindicerat hos patienter som behandlas med CYP3A-substrat (astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid eller terfenadin) på grund av risk för QT-förlängning och hjärtarytmier, inklusive ventrikulär takykardi, ventrikelflimmer och *torsades de pointes* (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Användning av klaritromycin är även kontraindicerat vid användning av ergotalkaloider, oralt midazolam, HMG-CoA-reduktashämmare som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. lovastatin och simvastatin), kolkicin, tikagrelor eller ranolazin (se avsnitt 4.3).

Klaritromycin ska användas med försiktighet hos patienter som samtidigt behandlas med ett känt CYP3A-substrat, särskilt om CYP3A-substratet har en smal säkerhetsmarginal (t.ex. karbamazepin) och/eller substratet metaboliseras i stor utsträckning av detta enzym. Vid samtidig användning med klaritromycin ska dosjustering eventuellt övervägas och serumkoncentrationerna av läkemedel som främst metaboliseras av CYP3A ska följas noggrant då det är möjligt. Följande läkemedel eller läkemedelsklasser är kända eller misstänkta för att metaboliseras av samma CYP3A-isoenzym (förteckningen är inte fullständig): alprazolam, karbamazepin, cilostazol, ciklosporin, disopyramid, ibrutinib, metylprednisolon, midazolam (intravenöst), omeprazol, orala antikoagulantia (t.ex. warfarin, rivaroxaban och apixaban), atypiska antipsykotika (t.ex. quetiapin), kinidin, rifabutin, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam och vinblastin. Läkemedel som interagerar med liknande mekanismer som klaritromycin men med andra isoenzymer inom CYP450-systemet innefattar bl.a. fenytoin, teofyllin och valproat.

#### Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK)

Dabigatran är en direktverkande oral antikoagulantia (DOAK) och ett substrat för effluxtransportproteinet P-glykoprotein. Rivaroxaban och apixaban metaboliseras av CYP3A4 och är även substrat för P-glykoproteinet. Försiktighet ska iakttas när klaritromycin administreras tillsammans med dessa läkemedel, i synnerhet hos patienter med stor blödningsrisk (se avsnitt 4.4).

#### Antiarytmika

Det har efter marknadsintroduktion rapporterats fall av *torsades de pointes* vid samtidig användning av klaritromycin och kinidin eller disopyramid. Vid samtidig användning av klaritromycin och dessa läkemedel ska patientens EKG övervakas ifall av QT-förlängning. Serumnivåerna av dessa läkemedel ska också kontrolleras.

Efter marknadsintroduktion har det vid uppföljning förekommit rapporter om hypoglykemi vid samtidig användning av klaritromycin och disopyramid. Därför ska blodsockernivåer övervakas vid samtidig användning av klaritromycin och disopyramid.

#### Orala diabetesläkemedel/insulin

Vid användning av vissa orala diabetesläkemedel, t.ex. nateglinid och repaglinid, kan hämning av CYP3A-enzymet genom klaritromycin orsaka hypoglykemi vid samtidig användning av läkemedlen. Noggrann övervakning av glukosbalansen rekommenderas.

#### Omeprazol

Klaritromycin (500 mg var 8:e timme) gavs i kombination med omeprazol (40 mg/dygn) till friska vuxna. Plasmakoncentrationerna för omeprazol vid steady state ökade ( $C_{max}$  med 30 %,  $AUC_{0-24}$  med 89 % och  $t_{1/2}$  med 34 %) vid samtidig användning av klaritromycin. Magens pH mätt under 24 timmar var i genomsnitt 5,2 då omeprazol administrerades ensamt jämfört med 5,7 då omeprazol gavs tillsammans med klaritromycin.

### Sildenafil, tadalafil och vardenafil

Alla dessa fosfodiesterashämmare metaboliseras åtminstone till viss del av CYP3A och samtidigt administrerad klaritromycin kan hämma CYP3A-funktionen. Samtidig användning av klaritromycin och sildenafil, tadalafil eller vardenafil ökar sannolikt exponeringen för fosfodiesterashämmare. Dosminskning av sildenafil, tadalafil och vardenafil ska övervägas om klaritromycin används samtidigt.

### Teofyllin, karbamazepin

Resultat från kliniska prövningar visade att det fanns en liten men statistiskt signifikant ökning ( $p \leq 0,05$ ) av koncentrationerna för teofyllin och karbamazepin i blodet då något av läkemedlen administrerades samtidigt med klaritromycin. Dosreduktion ska eventuellt övervägas.

### Orala antikoagulantia (t.ex. warfarin, acenokumarol)

Vid enstaka fall kan den farmakologiska effekten och till och med den toxiska effekten förstärkas för orala antikoagulantia, om dessa tas tillsammans med klaritromycin.

