

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clarithromycin Sandoz 25 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten

Clarithromycin Sandoz 50 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

25 mg/ml:

1 ml käyttövalmista oraalisuspensiota sisältää 25 mg klaritromysiiniä, 5 ml oraalisuspensiota sisältää 125 mg klaritromysiiniä.

50 mg/ml:

1 ml käyttövalmista oraalisuspensiota sisältää 50 mg klaritromysiiniä, 5 ml oraalisuspensiota sisältää 250 mg klaritromysiiniä.

Tämä valmiste sisältää 2,4 g sakkaroosia 5 ml:ssa käyttövalmista suspensiota.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet oraalisuspensiota varten.

Valkoisia tai beigenvärisiä rakeita.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Clarithromycin Sandoz 25 mg/ml / 50mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten on tarkoitettu seuraavien klaritromysiinille herkkien, akuuttien ja kroonisten infektioiden hoitoon aikuisilla, nuorilla ja 6 kk–12 v ikäisillä lapsilla:

- Ylempien hengityselinten infektiot kuten tonsilliitti/faryngiitti silloin kun beetalaktaamiantibiotit eivät sovi.
- Lasten akuutti välikorvantulehdus
- Alempien hengityselinten infektiot kuten sairaalan ulkopuolella saatu pneumonia.
- Sinuiitti ja kroonisen bronkiitin pahenemisvaiheet aikuisilla ja yli 12-vuotiailla nuorilla.
- Lievät ja keskivaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot

Sopivaan antibakteeriseen lääkitykseen ja mahahaavalääkkeeseen kombinoituna *Helicobacter pylori*n häätöön sekä peptisten haavojen uusiutumisen estoon aikuisille, joilla on *H. pylori*n liittyvä mahahaava, ks. 4.2.

Viralliset suositukset mikrobilääkkeiden oikeasta käytöstä tulee huomioida.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Clarithromycin Sandoz 25 mg/ml / 50 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten-valmisteen annostus riippuu potilaan kliinisestä kunnosta, ja lääkärin tulee määrittää annostus tapauskohtaisesti.

*Aikuiset ja nuoret:*

- Normaaliannostus: Tavallinen annos on 250 mg kahdesti vuorokaudessa.
- Vaikeat infektiot: Tavallinen annos voidaan nostaa 500 mg:aan kahdesti vuorokaudessa vaikeissa infektioidissa.

*Aikuisten Helicobacter pylori-infektiot:*

Potilailla, joilla on *H. pylori* -infektion aiheuttama maha- tai pohjukaissuolihaava, klaritromysiiniä voidaan käyttää kolmoishoidon osana annoksella 500 mg kahdesti vuorokaudessa. *Helicobacter pylori*-hätöhoidon kansalliset suositukset tulee huomioida.

*Annostus munuaisten vajaatoiminnassa:*

Suosittelua enimmäisannosta tulee alentaa suhteessa munuaisten vajaatoimintaan.

Jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, annostus tulee puolittaa 250 mg:aan vuorokaudessa tai vaikeimmissa infektioidissa 250 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Näillä potilailla hoidon kesto tulee olla enintään 14 päivää.

*6 kk–12 v ikäiset lapset:*

Suositusannos on 7,5 mg/kg 2 kertaa vuorokaudessa.

25 mg/ml:

Paino	Ikä	Annos
8–11 kg	1–2 vuotta	2,5 ml x 2
12–19 kg	2–4 vuotta	5,0 ml x 2
20–29 kg	4–8 vuotta	7,5 ml x 2
30–40 kg	8–12 vuotta	10,0 ml x 2

50 mg/ml:

Paino	Ikä	Annos
12–19 kg	2–4 vuotta	2,5 ml x 2
20–29 kg	4–8 vuotta	3,75 ml x 2
30–40 kg	8–12 vuotta	5 ml x 2

Alle 8-kiloisten lasten hoidon tulee perustua lapsen painoon. Lapsille tarkoitettuja klaritromysiinisuspensioita on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa 6 kk–12 v ikäisillä lapsilla. Alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa on käytettävä lapsille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota (rakeet oraalisuspensiota varten). Alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidosta on rajallisesti kokemuksia. Sairaalan ulkopuolella saadun pneumonian hoidosta alle 3-vuotiailla lapsilla ei ole kokemuksia.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, etenkin niillä, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, annos tulee puolittaa 7,5 mg/kg:aan kerran päivässä. Hoidon keston tulee olla korkeintaan 14 vuorokautta.

*Hoidon kesto:*

Clarithromycin 25 mg/ml / 50 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten -hoidon kesto riippuu potilaan kliinisestä kunnosta, ja lääkärin tulee määrittää hoidon kesto joka tapauksessa.

- Hoidon tavallinen kesto alle 12-vuotiailla lapsilla on 5-10 vuorokautta.
- Tavallinen hoidon kesto aikuisilla ja nuorilla on 6-14 vuorokautta
- Hoitoa tulee jatkaa vähintään kaksi vuorokautta oireiden mentyä ohi
- $\beta$ -hemolyttisessä streptokokki-infektioissa (*Streptococcus pyogenes*) hoidon kesto tulee olla vähintään 10 vuorokautta
- *H.pylori*n hädössä käytettävän yhdistelmähoidon, esimerkiksi klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa yhdistettynä amoksisilliiniin 1000 mg kahdesti vuorokaudessa ja omepratsoliin 20 mg kahdesti vuorokaudessa, tulee jatkaa 7 vuorokautta.

*Antotapa:*

Ennen annostelua rakeet tulee liuottaa veteen, ks. 6.6. Liuottamisen jälkeen lääke annostellaan PE/PP-mittaruiskulla tai PP-mittalusikalla.

Suspension rakeet voivat aiheuttaa kitkerää jälkimakua, jos niitä jää suuhun. Tämä voidaan välttää syömällä tai juomalla jotakin heti suspension ottamisen jälkeen.

Klaritromysiini voidaan annostella ruokailusta riippumatta. Ruoka ei vaikuta klaritromysiinin biologiseen hyötyosuuteen. Ruoka viivästyttää vain hieman klaritromysiinin imeytymisen alkamista.

### 4.3 Vasta-aiheet

Clarithromycin Sandoz -oraalisuspensiota ei tule käyttää potilailla, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle, muille makrolidiantibiooteille tai jollekin valmisteen apuaineelle.

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti ergotamiinin tai dihydroergotamiinin kanssa on vasta-aiheista, sillä tällöin voi esiintyä ergotalkaloidien aiheuttamaa toksisuutta.

Klaritromysiiniä ei tule käyttää samanaikaisesti astemitsolin, sisapridin, pimotsidin tai terfenadiinin kanssa. Tämä saattaa aiheuttaa QT-ajan pidentymistä ja sydämen rytmihäiriötä mukaan lukien kammiotakykardia, kammiovärinä ja kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.5).

Clarithromycin Sandoz -oraalisuspensiota ei saa käyttää hypokaleemisille potilaille (QT-ajan pitenemisriski, ks. kohta 4.4).

Klaritromysiiniä ei saa käyttää, jos potilaalla on anamneesissa QT-ajan pitenemistä tai kammioarytmioita, esim. kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Klaritromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien) lovastatiinin ja simvastatiinin kanssa rbdomyolyyisin riskin vuoksi. Näiden lääkkeiden käyttö on lopetettava klaritromysiinihoidon ajaksi (ks. kohta 4.4).

Klaritromysiiniä ei saa käyttää, jos potilaalla on sekä vaikea maksan vajaatoiminta että munuaistoiminnan häiriö.

