

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Klacid 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Klaritromysiini 500 mg (laktobionaattina)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Kuiva-aine on valkeaa tai harmahtavaa kokkareista kylmäkuivattua jauhetta.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

- alahengitysteiden infektiot, kuten bronkiitti ja pneumonia (ks. kohta 4.4)
- ylähengitysteiden infektiot, kuten sinuiitti ja faryngiitti
- iho- ja pehmytkudosinfektiot, kuten follikuliitti, selluliitti ja ruusu (ks. kohta 4.4)
- yleistyneet tai paikalliset mykobakteeriinfektiot, joiden aiheuttajana on *Mycobacterium avium* tai *Mycobacterium intracellulare*. Paikalliset infektiot, joiden aiheuttaja on *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* tai *Mycobacterium kansasii*.

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Aikuiset

Suositusannostus aikuisille ja yli 18-vuotiaille on 1,0 g/vrk jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen, joista kumpikin annetaan sopivalla infuusionesteellä laimennettuna 60 minuutin infuusiona. Saatavilla ei toistaiseksi ole tietoja, jotka tukisivat laskimoon annettavan klaritromysiinin käyttöä lapsilla. Klaritromysiiniä ei saa antaa bolusannoksena eikä injektiona lihakseen.

##### Pediatriset potilaat

Saatavissa olevan tiedon perusteella laskimoon annettavan klaritromysiinivalmisteen käytöstä alle 12-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Annostus nuorilla (12-18-vuotiailla) on sama kuin aikuisilla.

##### Mykobakteeri-infektiot

Toistaiseksi ei ole käytettävissä tutkimustietoa klaritromysiinin laskimonsisäisestä käytöstä potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt. Klaritromysiinin oraalista lääkemuodosta on kuitenkin kokemuksia HIV-potilaiden hoidossa. Yleistyneissä tai paikallisissa infektioiden (*M. avium*, *M.*

*intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*) suositusannostus on aikuisilla 1000 mg/vrk kahteen annokseen jaettuna.

Laskimonsisäisen annon kesto tulisi rajoittaa 2-5 vuorokauteen vaikeasti sairaan potilaan hoidossa, ja oraaliseen lääkemuotoon on siirryttävä heti, kun lääkäri katsoo sen mahdolliseksi.

#### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten vajaatoimintapotilailla, joiden kreatiinipuhdistuma on alle 30 ml/min, klaritromysiiniannos on pienennettävä puoleen suositusannoksesta. Hoidon kesto munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on korkeintaan 14 vuorokautta.

#### Valmisteen käsittely

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys makrolidiantibioteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti tikagrelorin 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).

Klaritromysiiniä ei saa antaa potilaille, joilla on hypokalemia (riski QT-ajan pidentymiselle) (ks. kohta 4.4).

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

Klaritromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien) kanssa, jotka metaboloituvat laajalti CYP3A4:n välityksellä (lovastatiini ja simvastatiini) kohonneen myopatiariskin vuoksi, mukaan lukien rhabdomyolyyssi (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 heptosellulaarista ja/tai kolestaattista hepatiittia, johon voi liittyä ikterusta. Nämä maksan toimintahäiriöt voivat olla vaikeita ja ne ovat yleensä palautuvia. Kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8) on ilmoitettu. Joillakin potilailla on mahdollisesti ollut entuudestaan maksasairaus tai he ovat mahdollisesti käyttäneet muita maksatoksisia valmisteita. Potilaita on neuvottava lopettamaan hoito ja ottamaan yhteys lääkäriin, jos heille kehittyy maksasairauden oireita ja löydöksiä, esim. ruokahaluttomuutta, ikterusta, virtsan tummuutta, kutinaa tai vatsan alueen aristusta.

