

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Klacid 50 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 millilitra sisältää 50 milligrammaa klaritromysiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
sakkaroosi.

1 millilitra sisältää 455 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet oraalisuspensiota varten.

Rakeet oraalisuspensiota varten vaihtelevat sävyltään valkoisesta vaaleankeltaiseen/vaaleanharmaaseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Klacid-oraalisuspensio on tarkoitettu 6 kk–12 v ikäisille lapsille 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. kohta 4.4).

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Alle 12-vuotiaat lapset: Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu lapsille tarkoitetun klaritromysiinisuspension käyttöä 6 kk–12 v ikäisillä lapsilla. Siksi alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa on käytettävä lapsille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota (rakeita oraalisuspensiota varten).

Normaali annos 6 kuukauden ikäisille tai sitä vanhemmille lapsille on 7,5 mg/kg 2 kertaa vuorokaudessa, kuitenkin korkeintaan 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa. Yleisin hoidon kesto on 5–10 vuorokautta riippuen sairaudesta. Ruokailu ei vaikuta Klacidin imeytymiseen. Kokemukset alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidosta puuttuvat.

Seuraavassa taulukossa on lapsen painoon perustuvat Klacid 50 mg/ml oraalisuspension

annostelusuositukset:

| Paino | Ikä | Annostelu | Sopiva pakkaus |
|----------|-------------|-------------|----------------|
| 12–19 kg | 2–4 vuotta | 2,5 ml x 2 | 50 ml |
| 20–29 kg | 4–8 vuotta | 3,75 ml x 2 | 100 ml |
| 30–40 kg | 8–12 vuotta | 5,0 ml x 2 | 100 ml |

Lapsilla < 8 kg tai < 1 vuosi annos sovitetaan painon mukaan (noin 7,5 mg/kg 2 kertaa vuorokaudessa).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Munuaisten vajaatoiminnassa, etenkin jos kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min/1,73 m², annos on puolitettava, ts. 7,5 mg/kg kerran vuorokaudessa. Hoidon kesto munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on korkeintaan 14 vuorokautta.

Annostus ritonaviirin kanssa:

Koska klaritromysiinin terapeuttinen leveys on laaja, annoksen pienentäminen ei todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti. Munuaisten vajaatoiminnassa on kuitenkin harkittava seuraavaa annoksen muuttamista: Jos kreatiniinipuhdistuma on 30–60 ml/min, klaritromysiiniannosta on pienennettävä 50 %, ja jos kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, annosta on pienennettävä 75 %. Klaritromysiinin annos ei saa ylittää 1 g/vrk, jos sitä annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa.

Valmisteen käsittely

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyks makrolidiantibioteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Klaritromysiinin ja seuraavien lääkkeiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista: astemitsoli, sisapridi, domperidoni, pimotsidi ja terfenadiini, sillä samanaikainen käyttö voi aiheuttaa QT-ajan pidentymistä ja sydämen rytmihäiriöitä, mm. kammiotakykardiaa, kammiövärinää ja kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti tikagrelorin, ivabradiinin ja 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 samanaikainen annostelu suun kautta otettavan midatsolaamin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

Klaritromysiinin ja lomitapidin samanaikainen käyttö 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) (ks. kohta 4.4).

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

Klaritromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien) kanssa, jotka metaboloituvat laajalti CYP3A4:n välityksellä (lovastatiini ja simvastatiini) kohonneen myopatiariskin vuoksi, mukaan lukien rhabdomyolyyysi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Klaritromysiini on vasta-aiheinen, jos potilaalla on samanaikaisesti vaikea maksan vajaatoiminta ja munuaistoiminnan häiriö.

Klaritromysiiniä, kuten muitakaan vahvoja CYP3A4 inhibiittoreita, ei saa käyttää kolkisiinia saaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 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. kohta 4.2).

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. (ks. kohta 4.3).

Klaritromysiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu maksan toimintahäiriöitä, mukaan lukien maksaentsyymiarvojen kohoamista ja hepatosellulaarista 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 lievästä hengenvaaralliseen.

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

*C. difficile*en aiheuttaman ripulin mahdollisuus on otettava huomioon, jos antibioottien käytön yhteydessä ilmenee ripulia. *C. difficile*en 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 aloittaa asianmukainen hoito. 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. kohta 4.5). 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 suonensisäistä tai bukkaalista (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 esiintynyt vaikutuksia sydämen repolarisaatioon kuvastavaa 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 elektrolyyttitasapainon häiriötä, kuten 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, johtumishäiriötä 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 avohoitokeuhkokuumeen 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 aiheellisena vain joidenkin iho- ja pehmytkudosinfektioiden hoidossa. Näitä ovat esim. *Corynebacterium minutissimum* -mikrobin aiheuttamat infektiot, akne, ruusu ja tilanteet, joissa penisilliiniä ei voida käyttää.

Jos vaikeita akuutteja yliherkkyysoireita kehittyy, esim. anafylaksia, vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset (kuten akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)), klaritromysiinihoito lopetetaan heti ja asianmukainen hoito aloitetaan ripeästi.

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

Ristiresistenssin mahdollisuus klaritromysiinin ja muiden makrolidivalmisteiden sekä linkomysiinin ja klindamysiinin kesken on huomioitava.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit):

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava, kun klaritromysiiniä määrätään yhdessä muiden statiinien kanssa. Rabdomyolyyysiä on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet statiineja samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Potilaita on seurattava myopatian oireiden ja merkkien varalta. 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, ks. kohta 4.5).

Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet / insuliini:

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden (kuten esim. 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, apiksabaanin ja edoksabaanin, 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.

Apuaineet:

Klacid 50 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasiinipuutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Määrättäessä tätä lääkettä diabetesta sairastaville potilaille sakkaroosipitoisuus pitää ottaa huomioon.

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 rbdomyolyysi, riskiä. Rbdomyolyysiä 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 terapeutin 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-OH-klaritromysiinin, vakaan tilan pitoisuudet eivät muuttuneet merkittävästi 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 keskivaikea 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 Klacid-tabletit).

Yli 1 000 mg/vrk klaritromysiiniannoksia ei saa käyttää samanaikaisesti proteaasintäijien kanssa (ks. kohta 4.2).

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

Efavirensi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini

Voimakkaat CYP450-entsyymien indusorit, kuten efavirensi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini, voivat nopeuttaa klaritromysiinin metaboliaa ja pienentää näin sen pitoisuuksia plasmassa. Toisaalta mikrobiologisesti aktiivisen metaboliitin, 14-OH-klaritromysiinin, pitoisuudet suurenevät. Klaritromysiinin ja 14-OH-klaritromysiinin 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, pitoisuudet suurensivat. 14-OH-klaritromysiini tehoaa kanta-ainetta heikommin *Mycobacterium avium*-kompleksiin (MAC), joten hoidon kokonaisteho kyseistä taudinaiheuttajaa vastaan saattaa muuttua. MAC-infektioiden hoidossa on siis harkittava muiden vaihtoehtojen kuin klaritromysiinin käyttöä.

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, ivabradiinia tai ranolatsiinia (ks. kohta 4.3).