### 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). Jos potilaalla esiintyy jokin vaikea akuutti yliherkkyysoireyhtiö, kuten anafylaksi, Stevens–Johnsonin oireyhtiö tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi, klaritromysiinihoito on lopetettava heti ja asianmukainen hoito aloitettava ripeästi.

Klaritromysiini erittyy pääasiassa maksan kautta. Varovaisuutta tulee sen vuoksi noudattaa käytettäessä klaritromysiiniä potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt.

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 tulee kehottaa lopettamaan hoito ja ottamaan yhteys lääkäriin, jos heille kehittyy maksasairauden oireita ja löydöksiä, esim. ruokahaluttomuutta, ikterusta, virtsan tummuutta, kutinaa tai vatsan alueen aristusta.

Munuaisten vajaatoiminnassa klaritromysiinin annosta tulee alentaa vajaatoiminnan vaikeusasteen mukaan (ks. kohta 4.2). Iäkkäiden potilaiden kohdalla tulee ottaa huomioon munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa on hyvä noudattaa varovaisuutta.

*H. pylori* saattaa kehittää resistenssin klaritromysiinille. Potilaat, jotka ovat yliherkkiä linkomysiinille tai klindamysiinille saattavat olla yliherkkiä myös klaritromysiinille. Varovaisuutta tulee siksi noudattaa määrättäessä klaritromysiiniä tällaisille potilaille.

Huomiota on kiinnitettävä myös mahdolliseen ristiresistenssiin klaritromysiinin ja muiden makrolidien sekä linkomysiinin ja klindamysiinin välillä.

Pitkittynyt tai toistuva klaritromysiinin käyttö saattaa aiheuttaa vastustuskykyisten bakteerien tai sienten aiheuttamia superinfektioita. Tällaisessa tapauksessa klaritromysiinihoito tulee lopettaa ja asianmukainen hoito aloittaa.

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden (myös makrolidien) käytön yhteydessä on ilmoitettu pseudomembranoottista koliittia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden (myös klaritromysiinin) käytön yhteydessä on ilmoitettu *Clostridium difficile* -ripulia, joiden vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Mikrobilääkehoito muuttaa paksusuolen normaaliflooraa, mikä voi johtaa *C. difficile* liikakasvuun. *C. difficile* -ripulin mahdollisuus on aina otettava huomioon, jos potilaalla on ripulia antibiootitihoidon jälkeen. Huolellinen anamneesi on tarpeen, sillä *C. difficile* -ripulin on ilmoitettu puhjenneen jopa yli kaksi kuukautta mikrobilääkehoidon jälkeen. Klaritromysiinihoidon lopettamista on siis harkittava käyttöaiheesta riippumatta. Mikrobitilanne on tutkittava ja asianmukainen hoito aloitettava. Peristaltiikkaa estäviä lääkkeitä tulee välttää.

Mahdollisen QT-välin pidentymisen takia klaritromysiiniä tulee käyttää varoen potilailla, joilla on sepelvaltimosairaus, vaikea sydämen vajaatoiminta, hoitamaton hypokalemia ja/tai hypomagnesemia, bradykardia (< 50 lyöntiä/min), tai joita hoidetaan samanaikaisesti toisella QT-väliä pidentävällä lääkkeellä (ks. kohta 4.5). Klaritromysiiniä ei saa käyttää potilailla, joilla on synnynnäisesti tai hankinnaisesti pidentynyt QT-väli tai anamneesissa kammioperäisiä rytmihäiriöitä (ks. kohta 4.3).

Valmisteen markkinoilletulon jälkeen klaritromysiinin ja kolkisiinin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu kolkisiinitoksisuutta etenkin iäkkäillä potilailla. Osa näistä raporteista koski munuaisten vajaatoimintapotilaita. Joitakin kuolemantapauksia on raportoitu (ks. kohta 4.5). Jos kolkisiinin ja klaritromysiinin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilasta on seurattava kolkisiinitoksisuuden kliinisten oireiden varalta.

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

Varovaisuutta on noudatettava, jos klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti muiden ototoksisten lääkkeiden kanssa. Tämä koskee erityisesti aminoglykosideja. Kuuloa ja tasapainoelimen toimintaa on seurattava hoidon aikana ja sen jälkeen.

Klaritromysiiniä tulee käyttää varoen potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti CYP3A4-entsyymiä indusoivilla lääkkeillä (ks. kohta 4.5).

Klaritromysiini on CYP3A4-estäjä ja samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa, jotka metaboloituvat suurelta osin tämän entsyymien avulla, tulee rajoittaa tilanteisiin, joissa sen käyttö on selvästi indikoitua (ks. kohta 4.5).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät: Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Klaritromysiinin, kuten muidenkin makrolidien, on ilmoitettu suurentavan HMG-CoA-reduktaasin estäjien pitoisuuksia (ks. kohta 4.5). Näitä lääkkeitä samanaikaisesti käyttävillä potilailla on ilmoitettu harvinaisina tapauksina rabdomyolyysia. Potilaita on seurattava myopatian oireiden ja löydösten varalta. Rabdomyolyysia on ilmoitettu harvinaisina tapauksina myös potilailla, jotka ovat käyttäneet atorvastatiinia tai rosuvastatiinia yhdessä klaritromysiinin kanssa. Jos atorvastatiinia tai rosuvastatiinia käytetään yhdessä klaritromysiinin kanssa, statiiniannoksen tulee olla mahdollisimman pieni. Tällöin on harkittava statiiniannoksen muuttamista tai sellaisen statiinin käyttöä, jonka metabolia ei ole CYP3A-riippuvaista (esim. fluvastatiini tai pravastatiini).

Tablettimuotoiset diabeteslääkkeet/insuliini: Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden ja/tai insuliinin kanssa voi aiheuttaa merkittävää hypoglykemiaa. Tiettyjä tablettimuotoisia diabeteslääkkeitä käytettäessä (esim. nateglinidi, pioglitazoni, repaglinidi ja rosiglitazoni) klaritromysiinin aiheuttama CYP3A-entsyymien esto saattaa samanaikaisessa käytössä johtaa hypoglykemiaan. Glukoositasapainon huolellinen seuranta on suositeltavaa.

Peroraaliset antikoagulantit: Klaritromysiinin käyttöön samanaikaisesti varfariinin kanssa liittyy vakavien verenvuotojen, INR-arvon (International Normalized Ratio) merkittävän nousun ja protrombiiniajan merkittävän pidentymisen riski (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää samanaikaisesti klaritromysiiniä ja suun kautta otettavaa antikoagulanttia, INR-arvoa ja protrombiiniaikaa on seurattava tiheästi.

Myasthenia gravis saattaa pahentua.

Keuhkokuume: *Streptococcus pneumoniae* -kannoissa esiintyy resistenssiä makrolideille, joten mikrobien herkkyuden testaaminen on tärkeää, jos klaritromysiiniä määrätään avohoito-keuhkokuumeen 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 (erytrasma), akne, ruusu ja tilanteet, joissa penisilliiniä ei voida käyttää.

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,4 g jauhemaista sakkaroosia 5 ml:ssa käyttövalmista suspensiota. Tämä tulee ottaa huomioon diabeetikoilla. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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

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

##### Sisapridi, pimotsidi, astemitsoli ja terfenadiini

Sisapridipitoisuuksien nousua on ilmoitettu klaritromysiinin ja sisapridin samanaikaisen käytön yhteydessä. Tämä saattaa aiheuttaa QT-ajan pitenemistä ja sydämen rytmihäiriöitä kuten

kammiotakykardiaa, kammiovärinää ja kääntyvien kärkien takykardiaa. Samankaltaisia vaikutuksia on havaittu klaritromysiinin ja pimotsidin samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohta 4.3).