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

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

*C. difficile* aiheuttaman ripulin mahdollisuus on otettava huomioon, jos antibioottien käytön yhteydessä ilmenee ripulia. *C. difficile* 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. kohdat 4.5 ja 4.8). Kolkisiinin ja klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

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

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

#### Kardiovaskulaariset tapahtumat:

Makrolideilla, kuten klaritromysiinillä, toteutetussa hoidossa on esiintynyt sydämen repolarisaation ja QT-ajan pidentymistä, mihin liittyy sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisen riski (ks. kohta 4.8). Siten koska kammioarytmioiden riski (kääntyvien kärkien takykardia mukaan lukien) saattaa seuraavissa tilanteissa olla suurentunut, on noudatettava varovaisuutta annettaessa klaritromysiiniä seuraaville potilaille:

- potilaille, joilla on sepelvaltimotauti, vaikea sydämen vajaatoiminta, johtumishäiriöitä tai kliinisesti merkittävä bradykardia
- potilaille, joilla on elektrolyyttihäiriö, kuten hypomagnesemia. Klaritromysiiniä ei saa antaa potilaille, joilla on hypokalemia (ks. kohta 4.3).
- potilaille jotka käyttävät samanaikaisesti muita lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (ks. kohta 4.5)

- klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti astemitsolin, sisapridin, pimotsidin tai terfenadiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)
- potilaille, joilla on synnynnäinen tai hankinnainen QT-ajan pidentyminen tai anamneesissa kammioarytmioita (ks. kohta 4.3) ei saa käyttää klaritromysiiniä.

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 aiheellisenä vain joidenkin iho- ja pehmytkudosinfektioiden hoidossa. Näitä ovat esim. *Corynebacterium minutissimum* -mikrobin aiheuttamat infektiot, akne, ruusu ja tilanteet, joissa penisilliiniä ei voida käyttää.

Jos 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 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.

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

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

#### Apuaineet:

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

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

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

#### Sisapridi, pimotsidi, astemitsoli 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 terapeutisen 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 pienemiseen 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 ritonaviiriin (200 mg 8 tunnin välein) ja klaritromysiinin (500 mg 12 tunnin välein) samanaikainen käyttö esti klaritromysiinin metaboliaa huomattavasti. Ritonaviiriin samanaikainen käyttö suurensi klaritromysiinin  $C_{max}$ -arvoja 31 %,  $C_{min}$ -arvoja 182 % ja AUC-arvoja 77 %. 14-OH-klaritromysiinin muodostus estyi käytännössä täysin. Klaritromysiinin terapeutinen leveys on suuri, joten annosmuutokset eivät todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaistoiminta on normaali.

Jos potilaalla on keskivaikkea 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 proteaasineestäjien kanssa (ks. kohta 4.2).

Annoksen muuttamista samaan tapaan pitää harkita, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta ja ritonaviiriä käytetään muiden HIV-proteaasineestäjien kuten atatsanaviiriin tai sakinaviiriin 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 klaritromysiiniaktiivisuutta, 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 käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää samanaikaisesti CYP3A:n substraateiksi tiedettyjä lääkkeitä, etenkin, jos CYP3A:n substraatin turvallinen pitoisuusalue on kapea (esim. karbamatsepiini) ja/tai substraatti metaboloituu suurena määrinä tämän entsyymin vaikutuksesta.

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

Seuraavien lääkkeiden tai lääkeryhmien tiedetään tai epäillään metaboloituvan saman CYP3A-isoentsyymin kautta: alpratsolaami, astemitsoli, karbamatsepiini, silostatsoli, sisapridi, siklosporini, disopyramidi, ergotalkaloidit, ibrutinibi, lovastatiini, metyyliiprednisoloni, midatsolaami, omepratsoli, suun kautta otettavat antikoagulantit (esim. varfariini), epätyypilliset psykoosilääkkeet (esim. ketiapiini), pimotsidi, kinidiini, rifabutiini, sildenafili, simvastatiini, sirolimuusi, takrolimuusi, terfenadiini, triatsolaami ja vinblastiini (lista ei ole täydellinen). Läkkeitä, joiden yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa välittyvät vastaavilla mekanismeilla muiden CYP450-järjestelmän isoentsyymien kautta, ovat mm. fenytoiini, teofylliini ja valproaatti.