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti lomitapidin kanssa on vasta-aiheista, sillä samanaikainen käyttö voi aiheuttaa huomattavasti kohonneita transaminaasipitoisuuksia (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, 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 ja edoksabaani ovat suun kautta otettavia suoravaikutteisia antikoagulantteja (DOAC-lääkkeet) ja effluxtransportterin P-glykoproteiinin substraatteja. 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).

Kortikosteroidit

Varovaisuutta on noudatettava, kun klaritromysiinin kanssa käytetään samaan aikaan ensisijaisesti CYP3A:n kautta metaboloituvia systeemisiä ja inhaloitavia kortikosteroideja, koska kortikosteroidien systeeminen altistus voi suurentua. Mahdollisessa samanaikaisessa käytössä potilasta on seurattava tarkoin kortikosteroidien systeemisten haittavaikutusten varalta.

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.

Hydroksiklorokiini ja klorokiini

Varovaisuutta on noudatettava klaritromysiinin käytössä potilaille, jotka saavat näitä QT-aikaa tunnetusti pidentäviä lääkkeitä, sillä käytöstä voi aiheutua sydämen rytmihäiriöitä ja vakavia kardiovaskulaarisia haittatapahtumia.

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.

Karbamatsepiini ja teofylliini

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

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-estäjää, kuten klaritromysiiniä, käytettäessä tolterodiiniannostuksen pienentäminen voi olla tarpeen potilailla, jotka ovat hitaita CYP2D6-metaboloijia.

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, metyyliiprednisoloni, vinblastiini ja silostatsoli.

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 arvelaan 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

Spontaaniin 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 klaritromysiinialtistuksen ja pienensi 14-OH-klaritromysiinialtistusta 70 %, kun taas atatsanaviirin AUC-arvo suureni 28 %.

Klaritromysiinin terapeuttinen 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 Klacid-tabletit).

Yli 1 000 mg/vrk klaritromysiiniannoksia ei pidä käyttää samanaikaisesti proteaasineistäjien kanssa (ks. kohta 4.2).

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/ritonavirihoitoon yhteydessä. Kun sakinaviiri otetaan samanaikaisesti ritonaviriin kanssa, on otettava huomioon ritonaviriin 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 imetyksen aikana 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, kierto- ja sekavuutta ja ajan ja paikan tajun heikkenemistä.

4.8 Haittavaikutukset

a. Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

Yleisimpiä klaritromysiinihoitoon liittyneitä haittavaikutuksia sekä aikuisilla että lapsilla ovat vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu ja makuuainin muutokset. 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 yhteenvedotaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään kliinisissä tutkimuksissa raportoidut ja markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset seuraavien valmistemuotojen osalta: välittömästi 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 yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä, mikäli vakavuus voidaan määritellä.

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleiset ≥ 1/10 | Yleiset ≥ 1/100, < 1/10 | Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100 | Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)* |
|--|-------------------------|---|--|--|
| Infektiot | | | Ihonalaiskudoksen tulehdus ¹ , kandidiaasi, gastroenteriitti ² , infektiot ³ , emätintulehdus | Pseudomembranoottinen koliitti, ruusu |
| Veri ja imukudos | | | Leukopenia, neutropenia ⁴ , trombosytomia ³ , eosinofilia ⁴ | Agranulosytoosi, trombosytopenia |
| Immuunijärjestelmä | | | Anafylaktistyyppiset reaktiot ¹ , yliherkkyys | Anafylaktiset reaktiot, angioedeema |
| Aineenvaihdunta ja ravitseminen | | | Ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu | |
| Psyykkiset häiriöt | | Unettomuus | Ahdistuneisuus, hermostuneisuus ³ | Psykoottiset häiriöt, sekavuus ⁵ , depersonalisaatio, masennus, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, aistiharhat, poikkeavat unet, mania |
| Hermosto | | Dysgeusia, päänsärky | Tajunnan menetys ¹ , liikehäiriöt ¹ , huimaus, uneliaisuus ⁵ , vapina | Kouristuskohtaukset, ageusia, parosmia, anosmia, pistely |
| Kuulo ja tasapainoelin | | | Kiertohuimaus, kuulon heikkeneminen, tinnitus | Kuurous |
| Sydän | | | Sydämenpysähdys ¹ , eteisvärinä ¹ , QT-ajan pidentyminen, lisälyönnit ¹ , sydämentykytys | Kääntyvien kärkien takykardia, kammiotakykardia, kammiovärinä |
| Verisuonisto | | Vasodilataatio ¹ | | Verenvuoto |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | Astma ¹ , nenäverenvuoto ² , keuhkoembolia ¹ | |
| Ruoansulatuselimistö | | Ripuli, oksentelu, dyspepsia, pahoinvointi, vatsakipu | Esofagiitti ¹ , ruokatorven refluksitauti ² , gastriitti, peräaukon kipu ² , stomatiitti, glossiitti, vatsan turvotus ⁴ , ummetus, suun kuivuus, röyhtäily, ilmavaivat | Akuutti haimatulehdus, kielen värimuutokset, hampaiden värimuutokset |
| Maksa ja sappi | | Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet | Kolestaasi ⁴ , maksatulehdus ⁴ , kohonneet ALAT-arvot, kohonneet ASAT-arvot, kohonneet GGT-arvot ⁴ | Maksan vajaatoiminta, hepatosellulaarinen ikerus |
| Iho ja ihonalainen kudos | | Ihottuma, voimakas hikoilu | Rakkulainen ihotulehdus ¹ , kutina, | Vaikeat ihoon kohdistuvat |

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleiset ≥ 1/10 | Yleiset ≥ 1/100, < 1/10 | Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100 | Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)* |
|---|---|---|--|--|
| | | | nokkosihottuma, makulopapulaarinen ihottuma ³ | haittavaikutukset (kuten akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, läakeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS), akne |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | Lihasspasmit ³ , tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys ¹ , lihaskipu ² | Rabdomyolyyssi ^{2,6} , myopatia |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | Veren kreatiniiniarvojen nousu ¹ , veren urea-arvojen nousu ¹ | Munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinfriitti |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Injektiokohdan laskimotulehdus ¹ | Injektiokohdan kipu ¹ , injektiokohdan tulehdus ¹ | Huonovointisuus ⁴ , kuume ³ , astenia, rintakipu ⁴ , vilunväristykset ⁴ , väsymys ⁴ | |
| Tutkimukset | | | Poikkeava albumiini-/globuliinisuhde ¹ , AFOS-arvon nousu ⁴ , veren laktaattidehydrogenaasi-arvojen nousu ⁴ | 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 lääkkeitä käytettäessä. Arvioitu potilasaltistus klaritromysiinille on enemmän kuin yksi miljardia potilashoitopäivää.

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

² Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”depottabletti” käytön yhteydessä

³ Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”rakeet oraalisuspensiota varten” käytön yhteydessä

⁴ Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”välittömästi vapauttava tabletti” käytön yhteydessä

^{5,6} Ks. kohta c)

c. Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Joissakin rabdomyolyyseissä koskeneissa raporteissa klaritromysiiniä oli käytetty samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla tiedetään olevan yhteys rabdomyolyyysiin, 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 läpikulkujan 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–12 v ikäisillä lapsilla. Alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa on käytettävä lapsille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota.