Makrolidien on ilmoitettu muuttavan terfenadiinin metaboliaa ja suurentavan terfenadiinipitoisuuksia. Tähän on joskus liittynyt sydämen rytmihäiriöitä kuten QT-ajan pitenemistä, kammiotakykardiaa, kammiovärinää ja kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohta 4.3). Tutkimuksessa, johon osallistui 14 tervettä koehenkilöä, klaritromysiinin ja terfenadiinin samanaikainen anto suurensi terfenadiinin happometaboliitin pitoisuuden seerumissa 2–3-kertaiseksi ja pidensi QT-aikaa. Tällä ei kuitenkaan ollut kliinisesti havaittavaa vaikutusta. Samankaltaisia vaikutuksia on havaittu astemitsolin ja muiden makrolidien samanaikaisen käytön yhteydessä.

#### Ergotamiini/dihydroergotamiini

Markkinoilletulon jälkeisten raporttien mukaan klaritromysiinin ja ergotamiinin tai dihydroergotamiinin samanaikaisen käytön yhteydessä on esiintynyt akuuttia ergottoksisuutta, jonka tyypillisiä oireita ovat olleet vasospasmi ja raajojen sekä muiden kudosten (myös keskushermoston) iskemia. Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti näiden lääkevalmisteiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

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

Klaritromysiini on sekä CYP3A4-entsyymien että kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin estäjä. Eri CYP3A4-substraattien estovaikutusta on vaikea ennustaa. Klaritromysiiniä ei siis saa käyttää samanaikaisesti muiden CYP3A4-substraattien kanssa, ellei kyseisen CYP3A4-substraatin pitoisuutta plasmassa, hoitovaikutusta tai haittapahtumia voida seurata tarkoin. Jos CYP3A4-substraatteja ja klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti, substraatin annoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Vaihtoehtoisesti CYP3A4-substraattihoito voidaan keskeyttää klaritromysiinihoidon ajaksi.

Klaritromysiini metaboloituu CYP3A4-välitteisesti. Tämän entsyymien voimakkaat estäjät voivat siis estää klaritromysiinin metabolian, jolloin klaritromysiinin pitoisuus plasmassa suurenee.

CYP3A4-indusorit (esim. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, mäkikuisma) voivat indusoida klaritromysiinin metaboliaa, jolloin klaritromysiinipitoisuudet voivat laskea subterapeuttiselle tasolle ja hoidon teho voi heikentyä. Jos klaritromysiinihoito on selvästi tarpeen, klaritromysiiniannoksen suurentaminen ja hoidon tehon ja turvallisuuden seuranta voi olla tarpeen. CYP3A4-indusorien pitoisuuksia plasmassa on ehkä myös seurattava, sillä ne voivat suurentua, kun klaritromysiini estää CYP3A4-toimintaa (ks. myös käytössä olevan CYP3A4-indusorien tuotetiedot). Rifabutiinin ja klaritromysiinin samanaikainen käyttö johti seerumin rifabutiinipitoisuuksien suurenemiseen, klaritromysiinipitoisuuksien pienenemiseen ja uveiittiriskin suurenemiseen.

Seuraavien lääkkeiden tiedetään tai epäillään vaikuttavan verenkierron klaritromysiinipitoisuuksiin. Klaritromysiiniannostuksen muuttaminen tai vaihtoehtoisten hoitomuotojen harkitseminen voi olla tarpeen.

#### Efavirensi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini

Voimakkaat CYP450-indusorit kuten efavirensi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini voivat nopeuttaa klaritromysiinin metaboliaa ja pienentää näin sen pitoisuutta plasmassa. Toisaalta mikrobiologisesti aktiivisen metaboliitin, 14-OH-klaritromysiinin, pitoisuus suurenee.

Klaritromysiinin ja 14-OH-klaritromysiinin mikrobiologisissa vaikutuksissa eri bakteereihin on kuitenkin eroja, joten klaritromysiinin ja entsyymi-indusorien samanaikainen anto voi heikentää tavoiteltua hoitovaikutusta.

#### Flukonatsoli

Kun 21 terveelle koehenkilölle 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 %. Flukonatsolin samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi aktiivisen metaboliitin, 14-OH-klaritromysiinin vakaan tilan pitoisuuteen. Klaritromysiiniannosta ei tarvitse muuttaa.

### Ritonaviiri

Ritonaviirin (200 mg kolmesti vuorokaudessa) on osoitettu estävän klaritromysiinin (500 mg kahdesti vuorokaudessa) metaboliaa. Kun klaritromysiiniä annettiin yhdessä ritonaviirin kanssa, sen  $C_{max}$ -arvo suureni 31 %,  $C_{min}$ -arvo suureni 182 % ja AUC suureni 77 %. Aktiivisen 14-OH-hydroksimetaboliitin muodostuminen estyi lähes täysin. Annosta ei todennäköisesti tarvitse pienentää rutiininomaisesti, jos potilaan munuaistoiminta on normaali, mutta klaritromysiinin annos ei saa olla yli 1 g/vrk. Maksan vajaatoimintapotilailla on harkittava annoksen pienentämistä. Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on 30–60 ml/min, klaritromysiiniannosta on pienennettävä 50 %, kun taas puhdistuman ollessa alle 30 ml/min annosta pienennetään 75 %.

Samankaltaisia annosmuutoksia on harkittava, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta ja ritonaviiria käytetään tehostamaan muiden HIV-proteaasineistäjien kuten atansanaviirin tai sakinaviirin farmakokinetiikkaa (ks. kohta Molempiin lääkkeisiin kohdistuvat yhteisvaikutukset).

### H. pylorin häätöhoitoihin liittyvät yhteisvaikutukset

Sekä klaritromysiinin että omepratsolin pitoisuus plasmassa voi suurentua samanaikaisessa käytössä, mutta annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen. Klaritromysiinin ja lansopratsolin välillä ei ole kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia suositelluilla annostuksilla. Klaritromysiinin pitoisuus plasmassa voi suurentua myös, jos sitä käytetään samanaikaisesti antasidien tai ranitidiinin kanssa. Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen. H. pylorin häätöhoitossa käytettävien antibioottien ja klaritromysiinin välillä ei ole farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

### **Klaritromysiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin**

#### CYP3A-välitteiset 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 käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää samanaikaisesti CYP3A:n substraateiksi tiedettyjä lääkkeitä, etenkin, jos CYP3A:n substraatin turvallisuusmarginaali on pieni (esim. karbamatsepiini) ja/tai substraatti metaboloituu suuressa määrin tämän entsyymin vaikutuksesta.

Annostusmuutoksia voidaan harkita, ja pääasiassa CYP3A:n kautta metaboloituvien lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa tulee mahdollisuuksien mukaan seurata tarkoin, jos potilas saa samanaikaisesti klaritromysiinihoitoa.

Seuraavien lääkeaineiden tai lääkeaineryhmien tiedetään tai epäillään metaboloituvan saman CYP3A-isoentsyymin kautta: alpratsolaami, astemitsoli, karbamatsepiini, silostatsoli, sisapiridi, siklosporiini, disopyramidi, ergotalkaloidit, lovastatiini, metyyliiprednisoloni, midatsolaami, omepratsoli, peroraaliset antikoagulantit (esim. varfariini), pimotsidi, kinidiini, rifabutiini, sildenafili, simvastatiini, sirolimuusi, takrolimuusi, terfenadiini, triatsolaami ja vinblastiini. Läkkeitä, joiden yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa välittyvät vastaavilla mekanismeilla muiden CYP450-järjestelmän isoentsyymien kautta ovat mm. fenytoiini, teofylliini ja valproaatti.