INR-värden och protrombintider ska följas noggrant om patienten använder klaritromycin och orala antikoagulantia samtidigt.

### Tolterodin

Den främsta metaboliseringsvägen för tolterodin är via CYP2D6. En del av populationen saknar dock CYP2D6-enzymaktivitet, och hos dessa har metaboliseringsvägen observerats ske via CYP3A.

I denna population leder hämning av CYP3A-funktionen till signifikant högre serumkoncentrationer av tolterodin. En minskning av tolterodindosen kan vara nödvändig hos långsamma CYP2D6-metaboliserare som erhåller ett CYP3A-hämmande läkemedel, såsom klaritromycin.

### Triazolobensodiazepiner (t.ex. alprazolam, midazolam, triazolam)

När midazolam administrerades samtidigt med klaritromycintabletter (500 mg x 2) ökade AUC för midazolam 2,7-faldigt efter en intravenös administrering av midazolam. Om intravenös midazolam administreras samtidigt med klaritromycin ska patienterna följas noggrant ifall av nödvändiga dosjusteringar. Administrering av midazolam via munhåla, som skulle kunna kringgå presystemisk eliminering av läkemedlet, resulterar sannolikt i likartade interaktioner som observerats efter intravenöst midazolam snarare än efter oral administrering. Samma försiktighetsåtgärder gäller även för övriga bensodiazepiner som metaboliseras genom CYP3A, såsom triazolam och alprazolam. För de bensodiazepiner som inte metaboliseras via CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam) är kliniskt signifikanta interaktioner med klaritromycin osannolika.

Det finns rapporter efter marknadsintroduktion om läkemedelsinteraktioner och effekter på centrala nervsystemet (t.ex. sömnhet och förvirring) vid samtidig användning av klaritromycin och triazolam. Det finns skäl att monitorera patienter avseende ökade farmakologiska effekter på det centrala nervsystemet.

Det finns inga *in vivo*-data för människa om interaktioner mellan klaritromycin och följande läkemedel: aprepitant, eletriptan, halofantrin och ziprasidon. *In vitro*-data tyder dock på att dessa läkemedel är CYP3A-substrat, varvid försiktighet ska iakttas när de administreras samtidigt med klaritromycin.

Eletriptan ska inte ges samtidigt med CYP3A-hämmare, såsom klaritromycin.

Det finns spontana eller publicerade rapporter om interaktioner mellan CYP3A-hämmare, såsom

klaritromycin, och följande läkemedel: ciklosporin, takrolimus, metylprednisolon, vinblastin och cilostazol.

Samtidig användning av klaritromycin och lomitapid är kontraindicerat på grund av en möjlig markant ökning av transaminaskoncentrationer (se avsnitt 4.3).

### ***Andra läkemedelsinteraktioner***

#### Aminoglykosider

Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av klaritromycin med andra ototoxiska läkemedel, i synnerhet aminoglykosider (se avsnitt 4.4).

#### Kolkicin

Kolkicin är substrat både för CYP3A och transportproteinet P-glykoprotein (P-gp). Klaritromycin och andra makrolider hämmar både CYP3A- och P-gp-funktionen. Om klaritromycin och kolkicin administreras samtidigt kan funktionshämning av P-gp och/eller CYP3A medföra en ökad exponering för kolkicin.

Samtidig användning av klaritromycin och kolkicin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### Digoxin

Digoxin är ett substrat för transportproteinet P-glykoprotein (P-gp). Det är känt att klaritromycin hämmar P-gp. Om klaritromycin och digoxin administreras samtidigt kan hämning av P-gp-funktionen medföra en ökad exponering av digoxin. Ökade serumkoncentrationer av digoxin har rapporterats efter marknadsintroduktion hos patienter som administrerats klaritromycin och digoxin samtidigt. Hos en del patienter har kliniska symptom tydande på digoxintoxicitet förekommit, inklusive potentiellt fatale arytmier. Serumnivåer av digoxin ska följas noga vid samtidig administrering av digoxin och klaritromycin.

#### Zidovudin

Om klaritromycintabletter administreras samtidigt med oralt zidovudin hos vuxna HIV-patienter, kan klaritromycin minska zidovudinkoncentrationer vid steady state.

Eftersom klaritromycin förefaller interferera med absorptionen av samtidigt administrerat oralt zidovudin kan denna interaktion i stort sett undvikas genom att alltid administrera klaritromycin och zidovudin med 4 timmars mellanrum.