Haittavaikutusten yleisyyden, tyyppin ja vaikeusasteen voidaan odottaa olevan samankaltaisia 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 klaritromysiinikokonaisannosta 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 kuivuus.

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. Näissä kahdessa annostusryhmässä pienemmällä 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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet, makrolidit, ATC-koodi: J01FA09

Vaikutusmekanismi

Klaritromysiini on puolisynteettinen A-erytromysiini johdos. Sen antibakteerinen vaikutus perustuu siihen, että aine sitoutuu sille herkkien bakteerien ribosomien alayksikköön 50 s ja estää proteiinisynteesiä. Klaritromysiini on erittäin tehokas aerobisia ja anaerobisia grampositiivisia ja gramnegatiivisia mikrobeja vastaan. Klaritromysiinin MIC-arvot ovat yleensä puolet erytromysiinin MIC-arvoista.

Klaritromysiinin 14-hydroksimetaboliitilla on myös antimikrobinen vaikutus. Tämän metaboliitin MIC-arvot ovat samansuuruiset tai kaksinkertaiset klaritromysiinin MIC-arvoihin verrattuna, paitsi H. influenzaen kohdalla, jossa 14-hydroksimetaboliitin aktiivisuus on kaksinkertainen.

Raja-arvot

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) on määritellyt klaritromysiinille seuraavat raja-arvot, jotka erottavat herkät kannat resistenteistä kannoista:

| Raja-arvot (MIC, µg/ml) | | |
|--|------------|-----------------|
| Mikro-organismi | Herkät (≤) | Resistentit (>) |
| <i>Staphylococcus spp.</i> ¹ | 1 µg/ml | 2 µg/ml |
| <i>Streptococcus spp.</i> ¹ (ryhmät A, B, C ja G) | 0,25 µg/ml | 0,5 µg/ml |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ | 0,25 µg/ml | 0,5 µg/ml |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> ¹ | 0,25 µg/ml | 0,5 µg/ml |
| <i>Helicobacter pylori</i> | 0,25 µg/ml | 0,5 µg/ml |

¹ Erytromysiiniä voidaan käyttää määrittämään herkkyys klaritromysiinille.

Mikrobiologia:

Klaritromysiini tehoaa yleensä hyvin seuraaviin mikrobeihin *in vitro*:

Grampositiiviset bakteerit: *Staphylococcus aureus* (metisillinille herkkä), *Streptococcus pyogenes* (ryhmän A beeta-hemolyttiset streptokokit), alfa-hemolyttiset streptokokit (*Viridans*-ryhmä), *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*.

Gramnegatiiviset bakteerit: *Haemophilus influenzae*, *Hemophilus parainfluenzae*, *Moraxella*

(*Branhamella*) *catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Pasteurella multocida*, *Bacteroides melaninogenicus*.

Mykoplasma bakteerit: *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Muut organismit: *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium intracellulare*, *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*.

Anaerobiset bakteerit: *Clostridium perfringens*, *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species*, *Propionibacterium acnes*.

Klaritromysiinillä on bakterisidinen vaikutus useisiin bakteerikantoihin. Tällaisia mikrobeja ovat esim. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* ja *Campylobacter spp.*

5.2 Farmakokinetiikka

Klaritromysiinin ensikierron aineenvaihdunta on huomattava. Sen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 55 % eikä samanaikainen ruoan nauttiminen vaikuta siihen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua annostelusta. Eliminaatiokinetiikka on annoksesta riippuvainen (ei-lineaarinen). Annostuksella 7,5 mg painokiloa kohti aamuin ja illoin huippupitoisuus plasmassa on noin 4,6 mg/l. Proteiiniin sitoutumisaste on 70 %. Klaritromysiini on erittäin lipofiilinen ja sen jakautumistilavuus on 200-400 l. Klaritromysiini penetroituu hyvin nielurisakudokseen ja välikorvaeritteeseen, jossa on osoitettu kaksinkertaisia pitoisuuksia plasmasta verrattuna.

Klaritromysiini metaboloituu maksassa hydroksyloitumalla ja demetyloitumalla. Aktiivisen 14-hydroksimetaboliitin (noin 75 % klaritromysiinin aktiviteetista) puolintumisaika on noin 5 h, ja plasman huippupitoisuus 0,6 mg/l. Noin 20 % annoksesta erittyy munuaisteitse muuttumattomana klaritromysiininä; osuus suurenee annoksen suuretessa. Hydroksimetaboliitti metaboloituu ja erittyy ulosteeseen. Plasmapuhdistumaksi on laskettu noin 700 ml/min ja renaaliseksi puhdistumaksi noin 170 ml/min. Munuaisten vajaatoiminta nostaa klaritromysiinin plasmatasoja. Vaikea maksan vajaatoiminta alentaa metaboloitumiskyvyn heikentymisen vuoksi hydroksimetaboliitin pitoisuutta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvaa annostusta käyttäen tehdyissä tutkimuksissa klaritromysiinin toksisuuden havaittiin olevan sidoksissa annoksen kokoon ja hoidon keston. Kaikilla lajeilla pääasiallinen 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.)), New Zealand White -kaneilla ja makakiapinoilla ei havaittu merkkejä teratogeenisuudesta. Toisessa samankaltaisessa tutkimuksessa Sprague-Dawley-rotilla havaittiin kuitenkin harvoin (6 %) kardiovaskulaarista poikkeavuutta, 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

Rakeiden ainesosat sekä kalvopäällyste

Karbomeerit
Povidoni K90
Hypromelloosiftalaatti
Risiiniöljy, neitsytöljy

Muut ainesosat

Piidioksidi
Sakkaroozi
Ksantaanikumi
Kaliumsorbaatti
Sitruunahappo, vedetön
Maltodekstriini
Titaanidioksidi (E171)
Aromiaineita (tutti frutti)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus: 42 kuukautta.
Käyttövalmis suspensio: 14 vuorokautta.

6.4 Säilytys

Avaamaton pullo: Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Käyttövalmis suspensio: Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkaus: 50 ml ja 100 ml
HDPE-pullo. Pakkauksessa annosruisku.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittelyohjeet

Lisää vähin erin 27 ml (50 ml pakkaukseen) tai 55 ml (100 ml pakkaukseen) puhdistettua vettä ja ravista voimakkaasti.

Paina pakkauksessa mukana oleva muovitulppa pullon suuhun. Kierrä korkki kiinni. Valmiiksi sekoitettu suspensio vaihtelee sävyltään valkoisesta vaaleankeltaiseen/vaaleanharmaaseen ja on rakenteeltaan rakeista.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Viatri Oy
Vaisalantie 2-8
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13089

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2 marraskuu 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25 syyskuu 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.2.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Klacid 50 mg/ml granulat till oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 milliliter innehåller 50 milligram klaritromycin.

Hjälpämne med känd effekt
sackaros.

1 milliliter innehåller 455 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Granulat till oral suspension.

