

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clarithromycin Hexal 250 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Clarithromycin Hexal 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg klaritromysiiniä.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 6,8 mg laktoosia ja 0,13 mmol (3,06 mg) natriumia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg klaritromysiiniä.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10,3 mg laktoosia ja 0,27 mmol (6,12 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, soikea, kupera, päällystetty tabletti, jakouurre molemmin puolin.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Clarithromycin Hexal kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu seuraavien bakteeri-infektioiden hoitoon aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla, kun infektion aiheuttaja on klaritromysiinille herkkä bakteeri (katso kohdat 4.4 ja 5.1):

- Bakteeriperäinen nielutulehdus
- Akuutti bakteeriperäinen sinuiitti (asianmukaisesti diagnosoituna)
- Bakteeriperäisen kroonisen keuhkoputkitulehduksen akuutti paheneminen (asianmukaisesti diagnosoituna)
- Lievä ja keskivaikea avohoitokeuhkokuume
- Lievät ja keskivaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot, kuten fOLLIKULIITTI, selluliitti ja ruusu.

Clarithromycin kalvopäällysteisiä tabletteja voidaan käyttää myös *Helicobacter pylori*n häätöhoitoon asianmukaisena yhdistelmänä antibakteerisen lääkityksen ja asianmukaisen mahahaavalääkkeen kanssa potilailla, joilla mahahaavaan liittyy *Helicobacter pylori* (ks. kohta 4.2).

Antibakteeristen aineiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Klaritromysiinin annostus riippuu potilaan kliinisestä tilasta, ja siitä päättää aina lääkäri.

#### Aikuiset ja nuoret (vähintään 12-vuotiaat)

Tavallinen annos on 250 mg kahdesti päivässä.

Vaikeissa infektioissa annos voidaan suurentaa 500 mg:aan kahdesti päivässä.

#### Lapset (alle 12-vuotiaat)

Clarithromycin Hexal 250/500 mg kalvopäällysteisten tablettien käyttöä ei suositella alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon.

Näille potilaille on käytettävä lapsille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota.

Kliinisissä lääketutkimuksissa klaritromysiinisuspensiota on annettu lapsille, joiden ikä vaihteli 6 kuukaudesta 12 vuoteen.

Yli 30 kg painavilla lapsilla noudatetaan aikuisia ja nuoria koskevaa annostelua.

Iäkkäät: Kuten aikuisille.

#### Helicobacter pylorin häätöhoito aikuisilla:

Potilaille, joilla on *Helicobacter pylori* -infektion aiheuttama maha- tai pohjukaissuolihaava, voidaan häätöhoidon aikana antaa 500 mg klaritromysiiniä kahdesti päivässä. *H. pylori* -häätöä koskevat yleiset suositukset on otettava huomioon.

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa: Annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen, ellei munuaistoiminta ole vaikeasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, klaritromysiiniannos tulee puolittaa, jolloin annetaan esim. 250 mg kerran päivässä ja vaikeammissa infektioissa 250 mg kahdesti päivässä.

Näillä potilailla hoitoa ei tule jatkaa yli 14 vuorokauden ajan.

#### Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Klaritromysiinin annossa potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, on oltava varovainen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Hoidon kesto:

Klaritromysiinihoidon kesto riippuu potilaan kliinisestä tilasta, ja lääkäri päättää siitä aina.

- Hoidon kesto on tavallisesti 6–14 vuorokautta.
- Hoitoa tulee jatkaa vähintään 2 vuorokautta oireiden häviämisen jälkeen.
- *Streptococcus pyogenes* -infektioissa (ryhmän A beetahemolyyttinen streptokokki) hoidon keston tulee olla vähintään 10 vuorokautta.
- *Helicobacter pylori* -infektion häätöhoidossa yhdistelmähoitoa. *H. pylori* -häätöä koskevat yleiset suositukset on otettava huomioon.

#### Antotapa

Clarithromycin Hexal voidaan ottaa aterioista riippumatta (ks. kohta 5.2).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Klaritromysiiniä ei saa käyttää, jos potilaan tiedetään olevan yliherkkä vaikuttavalle aineelle, muille makrolidiantibioteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Klaritromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti seuraavien vaikuttavien aineiden kanssa: astemitsoli, sisapridi, domperidoni, pimotsidi ja terfenadiini. Samanaikaisen käytön seurauksena voi olla QT-ajan pitenemistä ja sydämen rytmihäiriöitä kuten kammiotakykardiaa, kammioväriä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Tikagrelorin tai ranolatsiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

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

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

Klaritromysiinin kanssa ei saa käyttää samanaikaisesti HMG-CoA-reduktaasin estäjiä (statiineja), jotka metaboloituvat suuressa määrin CYP3A4:n välityksellä (lovastatiini ja simvastatiini), koska tämä suurentaa myopatian, myös rbdomyolyyysin, riskiä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

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

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

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

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

Kuten muidenkin voimakkaiden CYP3A4-estäjien käytön yhteydessä, klaritromysiiniä ei saa käyttää kolkisiinihoitoa saavilla potilailla.

#### **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 eliminoiduu pääasiassa maksan kautta. Maksan vajaatoimintapotilaiden antibiootihoidossa on siis noudatettava varovaisuutta. Myös keskivaiketta tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden klaritromysiinihoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Klaritromysiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu maksan toimintahäiriöitä, mukaan lukien maksaentsyymiarvojen kohoamista ja hepatosellulaarista ja/tai kolestaattista hepatiittia, johon voi liittyä ikterusta. Nämä maksan toimintahäiriöt voivat olla vaikeita ja ne ovat yleensä palautuvia. Joissakin tapauksissa on raportoitu kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa ja yleensä siihen on liittynyt vakavia taustalla olevia sairauksia ja/tai samanaikaista lääkkeiden käyttöä. Lopeta klaritromysiinin käyttö välittömästi, jos hepatiitin löydöksiä tai oireita, esim. ruokahaluttomuutta, ikterusta, virtsan tummuutta, kutinaa tai vatsan alueen aristusta, kehitty.

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.

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 antibiootihoidon 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. Peristaltikkaa estäviä lääkkeitä tulee välttää.

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 näillä potilailla (ks. kohta 4.5). Kolkisiinin ja klaritromysiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

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

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

#### Kardiovaskulaariset tapahtumat

Sydämen repolarisaation hidastumista ja QT-ajan pitenemistä, johon liittyy sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehitymisriski, on havaittu makrolidihoidon, myös klaritromysiinihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Seuraavat tilat voivat johtaa kammioperäisten rytmihäiriöiden (myös kääntyvien kärkien takykardian) riskin suurenemiseen, joten klaritromysiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta seuraavilla potilailla:

- Potilaat, joilla on sepelvaltimotauti, vaikea sydämen vajaatoiminta, johtumishäiriö tai kliinisesti merkittävä bradykardia.
- Potilaat, joilla on elektrolyyttitasapainon häiriö. Klaritromysiiniä ei saa antaa potilaille, joilla on hypokalemia (ks. kohta 4.3).
- Potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti muita lääkkeitä, joihin voi liittyä QT-ajan pitenemistä (ks. kohta 4.5).
- Klaritromysiinin samanaikainen käyttö astemitsolin, sisapridin, pimotsidin tai terfenadiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
- Klaritromysiiniä ei saa käyttää, jos potilaalla on synnynnäistä tai dokumentoitua hankinnaista QT-ajan pitenemistä tai anamneesissa kammiorytmioita (ks. kohta 4.3).