#### Rytmihäiriölääkkeet

Kääntyvien kärkien takykardia –tapauksia on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti klaritromysiiniä ja kinidiiniä tai disopyramidia. Näitä yhdistelmiä tulee tästä syystä välttää, tai kinidiinin tai disopyramidin pitoisuuksia plasmassa tulee seurata tarkoin, jotta annosta voidaan muuttaa tarpeen mukaan. Näiden lääkkeiden ja klaritromysiinin samanaikaisen käytön aikana potilaan EKG:tä on seurattava QT-ajan pidentymisen varalta.

Varovaisuus on aiheellista, kun klaritromysiiniä annetaan potilaille, joita hoidetaan muilla mahdollisesti QT-väliä pidentävillä lääkkeillä (ks. kohta 4.4).

#### Siklosporiini, takrolimuusi ja sirolimuusi

Suun kautta annetun klaritromysiinin ja siklosporiinin tai takrolimuusin samanaikainen käyttö on suurentanut sekä siklosporiinin että takrolimuusin  $C_{\min}$ -arvoja yli 2-kertaisesti. Myös sirolimuusin voidaan olettaa käyttäytyvän samoin. Kun klaritromysiinihoito aloitetaan potilaalla, joka jo käyttää siklosporiinia, takrolimuusia tai sirolimuusia, immunosuppressantin pitoisuutta plasmassa on seurattava tarkoin ja annosta pienennettävä tarpeen mukaan. Siklosporiinin, takrolimuusin tai sirolimuusin pitoisuutta plasmassa on seurattava tarkoin myös klaritromysiinihoitoa lopetettaessa, jotta annosmuutosten tarve voidaan arvioida.

#### Varfariini

Klaritromysiinin käyttö varfariinihoidon yhteydessä voi voimistaa varfariinin vaikutuksia. Näillä potilailla protrombiiniaikaa on seurattava tiheästi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

#### 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.

#### Sildenafilfiili, tadalafiili ja vardenafiili

Kaikki nämä fosfodiesteriinin estäjät metaboloituvat ainakin osittain CYP3A-välitteisesti, ja samanaikaisesti käytetty klaritromysiini voi estää CYP3A-toimintaa. Klaritromysiinin samanaikainen käyttö sildenafiliin, tadalafiiliin tai vardenafiiliin kanssa suurentaa todennäköisesti altistusta fosfodiesteriinin estäjille. Sildenafiliin, tadalafiiliin ja vardenafiiliin annostuksen pienentämistä tulee harkita, jos samanaikaisesti käytetään klaritromysiiniä.

#### Teofylliini, karbamatsepiini

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-entsyymiä, ja näillä henkilöillä metabolian on havaittu tapahtuvan CYP3A:n välityksellä. Tässä väestöryhmässä CYP3A-toiminnan estyminen suurentaa seerumin tolterodiinipitoisuuksia merkitsevästi. CYP3A-estäjää kuten klaritromysiiniä käytettäessä tolterodiiniansiirron pienentäminen voi olla tarpeen potilailla, jotka ovat hitaita CYP2D6-metaboloijia.

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

Kun midatsolaamia annettiin samanaikaisesti klaritromysiinitablettien kanssa (250 mg x 2), laskimoon annetun midatsolaamin AUC-arvo suureni 2,7-kertaiseksi ja suun kautta annetun midatsolaamin AUC-arvo 7-kertaiseksi. Suun kautta annettavan midatsolaamin ja klaritromysiinin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos potilas saa samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa myös midatsolaamia laskimoon, hänen tilaansa on seurattava huolellisesti siltä varalta, että annosmuutokset ovat tarpeen. Samat varotoimet koskevat myös muita CYP3A4:n välityksellä metaboloituvia bentsodiatsepiineja, erityisesti triatsolaamia mutta myös alpratsolaamia. Jos taas bentsodiatsepiinien metabolia ei tapahdu CYP3A:n kautta (tematsepaami, nitratsepaami, loratsepaami), yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa ovat epätodennäköisiä.

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

#### HMG-CoA-reduktaasin estäjät

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Klaritromysiinin, kuten muidenkin makrolidien, on ilmoitettu suurentavan HMG-CoA-

reduktaasin estäjien pitoisuuksia. Näitä lääkkeitä samanaikaisesti käytävillä potilailla on ilmoitettu harvinaisina tapauksina rbdomyolyysiä. Potilaita on seurattava myopatian oireiden ja löydösten varalta. Rbdomyolyysiä on ilmoitettu harvinaisina tapauksina myös potilailla, jotka ovat käyttäneet atorvastatiinia tai rosuvastatiinia yhdessä klaritromysiinin kanssa. Jos atorvastatiinia tai rosuvastatiinia käytetään yhdessä klaritromysiinin kanssa, statiinien annosten tulee olla mahdollisimman pienet. Tällöin on harkittava statiiniannoksen muuttamista tai sellaisen statiinin käyttöä, jonka metabolia ei ole CYP3A-riippuvaista (esim. fluvastatiini tai pravastatiini) (ks. kohta 4.4).

#### Tablettimuotoiset diabeteslääkkeet/insuliini

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden ja/tai insuliinin kanssa voi aiheuttaa merkitsevää hypoglykemiaa. Tiettyjä tablettimuotoisia diabeteslääkkeitä käytettäessä (esim. nateglinidi, pioglitatsoni, repaglinidi ja rosiglitatsoni) klaritromysiinin aiheuttama CYP3A-entsyymien esto saattaa samanaikaisessa käytössä johtaa hypoglykemiaan. Glukoositasapainon huolellinen seuranta on suositeltavaa.

#### **Muut lääkeyhteisvaikutukset**

##### Kolkisiini

Kolkisiini on sekä CYP3A:n että ulosvirtauspumpun toimivan P-glykoproteiinin (Pgp) substraatti. Klaritromysiinin ja muiden makrolidien tiedetään estävän CYP3A:n ja Pgp:n toimintaa. Kun klaritromysiiniä ja kolkisiinia käytetään samanaikaisesti, tämä klaritromysiinin Pgp:tä ja/tai CYP3A:-entsyymiä estävä vaikutus voi suurentaa kolkisiinialtistusta. Potilaita on seurattava kolkisiinitoksisuuden kliinisten oireiden varalta (ks. kohta 4.4).

##### Digoksiini ja muut aktiiviset aineet, joita P-glykoproteiini kuljettaa

Klaritromysiini estää tehokkaasti kuljetusproteiini P-glykoproteiinia (Pgp), mikä saattaa johtaa tämän proteiinin kuljettamien vaikuttavien aineiden pitoisuuden suurenemiseen plasmassa. Lisäksi näiden lääkeaineiden jakautuminen kudoksiin, esim. keskushermostoon, saattaa tehostua. Pgp:n substraatin digoksiinin pitoisuus saattaa nousta, kun sitä käytetään yhdessä klaritromysiinin kanssa. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu seerumin digoksiinipitoisuuksien suurenemista, kun potilaille on annettu samanaikaisesti klaritromysiiniä ja digoksiinia. Joillakin potilailla on esiintynyt digoksiinimyrkytykseen viittaavia kliinisiä oireita, myös rytmihäiriöitä, jotka saattavat johtaa kuolemaan. Seerumin digoksiinipitoisuuksia on seurattava huolellisesti, jos potilaalle annetaan samanaikaisesti digoksiinia ja klaritromysiiniä.