### Rytmihäiriölääkkeet

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

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

### Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet/ insuliini

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

### Omepratsoli

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

### Sildenafili, tadalafiili ja vardenafiili

Kaikki nämä fosfodiesteri-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 fosfodiesteri-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, metyyliprednisoloni, vinblastiini ja silostatsoli.

### ***Muut yhteisvaikutukset***

#### Aminoglykosidit

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

#### Kolkisiini

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

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

#### Digoksiini

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

#### Tsidovudiini

Jos klaritromysiinitabletteja annetaan samanaikaisesti suun kautta otettavan tsidovudiinin kanssa aikuisille HIV-potilaille, klaritromysiini saattaa pienentää vakaan tilan tsidovudiinipitoisuuksia. Klaritromysiinin arvellaan vaikuttavan samanaikaisesti suun kautta otettavan tsidovudiinin imeytymiseen, joten tämä yhteisvaikutus voidaan suurelta osin välttää pitämällä klaritromysiinin ja tsidovudiinin ottamisen välillä aina 4 tunnin tauko.

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

#### Fenytoiini ja valproaatti

Spontaaniin ja julkaistujen yhteisvaikutusraporttien mukaan CYP3A-estäjillä kuten klaritromysiinillä on ollut yhteisvaikutuksia sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden ei katsota metaboloituvan CYP3A:n kautta, kuten fenytoiiniin 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 molemmat lääkkeet vaikuttavat toisiinsa. Klaritromysiinin (500 mg x 2) ja atatsanaviirin (400 mg x 1) samanaikainen anto kaksinkertaisti klaritromysiiniäiltistuksen ja pienensi 14-OH-klaritromysiiniäiltistusta 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 tule käyttää samanaikaisesti proteaasineistäjien kanssa.

### Kalsiumkanavan salpaajat

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

### Itrakonatsoli

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

### Sakinaviiri

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

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

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

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

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

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

## **4.6 He delmällisyys, raskaus ja ime tys**

## Raskaus

Klaritromysiinin turvallisuutta raskauden aikana käytettynä ei ole varmistettu. Erilaisiin hiirellä, rotalla, kaniinilla ja apinalla saatuihin tuloksiin perustuen alkion- ja sikiönkehitykseen kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Käyttöä raskauden aikana ei suositella ilman, että etuja punnitaan huolellisesti riskiä vasten.

## Imetys

Klaritromysiinin käytön turvallisuutta pikkulasten imetyksen aikana ei ole varmistettu. Klaritromysiini erittyy ihmisen rintamaitoon.

## Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa ei ole todettu viitteitä haitallisista vaikutuksista.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Klaritromysiinin vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tietoa. Ennen kuin potilas ajaa autoa tai käyttää koneita, on otettava huomioon, että valmisteen käyttöön saattaa liittyä huimausta, kiertohuimausta, 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 makuaistin 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 $\geq 1/10$	Yleiset $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Melko harvinaiset $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*
Infektiot			Ihonalaiskudoksen tulehdus <sup>1</sup> , kandidiaasi, gastroenteriitti <sup>2</sup> , infektiot <sup>3</sup> , emätintulehdus	Pseudomembranoottinen koliitti, ruusu
Veri ja imukudos			Leukopenia, neutropenia <sup>4</sup> , trombosytomia <sup>3</sup> , eosinofilia <sup>4</sup>	Agranulosytoosi, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä			Anafylaktistyyppiset	Anafylaktiset reaktiot,