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

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

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

Vakavien akuuttien yliherkkyyksireaktioiden, kuten anafylaksin, vaikeiden ihoon kohdistuvien haittavaikutusten (kuten akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymän, toksinen epidermaalisen nekrolyysin ja lääkeainehottuman, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS-oireyhtymä), yhteydessä klaritromysiinihoito on lopetettava välittömästi ja asianmukainen hoito on aloitettava kiireellisesti.

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

HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit): Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava, jos klaritromysiiniä määrätään samanaikaisesti muiden statiinien kanssa. Rabdomyolyyssia on ilmoitettu klaritromysiiniä ja statiineja käyttävillä potilailla. Potilaita on seurattava myopatian oireiden ja löydösten varalta. Jos klaritromysiinin ja statiinien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, suositellaan pienimmän mahdollisen statiiniannoksen määräämistä. Tällöin voidaan harkita statiinia, jonka metabolia ei ole CYP3A-riippuvaista (esim. fluvastatiini) (ks. kohta 4.5).

Tablettimuotoiset diabeteslääkkeet/insuliini: Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden (kuten sulfonyyliureoiden) ja/tai insuliinin kanssa voi aiheuttaa merkitsevää hypoglykemiaa. Veren glukoositasapainon huolellinen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Peroraaliset antikoagulantit: Klaritromysiinin käyttöön yhdessä varfariinin kanssa liittyy vakavien verenvuotojen, INR-arvon (International Normalized Ratio) merkitsevän nousun ja protrombiiniajan merkitsevän pidentymisen riski (ks. kohta 4.5). Varovaisuutta on noudatettava annettaessa klaritromysiiniä yhdessä suun kautta otettavien suoravaikutteisten antikoagulanttien, kuten dabigatranin, rivaroksabaanin ja apiksabaanin, kanssa erityisesti potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää samanaikaisesti klaritromysiiniä ja suun kautta otettavaa antikoagulanttia, INR-arvoa ja protrombiiniaikaa on seurattava tiheästi.

Minkä tahansa mikrobilääkkeen, myös klaritromysiinin, käyttö *H. pylori*-infektion hoitoon voi johtaa lääkkeelle resistenttien mikrobien valikoitumiseen.

Kuten muitakin antibiootteja käytettäessä, pitkäaikainen käyttö voi suurentaa ei-herkkien bakteerien ja sienten määrää potilaan elimistössä. Mahdollisesti kehittyviä superinfektioita on hoidettava asianmukaisesti.

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

Clarithromycin Hexal sisältää laktoosia ja natriumia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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 vaikeiden yhteisvaikutusten mahdollisuuden vuoksi:**

Astemitsoli, sisapridi, pimotsidi, domperidoni ja terfenadiini

Klaritromysiinin ja sisapridin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu sisapridipitoisuuden nousua. 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 tiedetään muuttavan terfenadiinin vaikutustapaa. 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 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).

#### 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. kohdat 4.3 ja 4.4), sillä kyseiset statiinit metaboloituvat suuressa määrin CYP3A4:n välityksellä, ja klaritromysiinin samanaikainen käyttö suurentaa niiden pitoisuuksia plasmassa. Tämä suurentaa myopatian, myös rabdomyolyyysin, riskiä. Rabdomyolyyssia on ilmoitettu klaritromysiiniä ja näitä statiineja samanaikaisesti käyttävillä potilailla. Jos klaritromysiinihoitoa ei voida välttää, lovastatiini- tai simvastatiinihoito on keskeytettävä hoidon ajaksi.

Varovaisuutta on noudatettava, jos klaritromysiiniä määrätään samanaikaisesti statiinien kanssa. Jos klaritromysiinin ja statiinien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, suositellaan pienimmän mahdollisen statiiniannoksen määräämistä. Tällöin voidaan harkita statiinia, jonka metabolia ei ole CYP3A-riippuvaista (esim. fluvastatiini). Potilaita on seurattava myopatian oireiden ja löydösten varalta.

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

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

CYP3A-indusorit (esim. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, mäkikuisma) voivat indusoida klaritromysiinin metaboliaa, jolloin klaritromysiinipitoisuudet voivat laskea subterapeuttiselle tasolle 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-estäjän 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.

#### Etraviriini

Etraviriini pienensi klaritromysiiniaktiivisuutta, mutta aktiivisen metaboliitin, 14-OH-klaritromysiinin, pitoisuus suureni. 14-OH-klaritromysiinillä on vähäisempi vaikutus *Mycobacterium avium*-kompleksiin, joten kokonaisvaikutus tähän patogeeniin voi muuttua. Tästä syystä klaritromysiinille pitäisi harkita vaihtoehtoja *Mycobacterium avium*-kompleksia hoidettaessa.

#### 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

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa potilaille annettiin samanaikaisesti ritonaviiria 200 mg 8 tunnin välein ja klaritromysiiniä 500 mg 12 tunnin välein, havaittiin klaritromysiinin metaboliin huomattavaa estymistä. Klaritromysiinin  $C_{max}$ -arvo suureni 31 %,  $C_{min}$ -arvo suureni 182 % ja AUC suureni 77 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. 14-OH-klaritromysiinin muodostuminen estyi lähes täysin. Koska klaritromysiinin terapeuttinen leveys on suuri, annoksen pienentäminen ei todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, seuraavia annostusmuutoksia on harkittava: Jos potilaan  $CL_{CR}$  on 30–60 ml/min, klaritromysiiniannosta pienennetään 50 %. Jos potilaan  $CL_{CR}$  on alle 30 ml/min, klaritromysiiniannosta pienennetään 75 %. Klaritromysiinin annostus ei saa olla yli 1 g/vrk, jos sitä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.

Samankaltaisia annosmuutoksia on harkittava, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta ja ritonaviiria käytetään muiden HIV-proteasainestäjien kuten atatsanaviirin tai sakinaviirin farmakokinetiikan tehosteaineena (ks. kohta Molempiin lääkkeisiin kohdistuvat yhteisvaikutukset).

### **Klaritromysiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin**

#### CYP3A-välitteiset yhteisvaikutukset

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

Klaritromysiinin käyttö on vasta-aiheista, jos potilas käyttää CYP3A:n substraatteja (astemitsolia, sisapridia, domperidonia, pimotsidia tai terfenadiinia), sillä siihen liittyy QT-ajan pidentymisen ja sydämen rytmihäiriöiden, mukaan lukien kammiotakykardian, kammiovärinän ja kääntyvien kärkien takykardian riski (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Klaritromysiinin käyttö on vasta-aiheista myös käytettäessä torajyväalkaloideja, suun kautta otettavaa midatsolaamia, pääasiassa CYP3A4:n välityksellä metaboloituvia HMG-CoA-reduktaasin estäjiä (esim. lovastatiinia ja simvastatiinia), kolkisiinia, tikagreloria tai ranolatsiinia (ks. kohta 4.3).

Klaritromysiinin käytössä on 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.