Denna interaktion verkar inte uppkomma hos pediatrika HIV-positiva patienter som får klaritromycin i suspensionsform och dessutom zidovudin eller didanosin. Interaktioner är osannolika om klaritromycin ges som intravenös infusion.

#### Fenytoin och valproat

Det finns spontana samt publicerade rapporter om interaktioner med CYP3A-hämmare, inklusive klaritromycin, för läkemedel som inte anses metaboliseras av CYP3A, såsom fenytoin och valproat.

Bestämning av serumnivåerna för dessa läkemedel vid samtidig användning av klaritromycin rekommenderas. Ökade koncentrationer har rapporterats.

### ***Dubbelriktade farmakokinetiska interaktioner***

#### Atazanavir

Både klaritromycin och atazanavir är substrat och hämmare av CYP3A och därmed påverkar dessa

läkemedel varandra. Samtidig administrering av klaritromycin (500 mg x 2) och atazanavir (400 mg x 1) resulterade i en tvåfaldig exponering för klaritromycin och en 70 % minskning av exponeringen för 14(R)-hydroxiklaritromycin och en ökning av AUC med 28 % för atazanavir.

Dosreduktion krävs sannolikt inte för patienter med normal njurfunktion, eftersom klaritromycin har ett brett terapeutiskt fönster.

Hos patienter med måttlig njursvikt (kreatininclearance 30–60 ml/min) ska dosen av klaritromycin minskas med 50 %.

Hos patienter med kreatininclearance < 30 ml/min ska klaritromycindosen minskas med 75 % genom att använda lämplig formulering av klaritromycin (t.ex. snabbverkande klaritromycintabletter, klaritromycindospåsar eller klaritromycinsuspension för barn; eventuellt kommer inte alla formuleringar att marknadsföras).

Klaritromycindoser över 1 000 mg/dygn ska inte användas samtidigt med proteashämmare.

### Kalciumkanalblockerare

Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av klaritromycin och kalciumantagonister som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. verapamil, amlodipin, diltiazem) på grund av risken för hypotension. Plasmakoncentrationerna av klaritromycin och kalciumkanalblockerare kan öka till följd av interaktion. Hypotension, bradyarytmier och mjölksyraacidosis har observerats hos patienter som använder klaritromycin och verapamil samtidigt.

### Itrakonazol

Både klaritromycin och itrakonazol är substrat och hämmare av CYP3A, vilket leder till dubbelriktad läkemedelsinteraktion. Klaritromycin kan öka plasmanivåerna av itrakonazol samtidigt som itrakonazol kan öka plasmanivåerna av klaritromycin. Om itrakonazol och klaritromycin används samtidigt ska patienterna följas noga avseende tecken och symtom på ökad eller förlängd farmakologisk effekt.

### Sakinavir

Både klaritromycin och sakinavir är substrat och hämmare av CYP3A, vilket leder till dubbelriktad läkemedelsinteraktion.

Samtidig administrering av klaritromycin (500 mg två gånger per dygn) och sakinavir (mjuka gelatinkapslar, 1 200 mg tre gånger per dygn) till 12 friska frivilliga resulterade i att AUC och maximal koncentration ( $C_{max}$ ) vid steady state för sakinavir var 177 % respektive 187 % högre än då sakinavir administrerades ensamt.

AUC och  $C_{max}$  för klaritromycin var cirka 40 % högre än för klaritromycin ensamt.

Dosjustering är inte nödvändig om de båda läkemedlen ges samtidigt under en kortare period med de aktuella doserna/formuleringarna.

Interaktionerna som observerades i studier vid användning av mjuka gelatinkapslar behöver inte nödvändigtvis gälla för sakinavir hårda gelatinkapslar.

Observationerna som gjorts vid interaktionsstudier med sakinavir ensamt behöver inte gälla för de effekter som setts med sakinavir-/ritonavirbehandling. Om sakinavir tas tillsammans med ritonavir, måste hänsyn tas till ritonavirs potentiella effekt på klaritromycin (se avsnitt ovan, Effekter av andra läkemedel på klaritromycin).

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Säkerheten för klaritromycin under graviditet har inte fastställts. Baserat på olika resultat från djurstudier och erfarenhet från människa kan risken för biverkningar på embryofetal utveckling inte uteslutas. Några observationsstudier som utvärderat fostrets exponering för klaritromycin under graviditetens första och andra trimester har rapporterat en ökad risk för missfall jämfört med ingen antibiotikaanvändning eller användning av annan antibiotika under motsvarande period. De tillgängliga epidemiologiska studierna på risken för svåra medfödda missbildningar vid användning av makrolider, inklusive klaritromycin, under graviditeten ger motstridiga resultat.