##### Tsidovudiini

Samanaikainen, suun kautta tapahtuva klaritromysiinin ja tsidovudiinin anto HIV-infektiota sairastaville aikuispotilaille saattaa johtaa alentuneisiin tsidovudiinin vakaan tilan pitoisuuksiin. Klaritromysiini ilmeisesti häiritsee samanaikaisesti annetun peroraalisen tsidovudiinin imeytymistä, joten tämä yhteisvaikutus voidaan suurelta osin välttää pitämällä klaritromysiinin ja tsidovudiinin ottamisen välillä aina 4 tunnin tauko. Tätä yhteisvaikutusta ei ole esiintynyt HIV-positiivisilla lapsipotilailla, joille on annettu klaritromysiinisuspensiota yhdessä tsidovudiinin tai didanosiin kanssa. 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 (esim. fenytoiini ja valproaatti). On suositeltavaa määrittää näiden lääkkeiden pitoisuudet seerumissa, jos niitä käytetään samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Pitoisuuksien suurenemista on ilmoitettu.

##### Muut ototoksiset lääkkeet, erityisesti aminoglykosidit

Jos klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti muiden ototoksisten lääkkeiden (erityisesti aminoglykosidien) kanssa, kuuloa ja tasapainoelimen toimintaa on seurattava hoidon aikana ja sen jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### **Molempiin lääkkeisiin kohdistuvan yhteisvaikutukset**

### Atatsanaviiri

Sekä klaritromysiini että atatsanaviiri ovat CYP3A:n substraatteja ja estäjiä, ja molempiin lääkeaineisiin kohdistuvista yhteisvaikutuksista on näyttöä. 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 terapeutinen leveys on suuri, joten annoksen pienentäminen ei todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti. Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min), klaritromysiiniannosta pienennetään 50 %. Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, klaritromysiiniannosta pienennetään 75 % sopivaa valmistemuotoa käyttäen. Klaritromysiinin annostus ei saa olla yli 1 g/vrk, jos sitä annetaan yhdessä jonkin proteaasineistäjän kanssa.

### Itrakonatsoli

Sekä klaritromysiini että itrakonatsoli ovat CYP3A:n substraatteja ja estäjiä, joten lääkkeet vaikuttavat toisiinsa. Klaritromysiini voi suurentaa itrakonatsolin pitoisuutta plasmassa ja itrakonatsoli taas klaritromysiinin pitoisuutta plasmassa. Jos potilas käyttää samanaikaisesti itrakonatsolia ja klaritromysiiniä, häntä on seurattava tarkoin farmakologisten vaikutusten voimistumisen tai pitenemisen oireiden ja löydösten varalta.

### Sakinaviiri

Sekä klaritromysiini että sakinaviiri ovat CYP3A:n substraatteja ja estäjiä, ja molempiin lääkeaineisiin kohdistuvista yhteisvaikutuksista on näyttöä. Kun 12 terveelle koehenkilölle 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 samanaikaisesti vain rajallisen aikaa. Pehmeillä liivatekapseleilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tulokset eivät välttämättä anna todenmukaista käsitystä kovien sakinaviiriliivatekapseleiden käytön yhteydessä esiintyvistä vaikutuksista. Pelkällä sakinaviirilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tulokset eivät välttämättä anna todenmukaista käsitystä sakinaviiri/ritonaviriin hoidon yhteydessä esiintyvistä vaikutuksista. Kun sakinaviiria käytetään samanaikaisesti ritonaviriin kanssa, on otettava huomioon ritonaviriin mahdollinen vaikutus klaritromysiiniin.

### Verapamiili

Klaritromysiiniä ja verapamiilia samanaikaisesti käyttävillä potilailla on havaittu hypotensiota, bradyarytmioita ja maitohappoasidoosia.

## **4.6 Raskaus ja imetys**

### Raskaus

Yli 200 raskaudesta saadut tiedot klaritromysiinin käytöstä kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana eivät osoita selviä merkkejä teratogeenisistä vaikutuksista tai haittavaikutuksista vastasyntyneen terveyteen. Tiedot rajoitetusta määrästä raskaana olleita naisia, jotka altistuivat kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana klaritromysiinille, osoittavat mahdollisen suurentuneen aborttiriskin. Toistaiseksi ei ole saatavilla muita soveltuvia epidemiologisia tietoja.

Eläintutkimuksista saadut tiedot ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. 5.3). Riski ihmisille ei ole tiedossa. Klaritromysiiniä tulee antaa raskaana oleville naisille ainoastaan, kun hyötyjä/haittoja on ensin tarkkaan punnittu.

### Imetys

Klaritromysiini ja sen aktiivinen metaboliitti erittyvät äidinmaitoon. Tästä johtuen rintaruokinnassa olevilla lapsilla saattaa esiintyä ripulia ja limakalvojen sieni-infektioita, minkä vuoksi imetys voidaan joutua lopettamaan. Herkistymisen mahdollisuus tulee ottaa huomioon. Hoidosta äidille saatua etua tulee verrata lapselle mahdollisesti aiheutuvaan riskiin.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klaritromysiinin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole saatavissa tietoa. Näitä toimintoja suoritettaessa mahdollisesti ilmaantuvat haittavaikutukset huimaus, pyörrytys, sekavuus ja hämmennys tulee ottaa huomioon.

## 4.8 Haittavaikutukset

### *a. Yhteenveto turvallisuusprofiilista*

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

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

### *b. Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko*

Tässä osiossa haittavaikutukset on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

#### Infektiot

Yleiset: Suusammas

Melko harvinaiset: Kandidiaasi, infektiot, emätintulehdus

Yleisyys tuntematon: Ruusu, erytrasma

Kuten muillakin antibiooteilla, pitkäaikainen käyttö saattaa johtaa vastustuskykyisten organismien liikakasvuun.

#### Veri ja imukudos

Melko harvinaiset: Leukopenia, trombosytomia

Hyvin harvinaiset: Trombosytopenia

Yleisyys tuntematon: Agranulosytoosi

#### Immuunijärjestelmä

Melko harvinaiset: Allergiset reaktiot urtikariasta ja lievästä ihottumasta anafylaksiaan.

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinaiset: Ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu

#### Psyykkiset häiriöt

Yleiset: Unettomuus

Melko harvinaiset: Ahdistuneisuus, hermostuneisuus, kirkuminen

Hyvin harvinaiset: Aistiharhat, psykoottinen häiriö, hämmennys, depersonalisaatio, masennus, poikkeavat unet ja sekavuus

#### Hermosto

Yleiset: päänsärky, hajuaiistin muutokset, makuaiistin häiriöt, dysgeusia

Melko harvinaiset: Huimaus, vapina

Hyvin harvinaiset: Parestesiat, kouristukset

Yleisyys tuntematon: Ageusia, parosmia, anosmia

#### Kuulo- ja tasapainoelin

Melko harvinaiset: Kiertohuimaus, kuulon heikkeneminen, tinnitus

Hyvin harvinaiset: palautuva kuulonmenetys  
Yleisyys tuntematon: Kuurous

#### Sydän

Melko harvinaiset: Sydämentykytys  
Hyvin harvinaiset: QT-ajan pidentyminen, kammiotakykardia ja kääntyvien kärkien takykardia.