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)*
			reaktiot <sup>1</sup> , yliherkkyys	angioedeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	Ahdistuneisuus, hermostuneisuus <sup>3</sup>	Psykoottiset häiriöt, sekavuus <sup>5</sup> , depersonalisaatio, masennus, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, aistiharhat, poikkeavat unet, mania
Hermosto		Dysgeusia, päänsärky	Tajunnan menetys <sup>1</sup> , liikehäiriöt <sup>1</sup> , huimaus, uneliaisuus <sup>5</sup> , vapina	Kouristuskohtaukset, ageusia, parosmia, anosmia, pistely
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus, kuulon heikkeneminen, tinnitus	Kuurous
Sydän			Sydämenpysähdys <sup>1</sup> , eteisvärinä <sup>1</sup> , QT-ajan pidentyminen, lisälyönnit <sup>1</sup> , sydämentykytys	Kääntyvien kärkien takykardia, kammiotakykardia, kammiovärinä
Verisuonisto		Vasodilataatio <sup>1</sup>		Verenvuoto
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Astma <sup>1</sup> , nenäverenvuoto <sup>2</sup> , keuhkoembolia <sup>1</sup>	
Ruoansulatuselimistö		Ripuli, oksentelu, dyspepsia, pahoinvointi, vatsakipu	Esofagiitti <sup>1</sup> , ruokatorven refluksitauti <sup>2</sup> , gastriitti, peräaukon kipu <sup>2</sup> , stomatiitti, glossiitti, vatsan turvotus <sup>4</sup> , ummetus, suun kuivuus, röyhtäily, ilmavaivat	Akuutti haimatulehdus, kielen värimuutokset, hampaiden värimuutokset
Maksa ja sappi		Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet	Kolestaasi <sup>4</sup> , maksatulehdus <sup>4</sup> , kohonneet ALAT-arvot, kohonneet ASAT-arvot, kohonneet GGT-arvot <sup>4</sup>	Maksan vajaatoiminta, hepatosellulaarinen ikterus
Iho ja ihonalainen kudus		Ihottuma, voimakas hikoilu	Rakkulainen ihotulehdus <sup>1</sup> , kutina, nokkosihottuma, makulopapulaarinen ihottuma <sup>5</sup>	Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset (kuten akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lääkeihottuma, johon

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)*
				liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)), akne
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasspasmit <sup>3</sup> , tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys <sup>1</sup> , lihaskipu <sup>2</sup>	Rabdomyolyysi <sup>2,6</sup> , myopatia
Munuaiset ja virtsatiet			Veren kreatiniiniarvojen nousu <sup>1</sup> , veren urea-arvojen nousu <sup>1</sup>	Munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinfriitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan laskimotulehdus <sup>1</sup>	Injektiokohdan kipu <sup>1</sup> , injektiokohdan tulehdus <sup>1</sup>	Huonovointisuus <sup>4</sup> , kuume <sup>3</sup> , astenia, rintakipu <sup>4</sup> , vilunväristykset <sup>4</sup> , väsymys <sup>4</sup>	
Tutkimukset			Poikkeava albumiini-/globuliinisuhde <sup>1</sup> , AFOS-arvon nousu <sup>4</sup> , veren laktaattidehydrogenaasi-arvojen nousu <sup>4</sup>	INR-arvon nousu, protrombiiniajan pidentyminen, poikkeava virtsan väri

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

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

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

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

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

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

### c. Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Joissakin rabdomyolyysia koskeneissa raporteissa klaritromysiiniä oli käytetty samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla tiedetään olevan yhteys rabdomyolyysiin, kuten statiinit, fibraatit, kolkisiini tai allopurinoli (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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

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

suositellaan siirtymistä toisen klaritromysiini valmistemuodon (esim. suspension) tai toisen antibiootin käyttöön.

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

#### **d. *Pediatriset potilaat***

Lapsille tarkoitettuja klaritromysiinisuspensioita on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa 6 kk–12 v ikäisillä lapsilla. Alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa on käytettävä lapsille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota. Laskimoon annettavasta klaritromysiinistä ei voida antaa annostussuosituksia alle 12-vuotiaille potilaille, sillä tietoja ei ole riittävästi.

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

#### **e. *Muut erityisryhmät***

##### *Immuunipuutteiset potilaat*

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

1 000 mg/vrk ja 2 000 mg/vrk klaritromysiinikokonaisannoksia käyttäneillä aikuispotilailla yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu, makuuainin muutokset, 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 1 000 mg ja 2 000 mg käyttäneillä potilailla samaa luokkaa, kun taas 4000 mg klaritromysiinikokonaisannoksella se oli noin 3–4-kertainen.