Användning under graviditet utan en noggrann bedömning av nytta och risker rekommenderas inte.

### Amning

Säkerheten av klaritromycinbehandling vid amning av spädbarn har inte fastställts.

Klaritromycin utsöndras i människans bröstmjolk i små mängder. Ett helammat spädbarn får uppskattningsvis cirka 1,7 % av moderns viktjusterade dos av klaritromycin.

### Fertilitet

Fertilitetsundersökningar på råttor har inte visat några tecken på skadliga effekter (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga data avseende effekten av klaritromycin på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Risken för yrsel, vertigo, förvirring och desorientering i fråga om tid och rum kan uppkomma under behandlingen och ska tas i beaktande innan patienter framför fordon eller använder maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### *a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

De vanligaste biverkningarna vid behandling med klaritromycin både för vuxna och barn är magsmärta, diarré, illamående, kräkningar och smakförvrängningar. Dessa biverkningar är oftast lindriga och motsvarar den kända säkerhetsprofilen för makrolidantibiotika (se avsnitt 4.8 b).

Det fanns ingen signifikant skillnad i incidens av gastrointestinala biverkningar under kliniska prövningar gällande patienter med eller utan befintlig mykobakteriell infektion.

### *b. Sammanfattande tabell över biverkningar*

Följande tabell visar biverkningarna som rapporterats vid kliniska prövningar samt efter marknadsintroduktion av klaritromycin för följande formuleringar: tablett med omedelbar frisättning, granulat till oral suspension, pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, depottablett och tablett med modifierad frisättning.

Biverkningar med åtminstone ett möjligt samband med behandling med klaritromycin har klassificerats enligt organklass enligt frekvens med följande uppdelning: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad, då detta har kunnat utvärderas.

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens*
Infektioner och infestationer			Infektion i subkutis <sup>1</sup> , kandidos, gastroenterit <sup>2</sup> , infektioner <sup>3</sup> , vaginal infektion	Pseudomembranös kolit, erysipelas

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens*
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni, neutropeni <sup>4</sup> , trombocytemi <sup>3</sup> , eosinofili <sup>4</sup>	Agranulocytos, trombocytopeni
Immunsystemet			Anafylaktoid reaktion <sup>1</sup> , överkänslighet	Anafylaktiska reaktioner, angioödem
Metabolism och nutrition			Aptitlöshet, minskad aptit	
Psykiska störningar		Sömlöshet	Ångest, nervositet <sup>3</sup>	Psykotiska störningar, förvirring <sup>5</sup> , depersonalisation, depression, desorientering i fråga om rum och tid, hallucinationer, onormala drömmar, mani
Centrala och perifera nervsystemet		Dysgeusi, huvudvärk	Medvetslöshet <sup>1</sup> , dyskinesi <sup>1</sup> , svindel, sömnhighet <sup>5</sup> , tremor	Krampanfall, ageusi, parosmi, anosmi, parestesi
Öron och balansorgan			Vertigo, nedsatt hörsel, tinnitus	Hörsselförlust
Hjärtat			Hjärtstillestånd <sup>1</sup> , förmaksflimmer <sup>1</sup> , QT-förlängning, extraslag <sup>1</sup> , hjärtklappning	<i>Torsades de pointes</i> , ventrikeltakykardi, kammarflimmer
Blodkärl		Vasodilatation <sup>1</sup>		Blödning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Astma <sup>1</sup> , epistaxis <sup>2</sup> , lungemboli <sup>1</sup>	
Magtarmkanalen		Diarré, kräkningar, dyspepsi, illamående, buksmärta	Esofagit <sup>1</sup> , gastroesofageal refluxsjukdom <sup>2</sup> , gastrit, proktalg <sup>2</sup> , stomatit, glossit, utspänd buk <sup>4</sup> , förstoppning, muntorrhet, eruktation, flatulens	Akut pankreatit, missfärgning av tunga, missfärgning av tänder
Lever och gallvägar		Avvikelser i leverfunktionsvärden	Kolestas <sup>4</sup> , hepatit <sup>4</sup> , förhöjd ALAT, förhöjd ASAT, förhöjd GT <sup>4</sup>	Leversvikt, hepatocellulär ikterus
Hud och subkutan vävnad		Utslag, hyperhidros	Blåsdermatit <sup>1</sup> , klåda, urtikaria, makulopapulärt utslag <sup>3</sup>	Allvarliga hudbiverkningar (såsom akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP); Stevens–Johnsons syndrom; toxisk epidermal nekrolys; läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)); akne
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelspasmer <sup>3</sup> , muskuloskeletal stelhet <sup>1</sup> , myalgi <sup>2</sup>	Rabdomyolys <sup>2,6</sup> , myopati
Njurar och urinvägar			Ökning av blodkreatinin <sup>1</sup> , ökning av urea i blodet <sup>1</sup>	Njursvikt, interstitiell nefrit



Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Flebit vid injektionsstället <sup>1</sup>	Smärta vid injektionsstället <sup>1</sup> , inflammation vid injektionsstället <sup>1</sup>	Sjukdomskänsla <sup>4</sup> , feber <sup>3</sup> , asteni, bröstsmärta <sup>4</sup> , frossa <sup>4</sup> , trötthet <sup>4</sup>	
Undersökningar			Onormalt förhållande mellan globulin och albumin <sup>1</sup> , ökning av AFOS-värdet <sup>4</sup> , ökning av laktatdehydrogenas i blodet <sup>4</sup>	Ökning av INR, förlängd protrombintid, avvikande urinfärg

\* Eftersom dessa biverkningar är rapporterade på frivillig basis ur en obestämd populationsstorlek är det inte alltid möjligt att tillförlitligt estimera frekvensen eller bedöma orsakssambandet med läkemedelsexponeringen. Patientexponeringen för klaritromycin estimeras överstiga en miljard behandlingsdagar.

<sup>1</sup> Biverkningar endast rapporterade för formuleringen ”pulver till koncentrat för infusionsvätska, lösning”

<sup>2</sup> Biverkningar endast rapporterade för formuleringen ”depottabletter”

<sup>3</sup> Biverkningar endast rapporterade för formuleringen ”granulat till oral suspension”

<sup>4</sup> Biverkningar endast rapporterade för formuleringen ”tabletter med omedelbar frisättning”

<sup>5,6</sup> Se punkt c)

### ***c. Beskrivning av utvalda biverkningar***

Flebit vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället och inflammation vid injektionsstället är specifika för klaritromycin i intravenös formulering.

I en del av rapporterna om rabdomyolys administrerades klaritromycin samtidigt med läkemedel med ett känt samband med rabdomyolys, såsom statiner, fibrater, kolkicin eller allopurinol (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det har efter marknadsintroduktion av klaritromycin rapporterats om interaktioner och effekter på det centrala nervsystemet (t.ex. sömnhet och förvirring) vid samtidig användning av klaritromycin och triazolam. Övervakning av patienten ifall av ökade farmakologiska effekter på CNS rekommenderas (se avsnitt 4.5).

Det har i sällsynta fall observerats klaritromycin-depottabletter i avföringen. Många av dessa fall har inträffats hos patienter med anatomiska (bl.a. ileostoma eller kolostoma) eller funktionella gastrointestinala avvikelser med förkortade GI-transittider. I flera rapporter har tablettrester förekommit i samband med diarré. Det rekommenderas att patienter som upptäcker tablettrester i avföringen och ingen förbättring i sitt tillstånd ska förskrivas en annan klaritromycinformulering (t.ex. suspension) eller ett annat antibiotikum.

Särskilda patientgrupper: Biverkningar hos immunologiskt försvagade patienter (se punkt e).

### ***d. Pediatrisk population***

Kliniska prövningar med klaritromycinsuspension har utvärderats hos barn i åldern 6 mån–12 år. För behandling av barn under 12 år ska klaritromycinsuspension avsedd för barn användas.

Vid behandling av barn kan biverkningar av samma frekvens, typ och svårighetsgrad som hos vuxna förväntas.

## *e. Andra särskilda patientgrupper*

### *Immunförsvagade patienter*

Hos patienter med AIDS eller annan immunförsvagning och som behandlas med högre doser av klaritromycin under en längre tid mot mykobakteriella infektioner är det ofta svårt att urskilja biverkningar som eventuellt är förknippade med klaritromycin från de bakomliggande tecken från HIV-infektionen eller andra samtidiga sjukdomar.

Hos vuxna patienter, som behandlades med en total dygnsdos på 1 000 mg klaritromycin, var de vanligast rapporterade biverkningarna illamående, kräkningar, smakförändringar, buksmärta, diarré, utslag, flatulens, huvudvärk, förstoppning, hörselstörningar samt ökning av ASAT och ALAT. Andra, mindre vanliga biverkningar var dyspné, sömnlöshet och muntorrhet.