Annosmuutoksia 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, sisapridi, siklosporiini, disopyramidi, domperidoni, ergotalkaloidit, ibrutinibi, lovastatiini, metyyliiprednisoloni, midatsolaami, omepratsoli, oraaliset antikoagulantit (esim. varfariini, rivaroksabaani ja apiksabaani), epätyypilliset

psykoosilääkkeet (esim. ketiapiini), pimotsidi, kinidiini, rifabutiini, sildenafili, simvastatiini, sirolimuusi, takrolimuusi, terfenadiini, triatsolaami ja vinblastiini; tämä luettelo ei kuitenkaan ole täydellinen. Lääkkeitä, joiden yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa välittyvät vastaavilla mekanismeilla muiden CYP450-järjestelmän isoentsyymien kautta ovat mm. fenytoiini, teofylliini ja valproaatti.

#### Rytmihäiriölääkkeet

Markkinoilletulon jälkeen klaritromysiinin ja kinidiinin tai disopyramidin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu kääntyvien kärkien takykardiaa. Näiden lääkkeiden ja klaritromysiinin samanaikaisen käytön aikana potilaan EKG:tä on seurattava QT-ajan pidentymisen varalta. Kinidiinin ja disopyramidin pitoisuuksia seerumissa on seurattava klaritromysiinihoidon aikana. Markkinoille tulon jälkeen klaritromysiinin ja disopyramidin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu hypoglykemiaa. Tästä syystä verensokeriarvoja on seurattava klaritromysiinin ja disopyramidin samanaikaisen käytön aikana.

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

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

#### Tablettimuotoiset diabeteslääkkeet/insuliini

Tiettyjä tablettimuotoisia diabeteslääkkeitä käytettäessä (esim. nateglinidi, repaglinidi) klaritromysiinin aiheuttama CYP3A-entsyymien esto saattaa samanaikaisessa käytössä johtaa hypoglykemiaan. Glukoositasapainon huolellinen seuranta on suositeltavaa.

#### Omepratsoli

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

#### Sildenafili, tadalafiili ja vardenafiili

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

#### Teofylliini, karbamatsepiini

Kliinisten tutkimustulosten mukaan veren teofylliini- ja karbamatsepiinipitoisuudet suurenevät lievästi mutta tilastollisesti merkitsevästi ( $p \leq 0,5$ ), 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-metaboliojia.

#### 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. 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, nitratssepaami, loratsepaami), kliinisesti merkittävät 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.

### *Muut lääkeyhteisvaikutukset*

#### Aminoglykosidit

Varovaisuutta on noudatettava, jos klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti muiden ototoksisten lääkkeiden (erityisesti 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 (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Digoksiini

Digoksiinin arvellaan olevan kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Klaritromysiinin tiedetään olevan P-gp-estäjä. Jos klaritromysiiniä ja digoksiinia annetaan samanaikaisesti, P-gp:n ja/tai CYP3A:n toiminnan estyminen voi suurentaa digoksiinialtistusta. 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 potilaille annetaan samanaikaisesti digoksiinia ja klaritromysiiniä.

#### Tsidovudiini

Jos klaritromysiinitabletteja annetaan samanaikaisesti suun kautta otettavan tsidovudiinin kanssa aikuisille HIV-potilaille, klaritromysiini saattaa pienentää vakaan tilan tsidovudiinipitoisuuksia. Klaritromysiini ilmeisesti häiritsee samanaikaisesti annetun oraalisen 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 didanosinin kanssa. Yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä, jos klaritromysiini annetaan infuusiona laskimoon.

#### Fenytoiini ja valproaatti

Spontaanien ja julkaistujen yhteisvaikutusraporttien mukaan CYP3A-estäjillä kuten klaritromysiinillä on ollut yhteisvaikutuksia sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden ei katsota metaboloituvan CYP3A:n kautta, kuten fenytoiinin ja valproaatin kanssa. On suositeltavaa määrittää näiden lääkkeiden pitoisuudet seerumissa, jos niitä käytetään samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Pitoisuuksien suurenemista on ilmoitettu.

### **Molempiin lääkkeisiin 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 proteaasinestäjän kanssa.

#### Kalsiumkanavan salpaajat

Hypotensioriskin vuoksi varovaisuutta on noudatettava, jos CYP3A4-välitteisesti metaboloituvia kalsiumkanavan salpaajia (esim. verapamiilia, amlodipiinia, diltiatseemia) käytetään samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Yhteisvaikutuksen vuoksi sekä klaritromysiinin että kalsiumkanavan salpaajien pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua. Hypotensiota, bradyarytmiaa ja maitohappoasidoosia on havaittu klaritromysiiniä ja verapamiilia samanaikaisesti käyttävillä potilailla.

#### 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 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 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/ritonaviirihoidon yhteydessä esiintyvistä vaikutuksista. Kun sakinaviiria käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa, on otettava huomioon ritonaviirin mahdollinen vaikutus klaritromysiiniin.

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

#### Raskaus

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

Käyttöä raskauden aikana ei suositella ilman, että etuja punnitaan huolellisesti riskejä vasten.

#### Imetys

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

## Hedelmällisyys

Klaritromysiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa ei ole todettu viitteitä haitallisista vaikutuksista.

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klaritromysiinin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tietoa. Ennen kuin potilas ajaa autoa tai käyttää koneita, on otettava huomioon, että valmisteen käyttöön saattaa liittyä huimausta, kierto- ja huimausta, sekavuutta ja ajan ja paikan tajun heikkenemistä.

Näön heikentyminen ja näön hämärtyminen voivat vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. Kohta 4.8)

### 4.8 Haittavaikutukset

#### *a. Yhteenvedo turvallisuusprofiilista*

Yleisimmin esiintyneitä 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 esiintyvyydessä 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, injektiokuiva-aine liuosta varten ja depottabletti.

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.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Yleiset <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Melko harvinaiset <math>\geq 1/1\,000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) *</b>
<b>Infektiot</b>			Ihonalaiskudoksen tulehdus <sup>1</sup> , kandidiaasi, gastroenteriitti <sup>2</sup> , infektiot <sup>3</sup> , emätintulehdus	Pseudomembranoottinen koliitti, ruusu
<b>Veri ja imukudos</b>			Leukopenia, neutropenia <sup>4</sup> , trombosytomia <sup>3</sup> , eosinofilia <sup>4</sup>	Agranulosytoosi, trombosytopenia
<b>Immuunijärjestelmä<sup>5</sup></b>			Anafylaktistyyppinen reaktio <sup>1</sup> Yliherkkyys	Anafylaktinen reaktio, angioedeema