#### Ruoansulatuselimistö

Yleiset: pahoinvointi, ripuli, oksentelu, vatsakipu, ruoansulatushäiriöt, suutulehdus, kielitulehdus, hampaiden ja kielen palautuvat värinmuutokset  
Melko harvinaiset: Gastriitti, ummetus, suun kuivuus, röyhtäily, ilmavaivat  
Hyvin harvinaiset: haimatulehdus. Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu hyvin harvoin klaritromysiinihoidon yhteydessä, ja se voi vaihdella vakavuudeltaan lievästä henkeä uhkaavaan.

#### Maksa ja sappi

Melko harvinaiset: Maksan toimintahäiriö, joka on yleensä ohimenevä ja palautuva, hepatiitti ja kolestaasi, joihin saattaa liittyä keltatautia.  
Hyvin harvinaiset: Fataalia maksan toimintahäiriötä on raportoitu erityisesti potilailla, joilla on ennestään maksasairaus, tai jotka käyttävät muita maksatoksisia lääkevalmisteita.

#### Iho ja ihonalainen kudος

Yleiset: Ihottuma, voimakas hikoilu  
Melko harvinaiset: Kutina, nokkosihottuma, makulopapulaarinen ihottuma  
Hyvin harvinaiset: Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaali nekrolyysi  
Yleisyys tuntematon: Lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita, akne

#### Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinaiset: nivelkipu, lihaskipu, lihasspasmit  
Yleisyys tuntematon: Myopatia

#### Munuaiset ja virtsatiet

Hyvin harvinaiset: interstitiaalinen nefriitti, munuaisten vajaatoiminta

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: Kuume, astenia

#### Tutkimukset

Yleiset: kohonnut veren ureatyyppi, maksan toimintakokeiden poikkeavuudet  
Melko harvinaiset: protrombiiniajan pidentyminen, kohonnut seerumin kreatiniini, ALAT-arvojen suureneminen, ASAT-arvojen suureneminen  
Hyvin harvinaiset: hypoglykemiaa on havaittu erityisesti yhteiskäytössä diabeteslääkkeiden ja insuliinin kanssa  
Yleisyys tuntematon: Poikkeava virtsan väri

#### ***c. Tiettyjen hättävähäikutusten kuvaus***

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa. Tämä on yleensä liittynyt vakavaan perussairauteen ja/tai muuhun samanaikaiseen lääkytukseen (ks. kohta 4.4).

Ripuliin on kiinnitettävä erityistä huomiota, sillä lähes kaikkien bakteerilääkkeiden (myös klaritromysiinin) käytön yhteydessä on ilmoitettu *Clostridium difficile* -ripulia, joiden vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin (ks. kohta 4.4)

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden (myös klaritromysiini) käytön yhteydessä on ilmoitettu pseudomembranoottista koliittia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. On siis tärkeää ottaa tämä mahdollisuus huomioon, jos potilaalle kehittyy ripuli bakteerilääkkeiden annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Jos potilaalla esiintyy jokin vaikea akuutti yliherkkyysoireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi, klaritromysiinihoito on lopetettava heti ja asianmukainen hoito aloitettava ripeästi (ks. kohta 4.4).

Kuten muitakin makrolidejä käytettäessä, myös klaritromysiinihoidon yhteydessä on harvinaisissa tapauksissa esiintynyt QT-ajan pitenemistä, kammiotakykardiaa ja kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohta 4.4 ja 4.5).

Joissakin rabdomyolyysia koskevilla raporteilla klaritromysiiniä oli käytetty samanaikaisesti statiinien, fibraattien, kolkisiin tai allopurinolin kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Klaritromysiinin ja kolkisiinin samanaikaisen käytön yhteydessä on lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu joskus kuolemaan johtanutta kolkisiinintoksisuutta etenkin iäkkäillä potilailla ja/tai munuaisten vajaatoimintapotilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Hypoglykemiaa on ilmoitettu harvoin, ja osa tapauksista esiintyi potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

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).

Klaritromysiinin käyttöön yhdessä varfariinin kanssa liittyy vakavien verenvuotojen, INR-arvon merkitsevän nousun ja protrombiiniajan merkitsevän pidentymisen riski. Jos potilas käyttää samanaikaisesti klaritromysiiniä ja suun kautta otettavaa antikoagulanttia, INR-arvoa ja protrombiiniaikaa on seurattava tiheästi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

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 samanlaisia lapsilla kuin aikuisillakin.

#### ***e. Muut erityisryhmät***

##### *Immuunipuutteiset potilaat*

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

1000 mg ja 2000 mg klaritromysiinin kokonaisvuorokausiannoksia käyttäneillä aikuispotilailla yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu, makuuain muuttokset, vatsakipu, ripuli, ihottuma, ilmavaivat, päänsärky, ummetus, kuulohäiriöt ja ASAT- ja ALAT-arvojen nousu. Muita harvemmin esiintyneitä haittavaikutuksia olivat hengenahdistus, unettomuus ja suun kuivuus. Haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 1000 ja 2000 mg käyttäneillä potilailla samaa luokkaa, mutta klaritromysiinin 4000 mg kokonaisvuorokausiannoksella se oli noin 3–4-kertainen.

Näillä immuunipuutteisilla potilailla laboratorioarvojen arvioinnit tehtiin analysoimalla niitä arvoja, jotka olivat kyseisen testin kohdalla selvästi poikkeavia (ts. erittäin korkeita tai alhaisia). Näiden

kriteerien perusteella noin 2–3 prosentilla potilaista, joiden klaritromysiiniannos oli 1 000 tai 2 000 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. 4000 mg/vrk käyttäneillä potilailla kaikki poikkeavat arvot (paitsi valkosoluarvot) olivat hieman yleisempiä.

#### **4.9 Yliannostus**

*Myrkytysoireet:*

Raportit osoittavat, että suurten klaritromysiiniannosten nauttimisen voidaan olettaa aiheuttavan maha-suolikanavan oireita. Yliannostusoireet saattavat pitkälti vastata haittavaikutusten profiilia. Bipolaarista häiriötä sairastaneella potilaalla oli havaittu muutoksia henkisessä tilassa, paranoidia käytöstä, hypokalemiata ja hypoksemiata 8 gramman klaritromysiiniannoksen nauttimisen jälkeen.

*Myrkytyksen hoito:*

Yliannostustapauksissa ei ole spesifistä antidoottia. Seerumin klaritromysiinipitoisuutta ei voida alentaa hemo- tai peritoneaalidialyysillä.

Yliannostukseen liittyviä allergisia reaktioita tulee hoitaa vatsahuuhtelulla ja tukihoidolla. Vakavia akuutteja allergiareaktioita, kuten anafylaktista shokkia tavataan erittäin harvoin. Ensimmäisten yliannostusoireiden ilmaantuessa klaritromysiinihoito tulee lopettaa ja tarvittavat tukitoimet tulee aloittaa välittömästi.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Makrolidit  
ATC-koodi: J01FA09

Toimintamekanismi:

Klaritromysiini vaikuttaa antibakteerisesti sitoutumalla herkän bakteerin 50s-ribosomaaliseen alayksikköön ja estämällä proteiinisynteesiä. Se on erittäin tehokas lukuisia aerobisia ja anaerobisia gram-positiivisia ja gram-negatiivisia organismeja vastaan. Klaritromysiinin MIC-arvo (minimum inhibitory concentration, pienin inhiboiva konsentraatio) on yleensä kaksi kertaa matalampi kuin erytromysiinin.

Klaritromysiinin 14-hydroksimetaboliitilla on myös antimikrobista aktiivisuutta. Tämän metaboliitin MIC-arvot ovat yhtä suuria tai kaksi kertaa suurempia kuin lähtöaineen MIC-arvot, paitsi *H. influenzae* kohdalla, jonka 14-hydroksimetaboliitti on kaksi kertaa aktiivisempi kuin lähtöaine.

Farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka

AUC- ja MIC-arvot ovat klaritromysiinin tehon kanssa parhaiten korreloivat farmakokineettiset ja -dynaamiset parametrit.

Resistenssimekanismi:

Hankinnaisen makrolidiresistenssin mekanismeja ovat vaikuttavaa ainetta aktiivisesti poistavat pumput, ribosomikohdetta muuntavan metylaasientsyymin indusoitua tai rakenteellinen muodostus, makrolidien hydrolyysi esteraasien avulla ja ribosomien 50S-kappaletta muuttavat kromosomimutaatiot.

Näin ollen klaritromysiinin, muiden makrolidien, klindamysiinin ja linkomysiinin välillä voi esiintyä ristiresistenssiä. Metisilliinille ja oksasilliinille resistentit stafylokokit (MRSA) ja penisilliiniresistentti

*Streptococcus pneumoniae* ovat resistenttejä kaikille tällä hetkellä saatavana oleville beetalaktaamiantibioteille ja makrolideille, kuten klaritromysiinille.

## Raja-arvot

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing -toimikunta)

patogeenit	herkkä (mg/l)	resistentti (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Ryhvät A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,51
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5

## Herkkyyks

Hankitun resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajan kuluessa joidenkin lajien kohdalla. Siksi paikallinen resistenssitilanne tulee selvittää etenkin vakavia infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa tulee pyytää asiantuntija-apua tilanteissa, joissa paikallinen resistenssitilanne on sellainen, ettei lääkkeen tehosta tietyissä infektiotyypeissä ole varmuutta.

Patogeenit, joiden kohdalla resistenssi voi olla ongelma: resistenssin vallitsevuus on vähintään 10 % vähintään yhdessä EU-maassa

<b>Yleisesti herkkät kannat</b>
Grampositiiviset aerobit
<i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>1</sup>
Gramnegatiiviset aerobit
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>s</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Helicobacter pylori</i> <sup>2</sup>
Muut
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <sup>o</sup>
<i>Legionella pneumophila</i> <sup>o</sup>
<i>Mycobacterium avium</i> <sup>o</sup>
<i>Mycobacterium chelonae</i>
<i>Mycobacterium intrazellulare</i> <sup>o</sup>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<b>Lajit, joiden kohdalla hankittu resistenssi saattaa olla ongelma</b>
Grampositiiviset aerobit
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliiniherkkä)
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliiniresistentti) <sup>+</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b>Luontaisesti resistentit organismit</b>
Gramnegatiiviset aerobit
<i>Escherica coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

- ° Päivitettyjä tietoja ei ole ollut saatavilla taulukoiden julkaisemishetkellä. Primaarikirjallisuuden, tieteellisen vakiokirjallisuuden ja terapeuttisten suositusten mukaan herkkyys on todennäköistä.
- \$ Useimpien luontaisesti herkkien isolaattien resistenssi on kohtalaista.
- + Resistenssiprosentit ovat yli 50 % vähintään yhdellä alueella.
- 1 Joissakin tutkimuksissa resistenssiprosentit olivat  $\geq 10$  %.
- 2 Resistenssiprosentti aikaisemmin hoidettujen potilaiden kohdalla on  $\geq 10$  %.

## Muut tiedot

Useimmat kontrolloiduista, satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista saadut tulokset osoittavat, että 7 päivän hoidolla, jossa klaritromysiiniä annetaan 500 mg kahdesti vuorokaudessa yhdistettynä toiseen antibioottiin, esimerkiksi amoksisilliiniin tai metronidatsoliin, ja esimerkiksi omepratsoliin (hyväksytyin annoksin), saavutetaan  $> 80$  %:n *H. pylori*n häätöaste maha- ja pohjukaissuolihaavapotilailla. Kuten oletettua, merkittävästi alhaisempi häätöaste havaittiin potilailla, joilta oli kokeen alkaessa eristetty metronidatsoliresistentti *H. pylori*. Näin ollen paikallinen resistenssitilanne ja paikalliset terapeutiset hoito-ohjeet tulee ottaa huomioon valittaessa sopivaa yhdistelmähoitoa *H. pylori*n häätämiseen. Lisäksi hoito-ohjelman uusimisen suunnittelussa tulee ottaa huomioon, että sitkeää infektiota sairastaville potilaille (ensisijaisesti herkkiä kantoja) saattaa kehittyä sekundaarinen resistenssi antimikrobiselle lääkeaineelle.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Imeytyminen:*

Klaritromysiini imeytyy nopeasti ja hyvin maha-suolikanavasta – etupäässä jejunumista – mutta se läpikäy perusteellisen ensikierron metabolian oraalisen annon jälkeen. 250 mg:n klaritromysiinitabletin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Suspension biologinen hyötyosuus on samansuuruinen tai hieman parempi kuin tabletin. Suspension farmakokineettinen profiili on samanlainen lapsilla ja aikuisilla. Ruoka hidastaa imeytymistä hieman, mutta ei vaikuta biologiseen hyötyosuuteen. Siksi klaritromysiiniä voidaan ottaa ruoasta riippumatta. Kemiallisen rakenteensa ansiosta (6-O-metyylierytromysiini) klaritromysiini kestää vatsahappoa melko hyvin. Klaritromysiinin huippupitoisuus plasmassa oli 1 – 2 mikrog/ml aikuisilla, jotka olivat saaneet 250 mg klaritromysiiniä kahdesti päivässä suun kautta. Annoksella 500 mg kahdesti päivässä klaritromysiinin huippupitoisuus plasmassa oli 2,8 mikrog/ml. Lapsilla todettiin seuraavat vakaan tilan parametrit 9. annoksen jälkeen (klaritromysiiniannos n. 7,5 mg/kg 2 kertaa päivässä):  $C_{\max}$  4,60 mikrog/ml, AUC 15,7 mikrog h/ml ja  $T_{\max}$  2,8 h. Vastaavat keskimääräiset arvot 14-OH-metaboliitille olivat 1,64 mikrog/ml, 6,69 mikrog h/ml ja 2,7 h.

Klaritromysiiniannoksella 250 mg kahdesti päivässä mikrobiologisesti aktiivinen 14-hydroksimetaboliitti saavuttaa 0,6 mikrog/ml:n huippupitoisuuden. Vakaa tila saavutetaan 2 päivän kuluessa lääkkeen annosta.

### *Jakautuminen:*

Klaritromysiini penetroituu hyvin kudoksiin, ja arvioitu jakautumistilavuus on 200-400 l. Klaritromysiinipitoisuudet ovat joissakin kudoksissa monta kertaa korkeampia kuin vaikuttavan aineen pitoisuus veressä. Kohonneita pitoisuuksia on havaittu sekä nielurisoissa että keuhkokuksessa. Klaritromysiini penetroituu hyvin myös mahalaukun limakalvon eritteisiin.

Klaritromysiinin sitoutumisaste plasman proteiineihin terapeuttisilla annoksilla on noin 80 %.

### *Metabolia ja eliminaatio:*

Klaritromysiini metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti maksassa. Metabolia tapahtuu pääasiassa N-dealkylaatiolla, oksidaatiolla ja stereoespesifisellä hydroksylaatiolla kohdassa C 14.