Hos dessa immunförsvagade patienter utvärderades laboratorievärden som var betydligt avvikande (d.v.s. extremt höga eller låga värden) för det specifika testet. Utifrån dessa kriterier hade ca 2–3 % av de patienter som fått 1 000 mg klaritromycin per dygn tydligt förhöjda nivåer av ASAT och ALAT och ett onormalt lågt antal vita blodkroppar och blodplättar. En lägre andel av patienterna hade också förhöjda nivåer av ureakväve i blodet.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Baserat på rapporter orsakar höga klaritromycindoser troligen gastrointestinala symtom. En patient med bipolär sjukdom intog 8 g klaritromycin, vilket orsakade ett förändrat psykiskt status, paranoiskt beteende, hypokalemi och hypoxemi.

Biverkningar i samband med överdosering bör behandlas genom att avlägsna det oabsorberade läkemedlet ur kroppen och genom att snabbt inleda stödjande behandlingsåtgärder. Liksom andra makrolider förväntas inte att serumkoncentrationen av klaritromycin reduceras av hemodialys eller peritonealdialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

#### *Allmänna egenskaper*

#### ATC-klassificering

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, makrolider, ATC-kod: J01FA09.

#### Verkningsmekanism

Klaritromycin är ett antibiotikum som tillhör klassen makrolider, vars antibakteriella effekt beror på

hämmande proteinsyntes i bakterier som är känsliga för läkemedlet. Klaritromycin binder selektivt till 50S-underenheten av bakteriers ribosomer och hämmar därmed translokation av aktiverade aminosyror.

Klaritromycin har en baktericid effekt på många olika bakteriestammar. Dessa är bl.a. *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *H. pylori*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *M. avium* och *M. intracellulare*.

Även klaritromycins 14(R)-hydroximetabolit (moderssubstansens metabolit hos människan) har en antimikrobiell effekt. För flera mikrober, bl.a. *Mycobacterium*-arter, har metaboliten svagare effekt än moderssubstansen. Undantaget är *Haemophilus influenzae*, för vilken effekten av metaboliten är 1-2 gånger högre än för moderssubstansen. Kombinationen av klaritromycin och dess metabolit har observerats ha en stamberoende additiv eller synergistisk effekt både *in vitro* och *in vivo*.

#### Farmakokinetiskt /farmakodynamiskt förhållande

Klaritromycin distribueras i stor utsträckning i kroppens vävnader och vätskor. Det söker sig kraftigt till vävnader och därmed är koncentrationen högre intracellulärt än i serum.

Klaritromycinkoncentrationen i tonsillvävnaden och lungvävnaden är 2-6 gånger högre än i serum. Observerade koncentrationer i vävnader och i serum från studier med snabbverkande tabletter presenteras nedan:

Medelvärde för klaritromycinkoncentrationen (dos 250 mg x 2)		
Vävnadstyp	Vävnad	Serum
Tonsillvävnad	1,6 mikrog/g	0,8 mikrog/ml
Lunga	8,8 mikrog/g	1,7 mikrog/ml

Farmakokinetiken för orala klaritromycintabletter med modifierad frisättning hos människa har undersökts hos vuxna (se avsnitt 5.2) och jämförts med snabbverkande klaritromycintabletter 250 mg och 500 mg. Lika höga totala dygnsdoser ledde till liknande AUC-värden d.v.s. till en liknande absorption. På grund av de liknande AUC-värden uppnås troligen en liknande läkemedelskoncentration i vävnaderna för klaritromycintabletter med modifierad frisättning och för snabbverkande klaritromycintabletter.

I en studie med friska frivilliga observerades det att klaritromycinkoncentrationen i luftvägarnas slemhinnesekret var över 1 mikrog/ml under 24 timmar och över 10 mikrog/ml under högst 18 timmar efter administrering av tabletter med modifierad frisättning. Hos de flesta personerna var klaritromycinkoncentrationen i luftvägarnas slemhinnesekret ca 30 gånger högre än läkemedelskoncentrationen i plasma, och förhållandet mellan koncentrationerna verkade inte vara beroende av formuleringen eller tidpunkten för utvärdering. Vid användning av tabletter med modifierad frisättning observerades en maximal koncentration i vävnader över 40 mikrog/ml, vilket tyder på att klaritromycin i stor utsträckning söker sig till lungvävnaden. Koncentrationen överstiger tydligt MIC-värden (minsta inhibitoriska koncentrationen) för alla vanliga samhällsförvärvade luftvägspatogener.

Klaritromycin ackumuleras i stora mängder i alveolernas makrofager, där dess koncentration hos de flesta personer är ca 100-600 gånger högre än i plasma och ca 4-18 gånger högre än i luftvägarnas slemhinnesekret. Koncentrationen av 14(R)-hydroxiklaritromycin i alveolernas makrofager kunde inte mätas hos alla personer och de förekom stora variationer bland dessa. De var ändå generellt sätt liknande vid användningen av både tabletter med modifierad frisättning och med snabbverkande tabletter. Koncentrationerna var högre i alveolernas makrofager än i plasma, men metaboliten ackumulerades inte lika kraftigt i dem som moderssubstansen klaritromycin gjorde.