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset ≥ 1/10</b>	<b>Yleiset ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) *</b>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>			Ruokahaluttomuus, ruokahalun heikkeneminen	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Unettomuus	Ahdistuneisuus, hermostuneisuus <sup>3</sup>	Psykoottinen häiriö, sekavuus <sup>5</sup> , depersonalisaatio, masennus, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, aistiharhat, poikkeavat unet
<b>Hermosto</b>		Makuaistin häiriöt, päänsärky, makuaistin muutokset	Tajunnan menetys <sup>1</sup> , dyskinesia <sup>1</sup> , huimaus, uneliaisuus <sup>5</sup> , vapina	Kouristuskohtaukset, ageusia, parosmia, anosmia, parestesiat
<b>Silmät</b>				Näköhäiriöt (näön hämärtyminen) Näön heikentyminen.
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			Kiertohuimaus, kuulon heikkeneminen, tinnitus	Kuurous
<b>Sydän</b>			Sydämenpysähdys <sup>1</sup> , eteisvärinä <sup>1</sup> , EKG:ssa todettava QT-ajan piteneminen, lisälyönnit <sup>1</sup> , sydämentykytys	Kääntyvien kärkien takykardia, kammiotakykardia, kammiovärinä
<b>Verisuonisto</b>		Vasodilataatio <sup>1</sup>		Verenvuoto <sup>8</sup>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			Astma <sup>1</sup> , nenäverenvuoto <sup>2</sup> , keuhkoembolia <sup>1</sup>	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		Ripuli, oksentelu, ylävatsavaivat, pahoinvointi, vatsakipu	Esofagiitti <sup>1</sup> , ruokatorven refluksitauti <sup>2</sup> , gastriitti, peräaukon kipu <sup>2</sup> , suutulehdus, kielitulehdus, vatsan pullotus <sup>4</sup> , ummetus, suun kuivuus, röyhtäily, ilmavaivat	Akuutti haimatulehdus, kielen värimuutokset, hampaiden värimuutokset

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset ≥ 1/10</b>	<b>Yleiset ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) *</b>
<b>Maksa ja sappi</b>		Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet	Kolestaasi <sup>4</sup> , maksatulehdus <sup>4</sup> , ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, GGT-arvon nousu <sup>4</sup>	Maksan vajaatoiminta hepatosellulaarinen ikterus
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		Ihottuma, voimakas hikoilu	Rakkulainen ihotulehdus <sup>1</sup> , kutina, nokkosihottuma, makulopapulaarinen ihottuma <sup>3</sup>	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS), akne, vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset (kuten akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP))
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Lihasspasmit <sup>3</sup> , tuki- ja liikuntaelimistön jäykkyys <sup>1</sup> lihaskipu <sup>2</sup>	Rabdomyolyyssi <sup>2,6</sup> , myopatia
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			Suurentunut veren kreatiinipitoisuus <sup>1</sup> suurentunut veren ureapitoisuus <sup>1</sup>	Munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinen nefriitti
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	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>	
<b>Tutkimukset</b>			Poikkeava albumiini-/globuliinisuhte <sup>1</sup> AFOS-arvon nousu <sup>4</sup> , veren laktaattidehydrogenaasiarvojen nousu <sup>4</sup>	INR-arvon nousu, protrombiiniajan piteneminen, poikkeava virtsan väri

<sup>1</sup> Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”injektiokuiva-aine liuosta varten” 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. *Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus*

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

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

Joissakin rbdomyolyysia koskevissa raporteissa klaritromysiiniä oli käytetty samanaikaisesti statiinien, fibraattien, kolkisiin tai allopurinolin kanssa (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).

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.

Haittavaikutusten yleisyyden, tyypin 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 ja 2 000 mg klaritromysiinin kokonaisvuorokausiannoksia käyttäneillä aikuispotilailla yleisimmien ilmoitettujen haittavaikutuksien olivat pahoinvointi, oksentelu, makuaiistin 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 ja 2 000 mg käyttäneillä potilailla samaa luokkaa, mutta klaritromysiinin 4 000 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. 4 000 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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

### Myrkytysoireet:

Ilmoitusten mukaan suurten klaritromysiini-määrien ottaminen suun kautta aiheuttaa todennäköisesti ruoansulatuskanavaoireita. Yksi potilas, jolla oli anamneesissa kaksisuuntainen mielialahäiriö, otti 8 g klaritromysiiniä, ja hänelle kehittyi psyykkisen tilan muutoksia, vainoharhaisuutta, hypokalemia ja hypoksemia.

Yliannostukseen liittyvät haittavaikutukset hoidetaan imeytymättömän lääkeaineen nopealla poistolla ja elintoimintoja tukevalla hoidolla.

Kuten muidenkin makrolidien kohdalla, hemodialyysi ja peritoneaalidialyysi eivät todennäköisesti juurikaan pienennä seerumin klaritromysiinipitoisuutta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

### Vaikutustapa:

Klaritromysiini on puolisynteettinen erytromysiini A -johdos. Sen antibakteerinen vaikutus perustuu siihen, että se sitoutuu herkkien bakteerien ribosomien 50S-alayksiköihin ja estää siten proteiinisynteesiä. Se tehoaa erittäin hyvin moniin aerobisiin ja anaerobisiin grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin mikrobeihin.

Myös klaritromysiinin 14-hydroksimetaboliitilla on mikrobeja torjuvaa vaikutusta. Metaboliitin MIC-arvot ovat samaa luokkaa tai kaksi kertaa suurempia kuin kanta-aineen MIC-arvot. Poikkeuksen muodostaa *H. influenzae*, jonka suhteen 14-hydroksimetaboliitti on 2 kertaa aktiivisempi kuin kanta-aine.

### Farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka

Klaritromysiini jakautuu laajalti kehon kudoksiin ja nesteisiin. Koska se läpäisee kudokset hyvin, solunsisäiset pitoisuudet ovat suurempia kuin seerumipitoisuudet.

Tärkeimpiä makrolidiaktiivisuuden ennustamiseen liittyviä farmakodynaamisia ominaisuuksia ei ole saatu täysin selville. Aika MIC-arvon yläpuolella ( $T > MIC$ ) voi korreloida parhaiten klaritromysiinin tehon kanssa, mutta koska hengitysteiden kudoksissa ja epiteelien pintanesteissä todetut klaritromysiinipitoisuudet ylittävät pitoisuudet plasmassa, plasmapitoisuuksiin perustuvien parametrien käyttö ei ehkä ennusta tarkasti hengitystieinfektioiden hoidossa saavutettavaa vastetta.

### Resistenssimekanismit:

Makrolidiantibiootteihin kohdistuvat resistenssimekanismit liittyvät antibiootin vaikutuskohdan muuntumiseen tai perustuvat muunteluun ja/tai antibiootin aktiiviseen ulosvirtaukseen.

Resistenssikehitys saattaa olla kromosomi- tai plasmidivälitteistä, indusoitua tai olla olemassa konstitutiivisesti. Makrolidiresistentit bakteerit tuottavat entsyymejä, joiden vaikutuksesta ribosomin RNA:ssa oleva residuaalinen adeniini metyloituu, jolloin antibiootin sitoutuminen ribosomiin estyy. Makrolidiresistentit mikrobit ovat yleensä ristiresistenttejä linkosamideille ja B-streptogramiineille

ribsomaalisen sitoutumiskohdan metylaation vuoksi. Klaritromysiini kuuluu myös tämän entsyymin voimakkaimpiin indusoreihin. Lisäksi makrolidit vaikuttavat bakteriostaattisesti estämällä ribosomien peptidyyliintransferaasia.

Klaritromysiinin, erytromysiinin ja atsitromysiinin välillä on täydellinen ristiresistenssi.

Metisilliinille resistentit stafylokokit ja penisilliinille resistentti *Streptococcus pneumoniae* ovat resistenttejä makrolideille, kuten klaritromysiinille.