Granulaten till oral suspension skiftar i färg från vit till gulvit/gråvit.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Klacid oral suspension är avsedd för barn i åldern 6 månader–12 år för behandling av infektioner orsakade av för klaritromycin känsliga mikrober (se avsnitt 5.1)

- nedre luftvägsinfektioner såsom bronkit och pneumoni (se avsnitt 4.4)
- övre luftvägsinfektioner såsom sinuit och faryngit
- hud- och mjukvävnadsinfektioner såsom flikkulit, cellulit och rosfeber (se avsnitt 4.4).

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Barn under 12 år: Användningen av klaritromycinsuspension avsedd för barn har utvärderats i kliniska prövningar hos barn i åldern 6 månader–12 år. I behandling av barn under 12 år ska därför klaritromycinsuspension avsedd för barn användas (granulat till oral suspension).

Normal dosering till barn 6 månader eller äldre är 7,5 mg/kg 2 gånger dagligen, dock högst 500 mg 2 gånger dagligen. Behandlingslängd är oftast 5–10 dygn beroende på sjukdom. Födointag påverkar inte absorptionen av Klacid. Erfarenhet saknas beträffande behandling av barn under 6 månaders ålder.

I tabellen nedan finns en doseringsguide för Klacid 50 mg/ml oral suspension som bygger på barnets

vikt:

| Vikt | Ålder | Dos | Lämplig förpackning |
|----------|---------|-------------|---------------------|
| 12–19 kg | 2–4 år | 2,5 ml x 2 | 50 ml |
| 20–29 kg | 4–8 år | 3,75 ml x 2 | 100 ml |
| 30–40 kg | 8–12 år | 5,0 ml x 2 | 100 ml |

Hos barn < 8 kg eller < 1 år justeras dosen enligt kroppsvikt (ca 7,5 mg/kg 2 gånger dagligen).

Patienter med nedsatt njurfunktion: Hos patienter med nedsatt njurfunktion, i synnerhet vid kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m², ska doseringen halveras, d.v.s. till 7,5 mg/kg en gång dagligen. Behandlingstid hos patienter med nedsatt njurfunktion är högst 14 dygn.

Dosering med ritonavir:

Eftersom det terapeutiska intervallet för klaritromycin är brett behövs sannolikt ingen dosreduktion för patienter med normal njurfunktion. Vid nedsatt njurfunktion ska dock följande dosreduktion övervägas: Vid kreatininclearance på 30–60 ml/min ska klaritromycindosen reduceras med 50 % och vid kreatininclearance < 30 ml/min ska klaritromycindosen reduceras med 75 %. Klaritromycindosen ska inte överstiga 1 g/dag om klaritromycin ges samtidigt som ritonavir.

Hantering

Se avsnitt 6.6 om beredning av läkemedlet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot makrolidantibiotika eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning av klaritromycin och följande läkemedel är kontraindicerat: astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid och terfenadin eftersom samtidig användning kan medföra QT-förlängning och arytmier, bl.a. ventrikeltakykardi, kammarflimmer och torsade de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig användning av klaritromycin och tikagrelor, ivabradin eller ranolazin är kontraindicerat.

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

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

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

Klaritromycin ska inte ges till patienter med elektrolytrubbningar (hypokalemi eller hypomagnesemi, på grund av risken för att QT-intervalltiden förlängs) (se avsnitt 4.4).

Klaritromycin får inte ges till patienter med anamnes på QT-förlängning (medfödd eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning) eller ventrikulär hjärtarytmi, inklusive torsade de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Klaritromycin får inte användas samtidigt med HMG-CoA reductashämmare (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 är kontraindicerat för patienter med svår leversvikt i kombination med nedsatt njurfunktion.

Som med andra starka CYP3A4-hämmare ska klaritromycin inte användas hos patienter som tar kolkicin (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Klaritromycin får inte förskrivas under graviditet utan en omsorgsfull utvärdering av nyttan och riskerna med behandlingen. Detta gäller i synnerhet under den första graviditetstrimestern (se avsnitt 4.6).

Försiktighet ska iaktas vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Klaritromycin utsöndras huvudsakligen via levern. Försiktighet ska därför iaktas vid administrering av klaritromycin till patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet ska också iaktas vid administrering av klaritromycin till patienter med måttlig till svår njurinsufficiens. (se avsnitt 4.3).

Leverdysfunktion har rapporterats i samband med användning av klaritromycin, inklusive stegrade leverenzymerna och hepatocellulär och/eller kolestatisk hepatit där ikterus kan ingå. Dessa former av leverdysfunktion kan vara svåra men återställs oftast. Fall av leversvikt med dödlig utgång har rapporterats (se avsnitt 4.8). Vissa patienter kan ha haft befintlig leversjukdom eller använt andra levertoxiska läkemedel. Patienter ska rådask att avbryta behandlingen omedelbart och kontakta läkare om tecken och symptom på leversjukdom uppkommer, t.ex. aptitlöshet, gulsot, mörk urin, pruritus eller öm buk.

Pseudomembranös kolit har rapporterats med nästan alla antibakteriella medel inklusive klaritromycin och den kan variera i svårhetsgrad från mild till livshotande.

Clostridioides difficile-associerad diarré har rapporterats med nästan alla antibakteriella medel och den kan variera i svårhetsgrad från mild diarré till livshotande kolit. Behandling med antibakteriella medel påverkar den normala floran i tarmen vilket kan leda till överväxt av *C. difficile*.

C. difficile-associerad diarré ska övervägas hos alla patienter som fått diarré i samband med antibiotikabehandling. *C. difficile*-associerad diarré har rapporterats uppträda till och med två månader efter avslutad antibiotikabehandling, varför anamnesen kräver en noggrann genomgång. Utsättning av behandling med klaritromycin ska övervägas oavsett indikation. Mikrobiologiska tester ska genomföras och lämplig behandling ska initieras. Läkemedel som hämmar peristaltiken får inte användas.

Kolkicintoxicitet vid samtidig behandling med klaritromycin och kolkicin har rapporterats efter marknadsintroduktion, speciellt hos äldre patienter och/eller patienter med njurinsufficiens. För sådana patienter har dödsfall rapporterats (se avsnitt 4.5). Samtidig behandling med klaritromycin och kolkicin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

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

Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning av klaritromycin och 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 förlängt QT-intervall förekommit, återspeglade effekten på kardiell repolarisation, vilket medför en risk att utveckla hjärtarytmi och torsades de pointes (se avsnitt 4.8). På grund av ökad risk för QT-förlängning och ventrikulär arytm (inklusive torsades de pointes) är användning av klaritromycin kontraindicerat hos följande patienter: patienter som tar astemizol, cisaprid, domperidon, pimoqid och terfenadin, patienter med

elektrolytrubbningar såsom hypomagnesemi eller hypokalemi eller patienter som har QT-förlängning eller ventrikulär arytm i anamnesen (se avsnitt 4.3).

Klaritromycin ska dessutom användas med försiktighet till följande patienter:

- patienter med kranskärslsjukdom, svår hjärtinsufficiens, överledningsrubbningar eller kliniskt relevant bradykardi
- patienter som samtidigt tar läkemedel associerade med QT-förlängning (andra än de som är kontraindicerade).