#### **Resistensmekanism**

Förvärvad resistens hos mikroberna *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* och *S. aureus* förmedlas främst via

två huvudmekanismer (*erm*- och *mef*- eller *mrs*-mekanismer).

I *erm*-mekanismen metyleras ribosomen av ett visst enzym, vilket hämmar mikrobläkemedlets bindning till ribosomen. I den andra s.k. *mef*- eller *msr*-mekanismen pumpas mikrobläkemedlet ut ur cellen innan det hinner binda till sin målribosom. Hos arterna *Moraxella* och *Haemophilus* har inga förvärvade resistensmekanismer upptäckts. Mekanismerna för makrolidresistens fungerar lika effektivt hos makrolider med laktonringar som innehåller både 14 eller 15 atomer, t.ex. erytromycin, klaritromycin, roxitromycin och azitromycin. Mekanismen för penicillinresistens har inget samband med mekanismen för makrolidresistens.

*erm*-medierad korsresistens mellan makrolider (såsom klaritromycin) och linkosamid (såsom linkomycin och klindamycin) ska uppmärksammas.

Klaritromycin har en antagonistisk effekt på den antibakteriella effekten av betalaktamantibiotika. Den har också en antagonistisk verkan på effekterna av linkomycin och klindamycin, åtminstone *in vitro*.

### Brytpunkter

European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) har definierat följande brytpunkter för klaritromycin, som skiljer känsliga stammar från resistenta stammar.

Brytpunkt (MIC, mikrog/ml)		
Mikrob	Känslig ( $\leq$ )	Resistent ( $>$ )
<i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>	1 mikrog/ml	2 mikrog/ml
<i>Streptococcus spp.</i> <sup>1</sup> (grupperna A, B, C och G)	0,25 mikrog/ml	0,5 mikrog/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	0,25 mikrog/ml	0,5 mikrog/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mikrog/ml	0,5 mikrog/ml
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 mikrog/ml	0,5 mikrog/ml

<sup>1</sup> Erytromycin kan användas för att bestämma känsligheten för klaritromycin.

Förekomsten av förvärvad resistens hos olika arter varierar med geografiskt läge och med tid och det är bra att bekanta sig med lokal information om resistens, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Om den lokala resistensprevalensen är sådan att läkemedelseffekten är ifrågasatt för åtminstone någon infektionstyp, finns det skäl att konsultera experter vid behov.

Klaritromycin är effektivt mot flera aeroba, anaeroba, grampositiva, gramnegativa och syraresistenta bakterier.

14(R)-hydroxiklaritromycin fungerar bättre mot *Haemophilus influenzae*-mikroben, än vad moderssubstansen gör. *In vitro*-studier har antytt att 14(R)-hydroxiklaritromycin och moderssubstansen har en additiv effekt på *H. influenzae*-mikroben.

Klass 1: känsliga mikrober		
Grampositiva	Gramnegativa	Övriga
<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus niger</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Streptococcus</i> , F-gruppen	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>es</sup> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR) <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycobacterium intracellulare</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

<b>Klass 2: Mikrober, för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem#</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinresistent eller känslig*)+ <i>Staphylococcus</i> , koagulasnegativ+ <i>Streptococcus pneumoniae</i> *+ <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptococcus</i> , B-, C- och G-grupperna <i>Streptococcus</i> spp.
<b>Klass 3: naturligt resistent mikrober</b>
<i>Enterobacteriaceae</i> Gramnegativa stavar, som inte kan fermentera laktos
* arter, där effekten har påvisats i kliniska studier (om de är känsliga mot läkemedlet)
§ brytpunkten för makrolider och andra antibiotika av liknande typ, sattes så att vildtyp <i>H. influenzae</i> klassificerades som måttligt känslig
+ arter för vilka höga (över 50 %) resistensprocenter har konstaterats i åtminstone ett EU-land / åtminstone i ett område i EU
# $\geq 10$ % resistens i åtminstone ett EU-land

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Kinetiken för oralt klaritromycin med modifierad frisättning har studerats hos vuxna och har jämförts med 250 mg och 500 mg snabbverkande klaritromycintabletter. Absorptionsgraden för lika höga dygnsdoser motsvarar varandra. Den absoluta biotillgängligheten är ca 50 %. Oförväntad ackumulering har knappt observerats och den metaboliska eliminationen förändras inte efter upprepad administrering. Baserat på motsvarande absorption som observerats med läkemedlet kan följande resultat *in vitro* och *in vivo* även tillämpas på formuleringen med modifierad frisättning.