Klaritromysiinin farmakokinetiikka on ei-lineaarista johtuen maksametabolian saturaatiosta korkeilla annoksilla. Eliminaation puoliintumisaika pidentyi 2-4 tunnista (klaritromysiinin annostus 250 mg kahdesti päivässä) 5 tuntiin (klaritromysiinin annostus 500 mg kahdesti päivässä). Annoksella 250 mg joka 12. tunti, 14-hydroksi-metaboliitin puoliintumisaika oli 5-6 tuntia.

Kun radioaktiivista klaritromysiiniä annettiin suun kautta, 70 – 80 % radioaktiivisuudesta löytyi ulosteista. Noin 20 – 30 % klaritromysiinistä erittyy muuttumattomana virtsaan. Tämä osuus suurenee kun annosta suurennetaan. Munuaisten vajaatoiminta nostaa klaritromysiinin plasmapitoisuutta, jos annosta ei pienennetä.

Plasman kokonaispuhdistuman on arvioitu olevan noin 700 ml/min munuaispuhdistuman ollessa noin 170 ml/min.

#### *Erityisväestö*

Munuaisten vajaatoiminta: munuaisten toiminnan heikkeneminen johtaa klaritromysiinin ja aktiivisen metaboliitin suurentuneisiin plasmapitoisuuksiin.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

4 viikkoa kestäneissä eläinkokeissa klaritromysiinin toksisuuden havaittiin riippuvan annoksen koosta ja hoidon kestosta. Kaikilla lajeilla toksisuuden ensimmäiset merkit havaittiin maksassa, jossa vauriot pystyttiin koirilla ja apinoilla näkemään 14 päivän kuluessa.

Tähän toksisuuteen liittyviä systeemisiä altistusasoja ei tunneta, mutta toksiset annokset (300 mg/kg/vrk) olivat selvästi korkeampia kuin ihmisille suositellut terapeuttiset annokset. Muut kudokset, joissa tapahtui muutoksia olivat vatsa, kateenkorva ja muut lymfaattisen järjestelmän kudokset sekä munuaiset. Lähellä suositeltuja annoksia sidekalvon tulehdusta ja kyyneleritystä esiintyi vain koirilla. Erittäin suurilla, 400 mg/kg/vrk annoksilla joillekin koirille ja apinoille kehittyi sarveiskalvon sameutta ja/tai turvotusta. Toksisuusprofiili oli samanlainen nuorilla ja aikuisilla eläimillä vaikkakin vastasyntyneillä rotilla on raportoitu lisääntynyttä munuaistoksisuutta.

*In vitro*- ja *in vivo*- tutkimuksissa klaritromysiinillä ei ole todettu olevan genotoksisia vaikutuksia. Lisääntymistoksisuustutkimukset osoittivat, että klaritromysiinin anto annoksilla 2x kliininen annos kaneille (iv) ja 10x kliininen annos apinoille (po) johti spontaanien aborttien lisääntymiseen. Nämä annokset liittyivät maternaaliseen toksisuuteen. Sikiötoksisuutta tai teratogeenisuutta ei havaittu rottatutkimuksissa. Sydän- ja verisuoniepämuodostumia todettiin kuitenkin kahdessa rottatutkimuksessa annoksella 150 mg/kg/vrk. Hiirillä annoksella 70x kliininen annos suulakihalkiota esiintyi vaihtelevasti (3-30 %). Klaritromysiinin on todettu erittyvän imettävien eläinten maitoon.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

poloksameeri 188  
povidoni K-30  
hypromelloosi  
makrogoli 6000  
titaanidioksidi (E171)  
metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)  
trietyylisitraatti  
glyserolimonostearaatti  
polysorbaatti 80

sakkarooosi  
maltodekstriini  
kaliumsorbaatti  
vedetön, kolloidinen piidioksidi  
ksantaanikumi  
hedelmäpunssiaromi (luontaisia ja keinotekoisia aromiaineita, mm. maltodekstriiniä, muunnettua tärkkelystä ja maltolia).

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

Käyttövalmis oraalisuspensio 14 päivää.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C.

Käyttövalmis oraalisuspensio: Säilytä alle 25°C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

60 ml, 120 ml ja 240 ml HDPE-pullot, kierrettävä lapsiturvallinen PP-korkki ja PE/PP-mittaruisku oraaliseen annosteluun (5 ml), jossa merkit 2,5 ml, 3,75 ml ja 5 ml:n kohdalla, ja PP-mittalusikka, jossa merkit 1,25 ml, 2,5 ml ja 5 ml kohdalla.

Pakkauskoot:

25 mg/ml:

1 pullo sisältää 27,3 grammaa rakeita oraalisuspensiota varten, josta saadaan 40 ml käyttövalmista suspensiota (tarvittava vesimäärä 23,6 g) tai

34,1 g rakeita oraalisuspensiota varten, josta saadaan 50 ml käyttövalmista suspensiota (tarvittava vesimäärä 29,5 g) tai

41,0 g rakeita oraalisuspensiota varten, josta saadaan 60 ml käyttövalmista suspensiota (tarvittava vesimäärä 35,4 g) tai

47,8 g rakeita oraalisuspensiota varten, josta saadaan 70 ml käyttövalmista suspensiota (tarvittava vesimäärä 41,3 g) tai

54,6 g rakeita oraalisuspensiota varten, josta saadaan 80 ml käyttövalmista suspensiota (tarvittava vesimäärä 47,2 g) tai

68,3 g rakeita oraalisuspensiota varten, josta saadaan 100 ml käyttövalmista suspensiota (tarvittava vesimäärä 59,0 g) tai

81,9 g rakeita oraalisuspensiota varten josta saadaan 120 ml käyttövalmista suspensiota (tarvittava vesimäärä 70,8 g).

Kaksoispakkaus 2 x 60 ml: Molemmat pullot sisältävät 41,0 g rakeita oraalisuspensiota varten, joista kummastakin saadaan 60 ml käyttövalmista suspensiota (tarvittava vesimäärä 35,4 g kumpaankin).

50 mg/ml:

1 pullo sisältää 34,1 grammaa rakeita oraalisuspensiota varten, josta saadaan 50 ml käyttövalmista suspensiota (tarvittava vesimäärä 28,5 g) tai

41,0 g rakeita oraalisuspensiota varten, josta saadaan 60 ml käyttövalmista suspensiota (tarvittava vesimäärä 34,2 g) tai

47,8 g rakeita oraalisuspensiota varten, josta saadaan 70 ml käyttövalmista suspensiota (tarvittava vesimäärä 39,9 g) tai

54,6 g rakeita oraalisuspensiota varten, josta saadaan 80 ml käyttövalmista suspensiota (tarvittava vesimäärä 45,6 g) tai

68,3 g rakeita oraalisuspensiota varten, josta saadaan 100 ml käyttövalmista suspensiota (tarvittava vesimäärä 57 g).

Kaksoispakkaus 2 x 60 ml: Molemmat pullot sisältävät 41,0 g rakeita oraalisuspensiota varten, joista kummastakin saadaan 60 ml käyttövalmista suspensiota (tarvittava vesimäärä 34,2 g kumpaankin).

1, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100 pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet**

Pulloon lisätään 2/3 veden kokonaismäärästä ja ravistetaan hyvin, lisätään vettä merkkiin asti ja ravistetaan uudelleen. Pulloa tulee ravistaa hyvin aina ennen käyttöä.

Veden lisäämisen jälkeen valkoinen tai beigenvärinen suspensio.

Jos annos annetaan mittaruiskua käyttäen, tulee annostelutulppa kiinnittää pullon kaulaan.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Itävalta

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

25 mg/ml: 17753

50 mg/ml: 17754

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.1.2004

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.01.2011