Epidemiologiska prövningar som undersöker risken för kardiovaskulära biverkningar med makrolider har visat varierande resultat. Vissa observationsstudier har identifierat en sällsynt kortvarig risk för arytm, 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* förekommer. Det är därför viktigt att bestämma mikrobkänsligheten när klaritromycin förskrivs mot samhällsförvärd pneumoni. Vid sjukhusförvärd pneumoni ska klaritromycin användas tillsammans med andra lämpliga antibiotika.

Lindriga eller medelsvåra 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, rosfeber och fall där penicillin inte kan användas.

Vid allvarliga akuta överkänslighetsreaktioner, såsom anafylaxi, allvarliga hudbiverkningar (t.ex. 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 behandling med andra läkemedel som inducerar CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

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

HMG-CoA-reduktashämmare (statiner):

Samtidig användning av klaritromycin och lovastatin eller simvastatin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av klaritromycin tillsammans med övriga statiner. Rabdomyolys har rapporterats då klaritromycin använts samtidigt som statiner. Patienter ska övervakas med avseende på tecken och symtom 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) kan då övervägas (se avsnitt 4.5).

Orala diabetesläkemedel/insulin:

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

Orala antikoagulantia:

Det finns en risk för allvarlig hemorragi samt signifikant ökning av International Normalized Ratio (INR) och protrombintid vid samtidig användning av klaritromycin och warfarin (se avsnitt 4.5). Täta

kontroller av INR och protrombintid ska göras vid samtidig användning av klaritromycin och orala antikoagulantia.

Försiktighet ska iakttas när klaritromycin administreras samtidigt med direktverkande orala antikoagulantia såsom dabigatran, rivaroxaban, apixaban och edoxaban, i synnerhet för patienter med stor blödningsrisk (se avsnitt 4.5).

Långtidsbehandling med Klacid kan, liksom med andra antibiotika, resultera i kolonisering med ökat antal okänsliga bakterier och svamp. Vid superinfektion ska lämplig behandling initieras.

Hjälpämnen:

Klacid 50 mg/ml granulat till oral suspension innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

Vid förskrivning till patienter med diabetes ska sackarosinnehållet beaktas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid och terfenadin

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

Makrolider har rapporterats påverka metabolismen för terfenadin vilket ledde till ökade halter av terfenadin som ibland har varit associerat med hjärtarytmier (t.ex. QT-förlängning, ventrikulär takykardi, ventrikelflimmer och torsade de pointes) (se avsnitt 4.3). I en prövning med 14 friska frivilliga försökspersoner resulterade samtidig användning med klaritromycin och terfenadin i 2–3-faldig ökning av serumhalterna för den sura metaboliten av terfenadin och förlängning i QT-intervallet. Detta ledde dock inte till några kliniska detekterbara effekter. Liknande effekter har 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 associerat med akut ergototoxicitet med vasospasm och ischemi i extremiteter och annan vävnad (bl a centrala nervsystemet). Samtidig användning av klaritromycin och ergotalkaloider är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Oralt midazolam

När midazolam administrerades tillsammans med klaritromycintabletter (500 mg 2 gånger dagligen) ökade AUC för midazolam 7-faldigt efter oral administrering. Oral administrering av midazolam samtidigt med klaritromycin är kontraindicerad (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 och samtidig användning leder till ökning av plasmakoncentrationerna för statinerna. Detta medför ökad risk för myopati, inklusive rabdomyolys. Rabdomyolys har rapporterats då dessa statiner har använts samtidigt med klaritromycin. Om behandlingen med klaritromycin inte kan undvikas, ska uppehåll i behandlingen med lovastatin eller simvastatin göras under denna period.

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av klaritromycin och statiner. 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) kan då övervägas. Patienter ska övervakas med avseende på tecken och symtom 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 subterapeutiska nivåer av klaritromycin och minskad effekt. Det kan vara nödvändigt att följa plasmanivåerna för CYP3A-inducerare då plasmanivåerna kan öka p.g.a. klaritromycins hämmande effekt på CYP3A (se även produktresumén för den CYP3A4-inducerare som administreras). Samtidig användning av rifabutin och klaritromycin ökade koncentrationen av rifabutin och minskade koncentrationen av klaritromycin i serum samt ökade risken för uveit.

Följande läkemedel är kända eller misstänkta för att påverka koncentrationen av klaritromycin i blodet. Dosjustering för klaritromycin eller övervägande av alternativ behandling kan vara nödvändigt.

Flukonazol

Flukonazol 200 mg dagligen tillsammans med klaritromycin 500 mg två gånger dagligen till 21 friska frivilliga försökspersoner gav upphov till ökning av medelvärdena för klaritromycins lägsta koncentration (C_{min}) vid jämviktskoncentration med 33 % och AUC med 18 %.

Jämviktskoncentrationen av den aktiva metaboliten 14-OH-klaritromycin påverkades inte signifikant vid samtidig administrering av flukonazol. Dosjustering av klaritromycin är inte nödvändig.

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 ledde till att C_{max} , C_{min} och AUC ökade med 31 %, 182 % respektive 77 % för klaritromycin. En nästan fullständig hämning av bildandet av 14-OH-klaritromycin observerades. Eftersom det terapeutiska intervallet för klaritromycin är brett behövs sannolikt ingen dosjustering för patienter med normal njurfunktion.

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–60 ml/min) ska dosen av klaritromycin halveras.

Hos patienter med kreatininclearance < 30 ml/min ska dosen minskas med 75 % genom att använda lämplig formulering av klaritromycin (t.ex. snabbverkande Klacid-tabletter).

Klaritromycindoser över 1 000 mg/dag ska inte ges samtidigt med proteashämmare (se avsnitt 4.2).

Liknande dosjusteringar ska övervägas hos patienter med nedsatt njurfunktion där ritonavir används som en farmakokinetisk förstärkare tillsammans med andra HIV-proteashämmare såsom atazanavir och sakvinavir (se avsnitt Dubbelriktade läkemedelsinteraktioner).

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 14-OH-klaritromycin, en metabolit som också är mikrobiologiskt aktiv. Eftersom den mikrobiologiska aktiviteten för klaritromycin och 14-OH-klaritromycin 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 *Mycobacterium avium*-komplex (MAC) jämfört med moderssubstanten kan den övergripande aktiviteten mot denna patogen påverkas. Därmed bör alternativ till klaritromycin övervägas vid behandling mot MAC.

Effekt av klaritromycin på andra läkemedel

CYP3A-interaktioner

Klaritromycin är en känd CYP3A-hämmare. Samtidig administrering av klaritromycin och ett läkemedel som främst metaboliseras av CYP3A kan vara associerad med en förhöjd koncentration av det sistnämnda, vilket kan öka 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 och terfenadin) på grund av risk för QT-förlängning och kardiell arytmi, inklusive ventrikulär takykardi, ventrikulär fibrillation och torsades des pointes (se avsnitt 4.3 och 4.4).

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

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

Klaritromycin ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ett känt CYP3A-substrat, särskilt om CYP3A-substratet har ett smalt terapeutiskt fönster (t.ex. karbamazepin) och/eller substratet metaboliseras i stor utsträckning av detta enzym. Vid samtidig användning med klaritromycin bör dosjustering övervägas och serumkoncentrationerna av läkemedel som främst metaboliseras av CYP3A ska följas 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, 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 fenytoin, teofyllin och valproat.