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 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.

##### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksissa klaritromysiini-infuusio on keskeytettävä ja kaikki tarpeelliset tukihoidotoimenpiteet on aloitettava.

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 hypoksemiaa.

Yliannostukseen liittyviä haittavaikutuksia tulisi hoitaa poistamalla imeytymätön lääkeaine elimistöstä ja aloittamalla tukihoitotoimenpiteet 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

Klaritromysiini on puolisynteettinen makrolidiantibiootti, joka valmistetaan korvaamalla erytromysiinin laktonirenkaan kohdassa 6 oleva hydroksyylieryhmä  $\text{CH}_3\text{O}$ -ryhmällä. Täsmällisemmin ilmaistuna klaritromysiini on 6-O-metyylierytromysiini A. Valkea tai harmahtava jauhe on lähes hajuton ja veteen liukenematon ja liukenee huonosti etanoliin, metanoliin ja asetonitriliin.

Klaritromysiinin antibakteerinen vaikutus perustuu siihen, että se sitoutuu herkkien bakteerien ribosomien 50S-alayksiköihin ja estää siten proteiinisynteesiä.

#### Raja-arvot

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

Raja-arvot (MIC, µg/ml)		
Mikro-organismi	Herkät (≤)	Resistentit (>)
<i>Streptococcus spp.</i>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 µg/ml	2 µg/ml
<i>Haemophilus spp.</i>	1 µg/ml	32 µg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml

Klaritromysiiniä käytetään *H. pylori*n hävittämiseen. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) on määrittänyt herkkien kantojen MIC raja-arvoksi ≤ 0,25 µg/ml.

#### Mikrobiologia:

Klaritromysiini tehoaa *in vitro* erinomaisesti sekä standardeihin bakteerikantoihin että kliinisiin isolaatteihin. Se tehoaa erittäin hyvin moniin aerobisiin ja anaerobisiin grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin mikrobeihin. Klaritromysiinin pienimmät estävät pitoisuudet (MIC-arvot) ovat yleensä yhtä log laimennosta vahvempia kuin erytromysiinin MIC-arvot.

*In vitro* tulokset osoittavat myös, että klaritromysiini tehoaa erinomaisesti *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* - ja *Helicobacter (Campylobacter) pylori* -kantoja vastaan. *In vitro* ja *in vivo* tutkimukset osoittavat, että se tehoaa hyvin myös kliinisesti merkittäviin mykobakteerilajeihin. *In vitro* -tutkimusten perusteella *Enterobacteriaceae* ja *Pseudomonas*-lajit ja muut laktoosinegatiiviset gramnegatiiviset bakteerit eivät ole herkkiä klaritromysiinille.

Klaritromysiinin on osoitettu tehoavan useimpiin seuraavien mikrobien kantoihin sekä *in vitro* että kliinisissä infektioissa (ks. kohdat 4.1 ja 4.2):

Aerobiset grampositiiviset mikrobit

*Staphylococcus aureus*

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

*Listeria monocytogenes*

Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria gonorrhoeae*

*Legionella pneumophila*

Muut mikrobit

*Mycoplasma pneumoniae*

*Chlamydia pneumoniae* (TWAR)

Mykobakteerit

*Mycobacterium leprae*

*Mycobacterium kansasii*

*Mycobacterium chelonae*

*Mycobacterium fortuitum*

*Mycobacterium avium complex* (MAC), johon kuuluvat:

*Mycobacterium avium*

*Mycobacterium intracellulare*

Beetalaktamaasin tuotannon ei pitäisi vaikuttaa klaritromysiinin tehoon.

HUOM: Useimmat metisilliinille ja oksasilliinille resistentit stafylokokkikannat ovat resistenttejä myös klaritromysiinille.

*Helicobacter*

*Helicobacter pylori*

Bakteeriviljelmistä eristettiin *H. pylori* ja klaritromysiinin MIC-arvot määritettiin ennen hoitoa 104 potilaan aineistossa. Potilaista neljällä oli resistenttejä kantoja, kahdella herkkyydeltään alentuneita kantoja ja 98:lla herkkiä kantoja.