*In vitro*: Resultaten visade att klaritromycin i genomsnitt binder till människans plasmaproteiner ca 70-procentigt, då koncentrationerna är 0,45–4,5 mikrog/ml. När koncentrationerna var 45,0 mikrog/ml minskade proteinbindningsgraden till 41 %, vilket kan bero på mättade bindningsställen. Detta förekom dock endast med koncentrationer som tydligt överskred de terapeutiska koncentrationerna.

*In vivo*: Klaritromycinkoncentrationen i alla vävnader, bortsett från det centrala nervsystemet, var flerfaldiga jämfört med den uppmätta läkemedelskoncentrationen i plasma. De högsta koncentrationerna detekterades i lever- och lungvävnaden där läkemedelskoncentrationen var 10–20 gånger högre än i plasma.

Farmakokinetiken för klaritromycin är icke-linjär. Då 500 mg klaritromycin med modifierad frisättning per dygn gavs till patienten efter måltid, var den maximala klaritromycinkoncentrationen i plasma 1,3 mikrog/ml och den maximala koncentrationen för den aktiva metaboliten (14-hydroxi-klaritromycin) var 0,48 mikrog/ml. Då dosen höjdes till 1 000 mg per dygn var plasmakoncentrationerna vid steady state 2,4 mikrog/ml och 0,67 mikrog/ml. Klaritromycin metaboliseras huvudsakligen i levern via P450-cytokromsystemet. Tre metaboliter har beskrivits: N-desmetylklaritromycin, deskladinosylklaritromycin och 14-hydroxiklaritromycin. Eliminationens halveringstid för klaritromycin är ca 5,3 timmar och för metboliten 7,7 timmar. Med högre doser verkar halveringstiden vara längre både för klaritromycin och för dess hydroxylmetabolit.

Av klaritromycindosen utsöndras ca 40 % med urinen och ca 30 % elimineras via avföringen.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid upprepad dosering i studier observerades toxiciteten av klaritromycin vara relaterad till dos och behandlingstid. Hos alla arter var levern det huvudsakliga målorganet, där det hos hund och apa sågs skador efter 14 dygn. De systemiska exponeringsnivåerna relaterade till denna toxicitet är inte kända, men de toxiska doserna (mg/kg) var klart högre än de rekommenderade terapeutiska doserna.

*In vitro* och *in vivo*-prövningar visade inga mutagena effekter av klaritromycin.

Inga biverkningar observerades i fertilitets- och reproduktionsstudier på råttor. Teratogenicitetsprövningar på råttor (Wistar [p.o.] och Sprague-Dawley [p.o. och i.v.]), New Zealand White-kaniner och makaker visade inte några tecken på teratogenicitet. En liknande prövning med Sprague-Dawley-råttor visade dock en låg (6 %) incidens av kardiovaskulära abnormaliteter vilka antogs bero på spontant uttryck av genetiska förändringar. Två prövningar på möss visade varierande incidens (3–30 %) av gompalt och embryoförlust sågs hos apa, men endast vid doser som var klart toxiska för mödrarna.

Det har inte rapporterats några andra toxikologiska fynd med de rekommenderade terapeutiska doserna.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Citronsyra (E330)  
Natriumalginat (E401)  
Natriumkalsiumalginat  
Laktosmonohydrat  
Povidon  
Talk (E553b)  
Stearinsyra  
Magnesiumstearat.

#### Tablettdragering

Hypromellos  
Makrogoler  
Titandioxid (E171)  
Sorbinsyra (E200)  
Kinolingult (färgämne) aluminiumlack (E104).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

HDPE- eller glasburk: 18 månader.  
PVC/PVdC-blistertförpackning: 3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16 och 20 tabletter med modifierad frisättning i blisterförpackning, i plast- eller glasburk. 100 tabletter i plast- eller glasburk.

PVC/PVdC-blistertförpackningarna är värmeförseglade med 20 mikron aluminiumfolie och förpackade i kartongförpackningen som innehåller bipackssedel. HDPE- och glasburkarna är förpackade i kartongförpackningen som innehåller bipackssedel.

Förpackningsstorlekarna 2, 10, 12, 14, 16 och 20 är även tillgängliga i s.k. dubbelblisterförpackningar. Blisterförpackningens ficka innehåller två 500 mg tabletter med modifierad frisättning, som tas som en

daglig engångsdos.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

12844

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 25.8.1997

Datum för den senaste förnyelsen: 10.4.2008

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

10.1.2022