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK)

De direktverkande orala antikoagulantia läkemedlen dabigatran och edoxaban är substrat för effluxtransportproteinet P-gp. Rivaroxaban och apixaban metaboliseras av CYP3A4 och är även substrat för P-gp. Försiktighet ska iakttas när klaritromycin administreras samtidigt med dessa läkemedel, i synnerhet för patienter med stor blödningsrisk (se avsnitt 4.4).

Kortikosteroider

Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av klaritromycin med systemiska och inhalede kortikosteroider som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A på grund av risken för ökad systemisk exponering för kortikosteroider. Om samtidig användning inträffar ska patienterna övervakas noggrant med avseende på systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Antiarytmika

Det har efter marknadsintroduktion rapporterats fall av torsade de pointes vid samtidig användning av klaritromycin och kinidin eller disopyramid. Vid samtidig användning av dessa och klaritromycin ska EKG användas för att upptäcka QT-förlängning. Serumnivåerna av dessa läkemedel ska också kontrolleras.

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

Hydroxiklorokin och klorokin

Klaritromycin ska användas med försiktighet hos patienter som får dessa läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet på grund av risken för att inducera hjärtarytmi och allvarliga kardiovaskulära biverkningar.

Orala diabetesläkemedel/insulin

Med vissa diabetesläkemedel såsom nateglinid och repaglinid kan hämning av CYP3A-enzymet genom klaritromycin orsaka hypoglykemi vid samtidig användning. Noggrann övervakning av glukosvärden rekommenderas.

Omeprazol

Klaritromycin (500 mg var 8:e timme) gavs i kombination med omeprazol (40 mg dagligen) till friska vuxna försökspersoner. Plasmakoncentrationerna för omeprazol vid jämviktskoncentration ökade (C_{\max} med 30 %, AUC_{0-24} med 89 % och $t_{1/2}$ med 34 %) vid samtidig användning av klaritromycin. Magsaftens 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 vid samtidig användning med klaritromycin kan detta enzystem hämmas. Samtidig användning av klaritromycin och sildenafil, tadalafil eller vardenafil kan sannolikt öka exponeringen av fosfodiesterhämmarna. Dosminskning av sildenafil, tadalafil och vardenafil ska övervägas när dessa ges i kombination med klaritromycin.

Karbamazepin och teofyllin

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

Tolterodin

Den främsta metaboliseringsvägen för tolterodin är via CYP2D6-isoformen. En del av populationen

saknar dock CYP2D6-enzymaktivitet, och hos dessa är metaboliseringsvägen CYP3A.

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

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

När midazolam administrerades samtidigt med klaritromycintabletter (500 mg två gånger dagligen), ökade AUC för midazolam 2,7-faldigt efter en intravenös administrering av midazolam. Om midazolam ges intravenöst tillsammans med klaritromycin ska patienterna följas noggrant för att dosen av midazolam ska kunna justeras i lämplig grad. Administrering via munhålan, som skulle kunna kringgå presystemisk eliminering av läkemedlet, resulterar sannolikt i likartad interaktion som med den som ses efter intravenöst midazolam snarare än efter oral administrering. Samma försiktighet ska iaktas för övriga bensodiazepiner som metaboliseras genom CYP3A, t.ex. triazolam och alprazolam. För de bensodiazepiner som inte metaboliseras via CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam) är en kliniskt signifikant interaktion med klaritromycin osannolik.

Det finns rapporter efter marknadsintroduktion om läkemedelsinteraktioner och effekter på centrala nervsystemet (t.ex. somnolens och förvirring) vid samtidig användning av klaritromycin och triazolam. Monitorering av patienten med avseende på ökade farmakologiska effekter på centrala nervsystemet rekommenderas.

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, varför försiktighet ska iaktas 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 cilotazol.

Andra läkemedelsinteraktioner

Aminoglykosider

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

Kolkicin

Kolkicin är substrat både för CYP3A och effluxtransportören P-glykoprotein (P-gp). Klaritromycin och andra makrolider hämmar både CYP3A och P-gp. Om klaritromycin och kolkicin administreras samtidigt kan hämning av P-gp och/eller CYP3A medföra en ökad exponering av kolkicin. Samtidig användning av klaritromycin och kolkicin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Digoxin

Digoxin är ett substrat för transportproteinet P-gp. Det är känt att klaritromycin hämmar P-gp. Om klaritromycin och digoxin administreras samtidigt kan hämning av P-gp medföra en ökad exponering av digoxin. Ökade serumkoncentrationer av digoxin har rapporterats efter marknadsintroduktion hos patienter som använt digoxin och klaritromycin samtidigt. Några patienter har efter samadministrering visat kliniska tecken på digoxintoxicitet, inklusive potentiellt fatala arytmier. Serumnivåer av digoxin ska följas noga vid samtidig behandling med klaritromycin.

Zidovudin

Hos HIV-positiva vuxna patienter kan samtidigt peroralt intag av klaritromycintabletter och zidovudin resultera i lägre jämviktskoncentrationer av zidovudin. Eftersom klaritromycin förefaller interferera med absorptionen av oralt zidovudin kan denna interaktion i stort undvikas genom att administrera klaritromycin och zidovudin med 4 timmars mellanrum.

Denna interaktion verkar inte uppkomma hos pediatrika patienter med HIV-infektion som får klaritromycin suspension och dessutom zidovudin eller didanosin. Interaktioner är osannolikt 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, t.ex. fenytoin och valproat. Bestämning av serumnivåerna för dessa läkemedel vid samtidig användning av klaritromycin rekommenderas. Ökade serumnivåer har rapporterats.

Dubbelriktade läkemedelsinteraktioner

Atazanavir

Både klaritromycin och atazanavir är substrat och hämmare av CYP3A och dessa läkemedel påverkar varandra. Samtidig administrering av klaritromycin (500 mg x 2) och atazanavir (400 mg x 1) resulterade i en tvåfaldig ökning av exponeringen för klaritromycin och en 70 % minskning av exponeringen för 14-OH-klaritromycin 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 måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–60 ml/min) ska dosen av klaritromycin halveras.

Hos patienter med kreatininclearance < 30 ml/min ska dosen minskas med 75 % genom att använda lämplig formulering av klaritromycin (t.ex. snabbverkande Klacid-tabletter).

Klaritromycindoser över 1 000 mg/dag ska inte ges samtidigt med proteashämmare (se avsnitt 4.2).

Kalciumflödeshämmare

Försiktighet rekommenderas om samtidig administrering av klaritromycin och kalciumantagonister metaboliseras av CYP3A4 (t.ex. verapamil, amlodipin, diltiazem) på grund av risken för hypotension. Plasmakoncentrationer av klaritromycin liksom kalciumkanalblockerare kan öka till följd av samverkan. Hypotension, bradyarytmier och mjölksyraacidosis har observerats hos patienter som tar klaritromycin och verapamil samtidigt.

Itrakonazol

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

Sakvinavir

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

Samtidig administrering av klaritromycin (500 mg två gånger dagligen) och sakvinavir (mjuka gelatinkapslar, 1 200 mg tre gånger dagligen) till 12 friska frivilliga försökspersoner resulterade i att AUC och C_{max} vid jämviktskoncentration för sakvinavir var 177 % respektive 187 % högre än då sakvinavir administrerades ensamt.