### Raja-arvot

Klaritromysiinille on määritelty seuraavat raja-arvot, jotka erottavat herkät organismit resistenteistä organismeista. Raja-arvot ovat EUCAST-toimikunnan (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) määrittelemät, 01.01.2020 (v. 10.0):

Patogeeni	Lajikohtaiset klaritromysiinin raja-arvot	
	Herkkä	Resistentti
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. <sup>1</sup> (Ryhmät A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

<sup>1</sup> Erytromysiiniä voidaan käyttää testiaineena herkkyuden osoittamisessa klaritromysiinille.

### Herkkyys

Hankinnaisen resistenssin esiintyvyys tietyissä mikrobilajeissa voi vaihdella ajasta ja alueesta riippuen, ja paikalliset resistenssitiedot ovat tärkeitä erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa. Asiantuntijoita on konsultoitava tarvittaessa, jos lääkkeen hyödyllisyys on paikallisen resistenssitilanteen vuoksi kyseenalainen ainakin joidenkin infektioyppien kohdalla.

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

Yleisesti herkät lajit
<b>Grampositiiviset aerobit</b> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> Ryhmän F streptokokit <b>Gramnegatiiviset aerobit</b> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <b>Anaerobit</b> <i>Clostridium</i> spp. paitsi <i>C. difficile</i> <b>Muut mikro-organismit</b> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Clamydophila psitacci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycobacterium</i> spp.
Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma #
<b>Grampositiiviset aerobit</b> <i>Enterococcus</i> spp.+ <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkät ja metisilliiniresistentit+) <i>Staphylococcus epidermidis</i> + Ryhmien A*, B, C ja G streptokokit <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> *+



<p><b>Gramnegatiiviset aerobit</b>  <i>Haemophilus influenzae</i>§  <i>Helicobacter pylori</i></p> <p><b>Anaerobit</b>  <i>Bacteroides</i> spp.  <i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.</p> <p><b>Luontaisesti resistentit mikrobit</b></p>
<p><b>Gramnegatiiviset aerobit</b>  <i>Acinetobacter</i>  <i>Enterobacteriaceae</i>  <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><b>Anaerobit</b>  <i>Fusobacterium</i> spp.</p> <p><b>Muut mikrobit</b>  <i>Mycobacterium tuberculosis</i></p>

# ≥ 10 % resistentti vähintään yhdessä Euroopan unionin jäsenvaltiossa

\* Laji, jota kohtaan teho on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa (jos herkkä)

+ Ilmaisee lajin, jolle on todettu suuri resistenssi (eli yli 50 %) vähintään yhdellä EU:n alueella tai maassa

§ Makrolidien ja vastaavien antibioottien raja-arvot on määritetty siten, että villin tyypin *H. influenzae* on luokiteltu välimuotoiseksi.

## Muita tietoja

*Streptococcus pneumoniae*- ja *Streptococcus* spp. -bakteerien herkkyyttä klaritromysiiniille voidaan ennustaa erytromysiinitestauksen avulla.

Useimpien saatavana olevien, kontrolloitujen, satunnaistettujen kliinisten lääketutkimusten perusteella vaikuttaa siltä, että käyttämällä klaritromysiiniä 500 mg kahdesti päivässä yhdessä toisen antibiootin, kuten amoksisilliinin tai metrodinatsolin sekä esimerkiksi omepratsolin (sopivana määränä) 7 päivän ajan saavutetaan > 80 % onnistuminen *H. pylori*-bakteerin häädössä potilailla, joilla on maha-pohjukaissuolihaavoja. Kuten on odotettavissa, häätö onnistui selvästi harvemmin potilailla, joilla oli lähtötilanteessa metrodinastoliresistentejä *H. pylori*-isolaatteja. Tämän vuoksi resistanssin esiintyvyyttä koskevat paikalliset tiedot ja paikalliset hoito-ohjeet on otettava huomioon valittaessa sopivaa yhdistelmää *H. pylori*-häätöä varten. Lisäksi potilailla, joilla on sitkeä infektio, on uutta hoito-ohjelmaa valittaessa otettava huomioon mahdollisuus toissijaisen resistenssin kehittymisestä antimikrobiselle aineelle.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen:

Suun kautta otettu klaritromysiini imeytyy ruoansulatuskanavasta (lähinnä jejunumista) nopeasti ja hyvin, mutta se käy läpi voimakkaan ensikierron metabolian. 250 mg klaritromysiinitabletin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Ruoka hidastaa imeytymistä hiukan mutta ei vaikuta biologiseen hyötyosuuteen. Klaritromysiinitabletit voidaan siis ottaa ruokailusta riippumatta. Kemiallisen rakenteensa (6-O-metyylierytromysiini) takia klaritromysiini ei juurikaan hajoa mahahapon vaikutuksesta. Kun aikuisille annettiin suun kautta 250 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa, huippupitoisuudet plasmassa olivat 1–2 mikrog/ml. 500 mg x 2 klaritromysiiniannoksella huippupitoisuus plasmassa oli 2,8 mikrog/ml.

Kun klaritromysiiniä annettiin 250 mg kahdesti vuorokaudessa, mikrobiologisesti aktiivisen 14-hydroksimetaboliitin huippupitoisuus plasmassa oli 0,6 mikrog/ml. Vakaa tila saavutetaan 2 hoitopäivän kuluttua.

### Jakautuminen:

Klaritromysiini jakautuu hyvin eri aitoihin, ja sen arvioitu jakautumistilavuus on 200–400 l. Joissakin kudoksissa klaritromysiinipitoisuus muodostuu monta kertaa verenkierron pitoisuutta suuremmaksi.

Suurentuneita pitoisuuksia on havaittu sekä risa- että keuhkokudoksessa. Klaritromysiini jakautuu myös mahan limakalvoon.

Terapeuttisina pitoisuuksina klaritromysiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 80-prosenttisesti.

#### Biotransformaatio ja eliminaatio:

Klaritromysiini metaboloituu nopeasti ja suuressa määrin maksassa. Pääasiallisia metaboliamekanismeja ovat N-dealkylaatio, oksidaatio ja stereospesifinen hydroksylaatio kohdassa C 14.

Klaritromysiinin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen, koska maksametabolia saturoituu suurilla annoksilla. Eliminaation puoliintumisaika oli 2–4 tuntia annoksella 250 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa, ja se piteni 5 tuntiin annoksella 500 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa. Aktiivisen 14-hydroksimetaboliitin puoliintumisaika on 5–6 tuntia annoksella 250 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa.

Radioaktiivisen klaritromysiinin annon jälkeen 70–80 % radioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen. Noin 20–30 % klaritromysiinistä erittyy virtsaan muuttumattomassa muodossa. Tämä osuus suurenee annoksen suuretessa. Munuaisten vajaatoiminta suurentaa klaritromysiinin pitoisuuksia plasmassa, jos annosta ei pienennetä.

Arvioitu kokonaispuhdistuma plasmasta on noin 700 ml/min ja munuaispuhdistuma noin 170 ml/min.

#### Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: Heikentynyt munuaistoiminta johtaa klaritromysiinin ja aktiivisen metaboliitin pitoisuuksien suurenemiseen plasmassa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Neljä viikkoa kestäneissä eläinkokeissa klaritromysiinin toksisuuden havaittiin olevan sidoksissa annokseen ja hoidon keston. Kaikilla lajeilla ensimmäiset toksisuuden merkit havaittiin maksassa, jossa koiralla ja apinalla todettiin muutoksia 14 vuorokauden kuluessa. Tähän toksisuuteen liittyvän systeemisen altistuksen suuruutta ei tarkkaan tunneta, mutta toksiset annokset olivat selvästi suuremmat kuin ihmiselle suositellut hoitoannokset. Toksisuuden merkkejä havaittiin myös mahassa, kateenkorvassa ja muissa imukudoksissa sekä munuaisissa. Hoitoannosta lähellä olevilla annoksilla havaittiin silmien verestystä ja kyynelvuotoa vain koirilla. Kun annos oli 400 mg/kg/vrk, joillakin koirilla ja apinoilla havaittiin sarveiskalvon sameutta ja/tai turvotusta.

Kardiovaskulaarisia epämuodostumia havaittiin rotalla klaritromysiiniannostuksella 150 mg/kg/vrk. *In vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa klaritromysiinillä ei ole havaittu olevan mutageenisia vaikutuksia. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa klaritromysiini suurensi keskenmenoriskiä kaniinilla 2 x kliinistä annosta suuremmalla laskimoon annettuna annoksella ja apinalla 10 x kliinistä annosta suuremmalla suun kautta annettuna annoksella. Näihin annoksiin liittyi emoon kohdistuvaa toksisuutta. Rotalla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu alkiotoksisuutta eikä teratogeenisuutta. Hiirellä 70 x kliinistä annosta suurempi annos aiheutti suolakihalkiota vaihtelevassa määrin (3–30 %).

Klaritromysiiniä on löytenyt imettävien eläinten maidosta.

Klaritromysiinille ei ole tehty karsinogeenisyystutkimuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

mikrokiteinen selluloosa

kroskarmelloosinatrium  
magnesiumstearaatti  
selluloosajauhe  
vedetön kolloidinen piidioksidi

Kalvopäällyste:

hypromelloosi  
laktoosimonohydraatti  
titaanidioksidi (E171)  
makrogoli 4000

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu PVC/Al-läpipainopakkauksiin.

Läpipainopakkaukset on pakattu pahvirasioihin.

250 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkaus koot:

7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 30, 50, 60 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia

500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkaus koot:

7, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 30, 42, 50, 56, 60, 100 tai 140 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Hexal A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

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

250 mg: 17648

500 mg: 17649

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.02.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.02.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.08.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clarithromycin Hexal 250 mg filmdragerad tablett  
Clarithromycin Hexal 500 mg filmdragerad tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 250 mg klaritromycin.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 6,8 mg laktos och 0,13 mmol (3,06 mg) natrium.

En filmdragerad tablett innehåller 500 mg klaritromycin.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 10,3 mg laktos och 0,27 mmol (6,12 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit, oval, konvex, dragerad tablett med brytskåra på båda sidorna.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Clarithromycin Hexal filmdragerade tabletter är avsedda för behandling av följande bakterieinfektioner hos vuxna och ungdomar från 12 år, när infektionen är orsakad av en klaritromycinkänslig bakterie (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- Bakteriell faryngit
- Akut bakteriell sinusit (adekvat diagnostiserad)
- Akut exacerbation av bakteriell kronisk bronkit (adekvat diagnostiserad)
- Mild till måttlig samhällsförvärd pneumoni
- Hud- och mjukdelinfektioner av mild till måttlig svårighetsgrad, såsom flikkulit, cellulit och ros.

Clarithromycin Hexal filmdragerade tabletter kan också användas i lämplig kombination med antibakteriell behandlingsregim och ett lämpligt magsårsläkande läkemedel för eradikering av *Helicobacter pylori* hos patienter med *Helicobacter pylori*-associerat magsår (se avsnitt 4.2).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella läkemedel.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosen klaritromycin beror på patientens kliniska tillstånd och fastställs alltid av läkare.

### Vuxna och ungdomar (12 år och äldre)

Vanlig rekommenderad dos är 250 mg två gånger dagligen.

Vid allvarliga infektioner kan dosen ökas till 500 mg två gånger dagligen.

### Barn (under 12 år)

Clarithromycin Hexal 250/500 mg filmdragerade tabletter rekommenderas inte för barn under 12 år. För dessa patienter ska klaritromycin suspension för barn användas.

Kliniska prövningar har utförts med klaritromycin suspension för barn, hos barn från 6 månader till 12 års ålder.

För barn som väger över 30 kg följs samma dosering som för vuxna och ungdomar.

Äldre: Användning som för vuxna.

### Eradikering av *Helicobacter pylori* (hos vuxna):

För patienter med magsår eller sår på tolvfingertarmen orsakat av *Helicobacter pylori* kan 500 mg klaritromycin ges två gånger dagligen under eradikeringen. Hänsyn ska tas till allmänna riktlinjer för eradikering av *H. pylori*.

Dosering vid nedsatt njurfunktion: Dosjustering är vanligen inte nödvändig, om inte njurfunktionen är svårt nedsatt (kreatininclearance < 30 ml/min). Hos patienter med kreatininclearance mindre än 30 ml/min, bör dosen klaritromycin minskas till hälften, dvs. 250 mg en gång dagligen, eller 250 mg två gånger dagligen vid svårare infektioner.

Behandlingen bör inte pågå längre än 14 dagar för dessa patienter.

### Patienter med nedsatt leverfunktion:

Klaritromycin ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### Behandlingstid:

Behandlingstiden med klaritromycin beror på patientens kliniska tillstånd och fastställs alltid av läkare.

- Den vanliga behandlingstiden är 6 till 14 dagar.
- Behandlingen ska fortsätta åtminstone 2 dagar efter att symtomen försvunnit.
- Vid *Streptococcus pyogenes*-infektioner (grupp A betahemolytisk streptokock) ska behandlingen pågå i minst 10 dagar.
- Vid eradikering av *Helicobacter pylori*-infektion används kombinationsbehandling. Hänsyn ska tas till allmänna riktlinjer för eradikering av *H. pylori*.

### Administreringssätt

Clarithromycin Hexal kan tas oberoende av måltid (se avsnitt 5.2).

## **4.3 Kontraindikationer**

Klaritromycin är kontraindicerat hos patienter med känd överkänslighet mot den aktiva substansen klaritromycin, mot andra makrolider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering av klaritromycin och något av följande aktiva substanser är kontraindicerat: astemizol, cisaprid, domperidon, pimoqid och terfenadin, detta då kombinationen kan leda till QT-förlängning och hjärtarytmier, inklusive ventrikulär takykardi, kammarflimmer och torsades de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig behandling med tikagrelor eller ranolazin är kontraindicerat.

Samtidig behandling med klaritromycin och ergotamin eller dihydroergotamin är kontraindicerat då detta kan ge upphov till ergototoxicitet.

Klaritromycin ska inte ges till patienter med QT-förlängning i anamnesen (medfödd eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning) eller ventrikulär hjärtarytmi, inklusive torsades de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5).

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

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

Samtidig behandling med klaritromycin och oralt midazolam är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

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

Klaritromycin ska inte användas av patienter med svårt nedsatt leverfunktion i kombination med störning i njurfunktionen.

Som med andra starka CYP3A4-hämmare, ska klaritromycin inte användas av patienter som tar kolkicin.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Läkaren bör inte förskriva klaritromycin till gravida kvinnor utan att noga väga fördelarna mot riskerna, särskilt under de tre första månaderna av graviditeten (se avsnitt 4.6).