Seuraavat *in vitro* tiedot ovat käytettävissä, mutta niiden kliininen merkitys on epäselvä.

Klaritromysiini tehoa *in vitro* useimpiin seuraavien mikrobien kantoihin, mutta hoidon turvallisuutta ja tehoa näiden mikrobien aiheuttamissa kliinisissä infektioissa ei ole vahvistettu asianmukaisissa ja kontrolloiduissa tutkimuksissa.

Aerobiset grampositiiviset mikrobit

*Streptococcus agalactiae*

Streptokokit (C-, F-, G-ryhmä)

Viridans-ryhmän streptokokit

Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit

*Bordetella pertussis*

*Pasteurella multocida*

Anaerobiset grampositiiviset mikrobit

*Clostridium perfringens*

*Peptococcus niger*

*Propionibacterium acnes*



Anaerobiset gramnegatiiviset mikrobit  
*Bacteroides melaninogenicus*  
 Spirokeetat  
*Borrelia burgdorferi*  
*Treponema pallidum*  
 Kampylobakteeri  
*Campylobacter jejuni*

Klaritromysiinin tärkein metaboliitti ihmisellä ja muilla kädellisillä on mikrobiologisesti aktiivinen 14-OH-klaritromysiini. Tämä metaboliitti tehoaa useimpiin mikrobeihin yhtä hyvin tai 1-2 kertaa heikommin kuin lähtöaine, lukuun ottamatta *H. influenzae* bakteeria, jota vastaan sen teho on kaksinkertainen lähtöaineeseen verrattuna. Lähtöaineella ja 14-OH-metaboliitilla on bakteerikannasta riippuen joko additiivinen tai synergistinen vaikutus *H. influenzae* bakteeriin *in vitro* ja *in vivo*.

Klaritromysiini on todettu 2-10 kertaa tehokkaammaksi kuin erytromysiini useissa eläinten infektioimalleissa. Se osoittautui erytromysiiniä tehokkaammaksi esimerkiksi hiiren systeemisessä infektiossa, hiiren ihonalaisessa absessissa ja hiiren hengitystieinfektioissa, joissa aiheuttajina olivat *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* ja *H. influenzae*. Marsujen *Legionella*-infektiossa vaikutus oli vielä selvempi: vatsaonteloon annettu klaritromysiini oli annoksena 1,6 mg/kg/vrk tehokkaampi kuin erytromysiini annoksena 50 mg/kg/vrk.

Herkkymääritykset:

Estokehän halkaisijan mittaamiseen perustuvat kvantitatiiviset menetelmät ovat kaikkein tarkimpia arvioitaessa bakteerien herkkyyttä mikrobilääkkeille. Eräässä tällaisessa suositellussa menetelmässä käytetään imupaperiekkoja, joihin on imeytetty 15 mikrog klaritromysiiniä (Kirby-Bauer diffuusioteesti). Tuloksia tulkittaessa tässä testissä saatua estokehän halkaisijaa verrataan klaritromysiinin MIC-arvoihin. MIC-arvot määritetään lihaliemi- tai agarlainennusmenetelmällä. Haemophilus influenzaen herkkymäärityksissä suositellaan Haemophilus-elatusaineen (Haemophilus Test Medium, H.T.M.) käyttöä (National Committee of Clinical Laboratory Standards, NCCLS). Seuraavassa taulukossa on esitetty estokehän halkaisijan korrelaatio MIC-arvoihin:

Mikrobit	Klaritromysiinin tulkintastandardit			MIC (mikrog/ml)			
	Estokehän halkaisija	S	I	R	S	I	R
Kaikki mikrobit (paitsi Haemophilus ja stafylokokki)	≥18	14-17	≤13	≤1	2-4	≥8	
Stafylokokit	≥20	–	≤19	≤0,5	–	≥1	
<i>Haemophilus influenzae</i> HTM-elatusaineella* testattuna	≥13	12-13	≤10	≤8	16	≥32	