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

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

Interaktionerna som observerades vid användning av sakvinavir mjuka gelatinkapslar behöver inte nödvändigtvis gälla för sakvinavir hårda gelatinkapslar.

Observationerna som gjorts vid interaktionsstudier med sakvinavir ensamt behöver inte gälla för de effekter som setts med sakvinavir/ritonavir behandling. Om sakvinavir ges tillsammans med ritonavir, måste hänsyn tas till ritonavirs potentiella effekt på klaritromycin (se avsnittet 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 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 samma period. De tillgängliga epidemiologiska studierna på risken för allvarliga medfödda missbildningar vid användning av makrolider inklusive klaritromycin under graviditeten ger motstridiga resultat. Därför rekommenderas inte användning under graviditet utan en noggrann bedömning av nytta och risker.

Amning

Säkerheten vid klaritromycinbehandling vid amning av spädbarn har inte fastställts. Klaritromycin utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Ett helammat spädbarn får uppskattningsvis cirka 1,7 % av moderns viktjusterade dos av klaritromycin.

Fertilitet

Fertilitetsprovningar på råttor har inte visat några tecken på oönskade 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, svindel, 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

f. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna vid behandling med klaritromycin för vuxna och barn är magsmärta, diarré, illamående, kräkningar och smakförvrängning. 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.

g. Sammanfattande tabell över biverkningar

Följande tabell visar biverkningar som rapporterats vid kliniska prövningar samt efter marknadsintroduktion av klaritromycin för följande formuleringar: tablett med omedelbar frisättning, granulät 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 $\geq 1/10$ | Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$ | Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$ | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)* |
|---|-------------------------------|------------------------------------|---|--|
| Infektioner och infestationer | | | Infektion i subkutis ¹ , candida, gastroenterit ² , infektioner ³ , vaginalinfektion | Pseudomembranös kolit, rosfeber |
| Blodet och lymfsystemet | | | Leukopeni, neutropeni ⁴ , trombocytemi ³ , eosinofili ⁴ | Agranulocytos, trombocytopeni |
| Immunsystemet | | | Anafylaktoid reaktion ¹ , överkänslighet | Anafylaktiska reaktioner, angioödem |
| Metabolism och nutrition | | | Anorexi, minskad aptit | |
| Psykiska störningar | | Sömlöshet | Ångest, nervositet ³ | Psykos, förvirring ⁵ , depersonalisation, depression, desorientering, hallucinationer, onormala drömmar, mani |
| Centrala och perifera nervsystemet | | Dysgeusi, huvudvärk | Medvetslöshet ¹ , dyskinesi ¹ , yrsel, dåsighet ⁵ , tremor | Kramper, ageusi, parosmi, anosmi, parestesi |
| Öron och balansorgan | | | Vertigo, nedsatt hörsel, tinnitus | Hörsel förlust |
| Hjärtat | | | Hjärtstillestånd ¹ , förmaksflimmer ¹ , QT-förlängning, extraslag ¹ , hjärtklappning | Torsade de pointes, ventrikeltakykardi, kammarflimmer |
| Blodkärl | | Vasodilatation ¹ | | Hemorragi |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | | Astma ¹ , epistaxis ² , lungemboli ¹ | |

| Organklass | Mycket vanliga ≥ 1/10 | Vanliga ≥ 1/100, < 1/10 | Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100 | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)* |
|---|---|---|--|---|
| Magtarmkanalen | | Diarré, kräkningar, dyspepsi, illamående, magsmärta | Esofagit ¹ , gastroesofageal refluxsjukdom ² , gastrit, proctalgi ² , stomatit, glossit, utspänd buk ⁴ , förstoppning, muntorrhet, eruktation, flatulens | Akut pankreatit, missfärgning av tunga, missfärgning av tänder |
| Lever och gallvägar | | Onormala leverfunktionsvärden | Gallstas ⁴ , hepatit ⁴ , förhöjd ALAT, förhöjd ASAT, förhöjd GGT ⁴ | Leversvikt, hepatocellulär ikterus |
| Hud och subkutan vävnad | | Hudutslag, hyperhidros | Blåndermatit ¹ , pruritus, urtikaria, makulopapulärt utslag ³ | Allvarliga hudreaktioner (såsom akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), akne |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | | Muskelspasmer ³ , muskuloskeletal stelhet ¹ , myalgi ² | Rabdomyolys ^{2,6} , myopati |
| Njurar och urinvägar | | | Ökning av blodkreatinin ¹ , ökning av urea i blodet ¹ | Njursvikt, interstitiell nefrit |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Flebit vid injektionsstället ¹ | Smärta vid injektionsstället ¹ , inflammation vid injektionsstället ¹ | Sjukdomskänsla ⁴ , pyrex ³ , asteni, bröstsmärtor ⁴ , frossa ⁴ , trötthet ⁴ | |
| Undersökningar | | | Onormalt förhållande mellan globulin och albumin ¹ , ökning av AFOS-värdet ⁴ , ökning av laktatdehydrogenas i blodet ⁴ | Ökning av INR, förlängd protrombintid, avvikande urinfärg |

*Eftersom dessa biverkningar är rapporterade på frivillig basis ur en obestämmd populationsstorlek är det inte alltid möjligt att tillförlitligt estimera frekvensen eller bedöma kausalitet med läkemedelsexponering. Patientexponeringen för klaritromycin estimeras överstiga 1 miljard behandlingsdagar.

¹ Biverkning endast rapporterad för formuleringen ”pulver till koncentrat för infusionsvätska, lösning”

² Biverkning endast rapporterad för formuleringen ”depottabletter”

³ Biverkning endast rapporterad för formuleringen ”granulat till oral suspension”

⁴ Biverkning endast rapporterad för formuleringen ”tabletter med omedelbar frisättning”

^{5,6} Se punkt c)

h. 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 tillsammans 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 läkemedelsinteraktioner och effekter på det centrala nervsystemet (CNS) (t.ex. dåsighet och förvirring) vid samtidig användning av klaritromycin och triazolam. Övervakning av patienten för ökning av farmakologiska effekter på CNS föreslås (se avsnitt 4.5).

Det har förekommit sällsynta rapporter om klaritromycin-depottabletter i avföringen. Många av dessa har inträffat hos patienter med anatomiska (inklusive ileostomi eller kolostomi) eller funktionella gastrointestinala störningar 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 bör förskrivas en annan klaritromycin-formulering (t.ex. suspension) eller ett annat antibiotikum.

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

i. Pediatrisk population

Kliniska prövningar med klaritromycinsuspension har genomförts hos barn 6 månader till 12 år. Med barn under 12 år ska klaritromycinsuspension avsedd för barn användas.

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

j. Andra särskilda patientgrupper

Immunförsvagade patienter

Hos patienter med AIDS eller annan immunförsvagning 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-sjukdomen eller den tillstöta sjukdomen.

Hos vuxna immunförsvagade patienter, som behandlades med en total dygnsdos på 1 000 mg klaritromycin, var de vanligaste biverkningarna illamående, kräkningar, smakförvrängning, magsmärta, diarré, utslag, flatulens, huvudvärk, förstoppning, hörselstörningar, ökning av ASAT och ALAT. Andra, mindre vanliga biverkningar var dyspné, insomni och muntorrhet.