Försiktighet rekommenderas hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Klaritromycin elimineras huvudsakligen av levern. Därför bör försiktighet iaktas vid antibiotikabehandling hos patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet bör även iaktas vid administrering av klaritromycin till patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion.

Leverdysfunktion, inklusive ökade leverenzymmer, och hepatocellulär och/eller kolestatisk hepatit, med eller utan gulsot, har rapporterats med klaritromycin. Denna leverdysfunktion kan vara allvarlig och är vanligtvis reversibel. I vissa fall har leversvikt med dödlig utgång rapporterats och har i allmänhet associerats med allvarliga underliggande sjukdomar och/eller samtidig medicinering. Avbryt klaritromycin omedelbart om tecken och symtom på hepatit uppstår, såsom anorexi, gulsot, mörk urin, klåda eller öm buk.

Fall av nedsatt leverfunktion med dödlig utgång har rapporterats (se avsnitt 4.8). En del patienter kan ha haft befintliga leversjukdomar eller ha tagit andra levertoxiska läkemedel. Patienter bör instrueras att avbryta behandlingen och kontakta sin läkare om tecken och symtom på leversjukdomar utvecklas, t.ex. anorexi, gulsot, mörk urin, klåda eller öm buk.

Pseudomembranös kolit har rapporterats för nästan alla antibakteriella medel, inklusive makrolider, och kan variera i allvarlighetsgrad från mild till livshotande. *Clostridium difficile*-associerad diarré har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella medel, inklusive klaritromycin, och kan variera i allvarlighetsgrad från mild diarré till fatal kolit. Behandling med antibakteriella medel förändrar den normala tarmfloran, vilket kan leda till överväxt av *C. difficile*. *Clostridium difficile*-associerad diarré måste beaktas hos alla patienter som uppvisar diarré efter antibiotikaanvändning. Noggrann anamnes är nödvändigt eftersom *Clostridium difficile*-associerad diarré har rapporterats mer än två månader efter administrering av antibakteriella medel. Avbrytande av behandling med klaritromycin bör därför övervägas oavsett indikation. Mikrobiella tester bör utföras och lämplig behandling inledas. Läkemedel som hämmar peristaltiken bör undvikas.

Efter lansering har det förekommit rapporter om kolkicintoxicitet som en följd av användning av klaritromycin och kolkicin, i synnerhet hos äldre. En del av rapporterna gällde patienter med nedsatt njurfunktion. Dödsfall har rapporterats hos några sådana patienter (se avsnitt 4.5). Samtidig administrering av klaritromycin och kolkicin är kontraindicerat.

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

Försiktighet ska iakttas vid samtidig behandling med klaritromycin och andra ototoxiska läkemedel, särskilt med aminoglykosider. Övervakning av vestibulär och auditiv funktion bör utföras under och efter behandlingen.

#### Kardiovaskulära händelser

Förlängning av hjärtats repolarisation och QT-intervall som medför en risk att utveckla hjärtarytmi och torsades de pointes, har setts hos patienter behandlade med makrolider, inklusive klaritromycin (se avsnitt 4.8). Följande tillstånd kan leda till ökad risk för ventrikulära arytmier (inklusive torsades de pointes) och därför ska försiktighet iakttas vid användning av klaritromycin hos följande patienter:

- Patienter med kranskärslsjukdom, svår hjärtinsufficiens, retledningsstörningar eller kliniskt relevant bradykardi.
- Patienter med störningar i elektrolytbalansen. Klaritromycin får inte ges till hypokalemiska patienter (se avsnitt 4.3).
- Patienter som samtidigt tar andra läkemedel associerade med QT-förlängning (se avsnitt 4.5).
- Samtidig användning av klaritromycin, astemizol, cisaprid, pimozid eller terfenadin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
- Klaritromycin får inte användas om patienten har medfödd eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning eller ventrikulär arytm i anamnesen (se avsnitt 4.3).

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

Pneumoni: Det förekommer resistens mot makrolider hos *Streptococcus pneumoniae*-stammar och därför är det viktigt att bestämma känsligheten när klaritromycin förskrivs mot samhällsförvärd pneumoni. Vid sjukhusförvärd pneumoni bör klaritromycin användas i kombination med andra lämpliga antibiotika.

Hud- och mjukdelsinfektioner av mild till måttlig allvarlighetsgrad: Dessa infektioner är oftast orsakade av *Staphylococcus aureus* eller *Streptococcus pyogenes*, som båda kan vara resistenta mot makrolider. Det är därför viktigt att känslighetsbestämning utförs. I de fall där betalaktamantibiotika inte kan användas (t.ex. vid allergi), kan andra antibiotika, såsom klindamycin, vara förstavalet av läkemedel. För närvarande kan makrolider övervägas endast vid vissa hud- och mjukdelsinfektioner, t.ex. de som orsakas av *Corynebacterium minutissimum* (erytasma), akne, ros (erysipelas) och i situationer där penicillinbehandling inte kan användas.

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

Klaritromycin ska användas med försiktighet då det administreras samtidigt med läkemedel som inducerar cytokrom CYP3A4-enzym (se avsnitt 4.5).

HMG-CoA-reduktashämmare (statiner): Samtidig användning av klaritromycin med lovastatin eller simvastatin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av klaritromycin med andra statiner. Rabdomyolys har rapporterats hos patienter som tar klaritromycin och statiner. Patienter ska övervakas för tecken och symtom på myopati. I situationer där samtidig



användning av klaritromycin och statiner inte kan undvikas, rekommenderas att lägsta möjliga dos av statin förskrivs. Användning av en statin som inte är beroende av CYP3A-metabolism (t.ex. fluvastatin) kan då övervägas (se avsnitt 4.5).

Orala hypoglykemiska läkemedel/insulin: Samtidig användning av klaritromycin och orala hypoglykemiska läkemedel (t.ex. sulfonylurea) och/eller insulin kan resultera i en betydande hypoglykemi. Noggrann övervakning av blodglukosvärden rekommenderas (se avsnitt 4.5).

Orala antikoagulantia: Det finns en risk för allvarliga blödningar och betydande höjningar i International Normalized Ratio (INR) och signifikanta förlängningar i protrombintid när klaritromycin administreras tillsammans med warfarin (se avsnitt 4.5). Försiktighet ska iakttagas när klaritromycin administreras samtidigt med direktverkande orala antikoagulantia såsom dabigatran, rivaroxaban och apixaban, i synnerhet för patienter med stor blödningsrisk (se avsnitt 4.5). INR och protrombin bör övervakas regelbundet när patienter får klaritromycin och orala antikoagulantia samtidigt.

Användning av vilket som helst antibakteriellt medel, inklusive klaritromycin, för behandling av infektion orsakad av *H. pylori* kan leda till urval av mikrober som är resistenta för läkemedlet.

Långvarig användning kan, liksom med andra antibiotika, resultera i ökat antal okänsliga bakterier och svamp i patientens kropp. Om superinfektion uppstår bör lämplig behandling påbörjas.

Uppmärksamhet bör även fästas vid möjligheten till korsresistens mellan klaritromycin och andra makrolider, samt linkomycin och klindamycin.