\*Haemophilus Test Medium S = herkkä I = herkkyydeltään alentunut R = resistentti

Jos laboratorio ilmoittaa näiden määritysten perusteella, että mikrobi on ”herkkä”, hoito todennäköisesti tehoaa infektion aiheuttaneeseen mikrobiin. Jos laboratorio ilmoittaa mikrobin olevan ”resistentti”, hoito ei todennäköisesti tehoa infektion aiheuttaneeseen mikrobiin. Jos mikrobi on ”herkkyydeltään alentunut”, lääkkeen hoitoteho on kyseenalainen tai mikrobi saattaa olla herkkä kyseiselle lääkkeelle, jos käytetään suurempia annoksia. (Jälkimmäisessä tapauksessa saatetaan käyttää myös ilmausta ”kohtalaisen herkkä”.)

## 5.2 Farmakokineetiikka

Klaritromysiinin eliminaatio on ei-lineaarista, ja siten sen kinetiikka on annoksesta riippuvaista. Vapaaehtoisilla tehdyssä kliinisessä kerta-annostutkimuksessa annettiin 500-1000 mg/250 ml klaritromysiiniä laskimoinfuusiona 60 minuutin aikana. Klaritromysiinin huippupitoisuus plasmassa

oli 5,16-9,40 mikrog/ml ja puoliintumisaika oli 3,8-4,5 tuntia. Aktiivisen metaboliitin 14-OH-klaritromysiinin puoliintumisaika oli 7,3-9,3 tuntia. Seitsemän päivän kliinisessä moniannostutkimuksessa koehenkilöt saivat 500 mg ja 750 mg/250 ml klaritromysiiniä 60 minuutin aikana. Klaritromysiinin huippupitoisuus plasmassa nousi tasolta 5,5 mikrog/ml tasolle 8,6 mikrog/ml. Puoliintumisaika oli 5,3 tuntia 500 mg:n annoksen jälkeen ja 4,8 tuntia 750 mg:n annoksen jälkeen. Aktiivisen metaboliitin 14-OH-klaritromysiinin puoliintumisaika oli 7,9 tuntia 500 mg:n annoksen ja 5,4 tuntia 750 mg:n annoksen jälkeen.

Proteiiniinsitoutumisaste on 70 %. Klaritromysiini penetroituu herkästi nielurisa- ja keuhkokudokseen, missä on mitattu 2- ja 5-kertaisia pitoisuuksia plasmaan nähden.

Klaritromysiini metaboloituu maksassa hydroksylaation ja demetylaation kautta. Heikentynyt maksan toiminta aiheuttaa hydroksimetaboliitin määrän pienenemisen. Heikentynyt munuaisten toiminta aiheuttaa klaritromysiinin pitoisuuden suurenemista plasmassa.

Mykobakteeri-infektiot: Huolimatta siitä, ettei tällä hetkellä ole kattavaa tietoa laskimonsisäisen klaritromysiinin käytöstä mykobakteeri-infektioissa, farmakokineettistä tietoa klaritromysiinitablettien käytöstä näissä infektioissa on olemassa. Klaritromysiinin ja 14-OH-klaritromysiinin vakaan tilan pitoisuudet HIV-positiivisille aikuisille annettujen normaalien klaritromysiiniannosten jälkeen olivat samanlaiset kuin muissa infektioissa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toksikologisissa tutkimuksissa hiirellä ja rotalla keskimääräinen tappava annos laskimoon annettavaa klaritromysiiniä oli hiirellä suurempi (184 mg/kg) kuin rotalla (64 mg/kg). Nämä arvot olivat pienemmät kuin annettaessa klaritromysiiniä muuta kautta.

Akuutti laskimoärsytys: Klaritromysiiniliuoksia on arvioitu niiden laskimoärsytyksen mahdollisuuden osalta kaniinin korvanlehden laskimossa. Tutkimuksessa todettiin, että hyvin väkevän (7,5) 30 mg/emästä/ml) kerta-annoksen antaminen aiheutti lievää ärsytystä.