Hos dessa immunförsvagade patienter utvärderades laboratorievärden som låg utanför den kritiskt onormala nivån (dvs. 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 dagligen tydligt förhöjda nivåer av ASAT och ALAT, ett onormalt lågt antal vita blodkroppar och blodplättar. En lägre andel av patienterna i dessa doseringsgrupper 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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret

4.9 Överdoser

Inrapporterade fall indikerar att kraftig överdosering av klaritromycin kan ge gastrointestinala biverkningar. En patient med bipolär sjukdom intog 8 g klaritromycin och fick biverkningar i form av psykisk störning, paranoiskt beteende, hypokalemi och hypoxemi.

Vid biverkningar till följd av överdosering bör snabb eliminering av icke-absorberat läkemedel och stödjande behandling påbörjas. Som med andra makrolider förväntas inte att klaritromycins serumnivåer påverkas av hemodialys eller peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Klaritromycin är en semisyntetisk derivat av erytromycin A. Den antibakteriella effekten uppnås genom bindning till ribosomala 50s-subenheter på mottagliga bakterier, vilket medför hämning av proteinsyntesen. Klaritromycin är mycket effektiv mot aeroba och anaeroba grampositiva och gramnegativa mikrober. Klaritromycin har MIC-värden som oftast är hälften av MIC-värdena för erytromycin.

Också klaritromycins 14-hydroxymetabolit har en antimikrobiell verkan. MIC för denna metabolit är lika stor eller dubbelt så stor som MIC för klaritromycin, med undantag för *H. influenzae* där 14-hydroxymetabolit är två gånger mer aktivt än moderssubstanten.

Brytpunkter

Följande brytpunkter för klaritromycin skiljer känsliga organismer från resistenta organismer. De har fastställts av EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

| Brytpunkter (MIC, µg/ml) | | |
|--|---------------------|--------------------------|
| Mikroorganism | Känsliga (≤) | Resistenta (>) |
| <i>Staphylococcus spp.</i> ¹ | 1 µg/ml | 2 µg/ml |
| <i>Streptococcus spp.</i> ¹ (grupper A, B, C och G) | 0,25 µg/ml | 0,5 µg/ml |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ | 0,25 µg/ml | 0,5 µg/ml |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> ¹ | 0,25 µg/ml | 0,5 µg/ml |
| <i>Helicobacter pylori</i> | 0,25 µg/ml | 0,5 µg/ml |

¹ Erytromycin kan användas för att bestämma känsligheten för klaritromycin.

Mikrobiologi:

Klaritromycin är vanligtvis aktiv mot följande mikroorganismer *in vitro*:

Grampositiva bakterier: *Staphylococcus aureus* (meticillinkänsliga), *Streptococcus pyogenes* (betahemolytiska grupp A streptokocker), alfahemolytiska streptokocker (Viridans-grupp), *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*.

Gramnegativa bakterier: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Pasteurella multocida*, *Bacteroides melaninogenicus*.

Mykoplasma-bakterier: *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Andra organismer: *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium intracellulare*, *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*.

Anaeroba bakterier: *Clostridium perfringens*, *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species*, *Propionibacterium acnes*.

Klaritromycin har baktericid effekt mot flertalet bakteriestammar. Dessa mikroorganismer inkluderar t.ex. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* och *Campylobacter spp.*

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Klaritromycin genomgår betydande förstapassagemetabolism. Dess absoluta biologiska tillgänglighet är ca 55 % och detta påverkas ej av samtidigt födointag. Maximal plasmakoncentration uppnås efter ca 2 timmar från dosering. Elimineringsskinetiken är dosberoende (icke-linjär). Vid doseringen 7,5 mg per kilo kroppsvikt morgon och kväll är den maximala koncentrationen i plasma ca 4,6 mg/l. Proteinbindningsgraden är 70 %. Klaritromycin är mycket lipofilt och har en distributionsvolym på 200–400 liter. Klaritromycin tränger väl in i tonsiller och mellanöressekret, där det påvisats koncentrationer två gånger plasmakoncentrationen.

Klaritromycin metaboliseras i levern genom hydroxylering och demetylering. 14-hydroximetaboliten är aktiv (ca 75 % av klaritromycins aktivitet) och har en halveringstid på ca 5 timmar med en maximal plasmakoncentration av 0,6 mg/ml. Via urinen utsöndras ca 20 % av dosen som oförändrat klaritromycin; andelen ökar med högre dos. Hydroximetaboliten genomgår metabolism och utsöndras via faeces. Plasmaclearance har beräknats till ca 700 ml/min och njurclearance till ca 170 ml/min. Sänkt njurfunktion leder till förhöjda plasmanivåer av klaritromycin. Gravt nedsatt leverfunktion leder till minskad nivå av hydroximetaboliten på grund av försämrad metaboliseringsförmåga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I repeated-dose-studier var toxiciteten av klaritromycin relaterad till dos och behandlingstid. Hos samtliga arter var levern det primärt utsatta organet där det hos hund och apa sågs skador efter 14 dygn. Den systemiska exponeringen, relaterad till denna toxicitet, är inte känd i detalj, men toxiska doser (mg/kg) var klart högre än de rekommenderade terapeutiska doserna.

In vitro och *in vivo*-prövningar visade ingen mutagen påverkan med klaritromycin.

Inga biverkningar observerades i fertilitets- och reproduktionsprövningar på råttor. Teratogenicitetsprövningar på råttor (Wistar (p.o.) och Sprague-Dawley (p.o. och i.v.)), kaniner (New Zealand White) och makaker visade inte någon teratogenicitet från klaritromycin. En liknande prövning med Sprague-Dawley-råttor visade dock på 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 gomspalt och embryoförlust sågs hos apa, men endast vid doser som var klart toxiska för mödrarna.

Det har inte upptäckts några andra toxikologiska fynd om anses vara relevanta vid de rekommenderade terapeutiska doserna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Granuleringredienser och dragering

Karbomerer
Povidon K90
Hypromellosesfälat
Ricinolja, jungfruolja

Övriga ingredienser

Kiseldioxid
Sackaros
Xantangummi
Kaliumsorbat
Vattenfri citronsyra
Maltodextrin
Titandioxid (E171)
Arom (tutti-frutti)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad förpackning: 42 månader.
Färdigberedd suspension: 14 dygn.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad flaska: Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackning. Ljuskänsligt.
Färdigberedd suspension: Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackning. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackning: 50 ml och 100 ml
HDPE-flaska. Doserings spruta finns i kartongen.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Särskilda anvisningar

Tillsätt i småportioner 27 ml (50 ml förpackning) eller 55 ml (100 ml förpackning) renat vatten och skaka om kraftfullt.

Tryck ned den bipackade insatsen i flaskans öppning. Skruva på locket. Färdigberedd suspension varierar i färg från vit till gulvit/gråvit och har en grynig konsistens.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatriis Oy

Vaisalavägen 2-8
02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13089

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2 november 1998

Datum för den senaste förnyelsen: 25 september 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.2.2024