Subakuuttia toksisuutta koskevissa tutkimuksissa apinoille ja rotille annettiin enimmillään 160 mg/kg/vrk, ja tuloksena oli vaikea laskimoärsytys; annokset eivät kuitenkaan olleet riittävän suuret aiheuttaakseen kohde-elintoksisuutta. Enimmillään annoksia 640 mg/kg/vrk käytettäessä havaittiin systeemistä toksisuutta samoissa kohde-elimissä kuin oraalilla klaritromysiinillä tehdyissä tutkimuksissa.

Rotalla, kaniinilla ja apinalla tehdyissä laskimoon annettavaa klaritromysiiniä koskevissa tutkimuksissa ei todettu merkkejä teratogeenisuudesta emolle toksisilla annoksilla. Klaritromysiinin anto johti keskenmenoon apinoilla, jotka saivat ihmisen normaaliannosta vastaavan annoksen kymmenkertaisena alkaen 20 päivää hedelmöityksen jälkeen. Toisessa, apinoilla tehdyssä tutkimuksessa ei todettu merkkejä sikiöön kohdistuvasta vaarasta annostasolla, joka oli 2,5-5 kertaa ihmisen normaali vuorokausiannos. Merkkejä mutageenisuudesta ei todettu tutkimuksissa, joissa arvioitiin klaritromysiinin mutageenisuutta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktobionihappo  
Natriumhydroksidi (pH-arvon säätämistä varten)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka on mainittu kohdassa 6.6.

### 6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Säilytysolosuhteet kantaliuokselle ja käyttövalmiille laimennetulle liuokselle:

Kantaliuos: Liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 48 tuntia 5 °C:ssa ja 24 tuntia 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmis kantaliuos tulisi käyttää heti. Ellei liuosta käytetä heti, säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja normaalisti säilytysaika saa olla enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, paitsi jos liuoksen valmistaminen/laimentaminen on tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Käyttövalmis laimennettu liuos: Liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 48 tuntia 5 °C:ssa ja 6 tuntia 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmis liuos tulisi käyttää heti. Ellei liuosta käytetä heti, säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja normaalisti säilytysaika saa olla enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, paitsi jos liuoksen valmistaminen/laimentaminen on tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### 6.4 Säilytys

Injektionpullot: Säilytä alle 30 °C. Herkkä valolle.

Säilytysolosuhteet kantaliuokselle ja käyttövalmiille laimennetulle liuokselle, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoost)

Injektionpullo 15 ml (tyyppi 1 lasia) jossa harmaa halobutyylitulppa. Tulppasuojus on alumiinia ja polypropeenia.

### 6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Infuusioneste valmistetaan seuraavasti:

1. Klaritromysiinikantaliuos valmistetaan lisäämällä 500 mg:n injektionpulloon 10 ml injektioneesteisiin käytettävää vettä. Käytä ainoastaan injektioneesteisiin käytettävää vettä, sillä muut injektioneesteet voivat aiheuttaa saostumista. Laimentamiseen ei tule käyttää säilytysaineita eikä epäorgaanisia suoloja sisältäviä infuusionesteitä. 1 ml kantaliuosta sisältää 50 mg klaritromysiiniä. Kantaliuoksen säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.
2. Kantaliuos (500 mg / 10 ml injektioneesteisiin käytettävää vettä) laimennetaan ennen käyttöä sekoittamalla se vähintään 250 ml:aan jotakin sopivaa infuusionestettä:  
5 % glukoosi + Ringerin laktaatti, 5 % glukoosi, Ringerin laktaatti, 5 % glukoosi + 0,3 % natriumkloridi, Normosol-M + 5 % glukoosi, Normosol-R + 5 % glukoosi, 5 % glukoosi + 0,45 % natriumkloridi sekä 0,9 % natriumkloridi. Käyttövalmiin liuoksen säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BGP Products AB  
Box 23033  
104 35 Tukholma  
Ruotsi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

14371

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5.2.2001 / 25.9.2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.10.2018