Clarithromycin Hexal innehåller laktos och natrium.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

**Användning av följande läkemedel är strikt kontraindicerat på grund av risken för allvarliga läkemedelsinteraktioner:**

Astemizol, cisaprid, pimozid, domperidon och terfenadin

Förhöjda nivåer av cisaprid har rapporterats hos patienter som administrerats klaritromycin och läkemedel som innehåller cisaprid samtidigt. Detta kan resultera i QT-förlängning och hjärtarytmier, inklusive ventrikulär takykardi, kammarflimmer och torsades de pointes. Liknande effekter har observerats hos patienter som tagit klaritromycin och pimozid samtidigt (se avsnitt 4.3).

Det är känt att makrolider påverkar terfenadins verkningsmekanism. Detta har ibland varit associerat med hjärtarytmier, t.ex. QT-förlängning, ventrikulär takykardi, ventrikelflimmer, och torsades de pointes (se avsnitt 4.3). I en studie på 14 friska frivilliga, resulterade samtidig administrering av klaritromycin och terfenadin i en 2–3 gånger högre serumnivå av syrametaboliten av terfenadin samt förlängning av QT-intervallet. Detta hade dock inga kliniskt detekterbara effekter. Liknande effekter har observerats vid samtidig administrering av astemizol och andra makrolider.

Ergotamin/dihydroergotamin

Rapporter efter lansering tyder på att samtidig behandling med klaritromycin och ergotamin eller dihydroergotamin har associerats med ergototicitet kännetecknat av vasospasm och ischemi i extremiteter och annan vävnad inklusive centrala nervsystemet. Samtidig administrering av klaritromycin och dessa läkemedel är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

### Oralt midazolam

När midazolam administrerades tillsammans med klaritromycintabletter (500 mg 2 gånger dagligen) ökade AUC för midazolam 7-faldigt efter oral administrering. Oral administrering av midazolam samtidigt med klaritromycin är kontraindicerad.

### HMG-CoA-reduktashämmare (statiner)

Samtidig användning av klaritromycin och lovastatin eller simvastatin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.4) då dessa statiner till stor omfattning metaboliseras av CYP3A4 och samtidig behandling med klaritromycin ökar plasmakoncentrationerna av statinerna, vilket ökar risken för myopati, inklusive rabdomyolys. Rabdomyolys har rapporterats hos patienter som tagit klaritromycin samtidigt som dessa statiner. Om behandling med klaritromycin inte kan undvikas, måste behandling med lovastatin eller simvastatin avbrytas.

Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av klaritromycin med statiner. I situationer där samtidig användning av klaritromycin och statiner inte kan undvikas, rekommenderas att lägsta möjliga dos av statin förskrivs. Användning av en statin som inte är beroende av CYP3A-metabolism (t.ex. fluvastatin) kan då övervägas. Patienter ska övervakas för tecken och symptom på myopati.

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

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

Läkemedel som inducerar CYP3A (t.ex. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och johannesört) kan inducera metabolismen av klaritromycin. Detta kan resultera i subterapeutiska nivåer av klaritromycin och därmed minskad effekt. Dessutom kan det vara nödvändigt att övervaka plasmanivåerna av CYP3A-inducerare, som kan öka på grund av att CYP3A hämmas av klaritromycin (se även relevant produktinformation för den CYP3A4-inducerare som administreras). Samtidig behandling med rifabutin och klaritromycin resulterade i en ökning av rifabutin och minskning av klaritromycin i serum samt en ökad risk för uveit.

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

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

Starka inducerare av cytokrom P450, t.ex. efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin och rifapentin kan påskynda metabolismen av klaritromycin och därmed minska dess plasmanivåer. Å andra sidan sker det en ökning av 14-OH-klaritromycin, en metabolit som också är mikrobiologiskt aktiv. Eftersom den mikrobiologiska aktiviteten för klaritromycin och 14-OH-klaritromycin skiljer sig mellan olika bakterier, kan den avsedda terapeutiska effekten försämrats vid samtidig behandling med klaritromycin och enzyminducerare.

### Etravirin

Etravirin minskar exponeringen av klaritromycin. Koncentrationer av den aktiva metaboliten 14-OH-klaritromycin ökar dock. Eftersom 14-OH-klaritromycin har nedsatt aktivitet mot *Mycobacterium avium*-komplexet, kan den övergripande aktiviteten mot denna patogen förändras. Därför bör alternativ till klaritromycin övervägas för behandling av *Mycobacterium avium*-komplexet.

### Flukonazol

Samtidig behandling med 200 mg flukonazol dagligen och 500 mg klaritromycin två gånger dagligen hos 21 friska frivilliga försökspersoner gav upphov till en ökning av lägsta steady-state-koncentrationen av klaritromycin ( $C_{min}$ ) och AUC med 33 % respektive 18 %. Steady-state-koncentrationerna av den aktiva metaboliten 14-OH-klaritromycin påverkades inte signifikant vid samtidig administrering av flukonazol. Dosjustering av klaritromycin är inte nödvändig.

### Ritonavir

I en farmakokinetisk studie visades att samtidig behandling med 200 mg ritonavir var 8:e timme och 500 mg klaritromycin var 12:e timme resulterade i en kraftig hämning av metabolismen av

klaritromycin. Klaritromycins  $C_{\max}$  ökade med 31 %,  $C_{\min}$  ökade med 182 % och AUC ökade med 77 % vid samtidig administrering med ritonavir. En nästan fullständig hämning av bildandet av 14-OH-klaritromycin observerades. Dosreduktion krävs sannolikt inte för patienter med normal njurfunktion eftersom klaritromycin har ett brett terapeutiskt fönster. Hos patienter med nedsatt njurfunktion bör följande dosjusteringar övervägas: Hos patienter med  $CL_{CR}$  30–60 ml/min ska klaritromycindosen minskas med 50 %. Hos patienter med  $CL_{CR} < 30$  ml/min ska klaritromycindosen minskas med 75 %. Doser av klaritromycin över 1 g/dag ska inte ges samtidigt med ritonavir.

Liknande dosjusteringar bör övervägas hos patienter med nedsatt njurfunktion där ritonavir används som en farmakokinetisk förstärkare tillsammans med andra hiv-proteashämmare inklusive atazanavir och sakvinavir (se avsnittet Dubbelriktade läkemedelsinteraktioner).

## Effekten av klaritromycin på andra läkemedel

### CYP3A-interaktioner

Det är känt att klaritromycin hämmar CYP3A. Om klaritromycin administreras samtidigt med en aktiv substans som främst metaboliseras av CYP3A kan koncentrationen av den aktiva substansen öka, vilket kan öka eller förlänga både den terapeutiska effekten och biverkningarna av det samtidiga läkemedlet.

Användning av klaritromycin är kontraindicerat hos patienter som behandlas med CYP3A4-substrat astemizol, cisaprid, domperidon, pimoizid och terfenadin på grund av risk för QT-förlängning och kardiell arytmi, inklusive ventrikulär takykardi, ventrikulär fibrillation och torsades des pointes (se avsnitt 4.3 och 4.4). Användning av klaritromycin är även kontraindicerat med ergotalkaloider, oralt midazolam, HMG CoA-reduktashämmare som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. lovastatin och simvastatin), kolkicin, tikagrelor och ranolazin (se avsnitt 4.3).

Klaritromycin ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ett känt CYP3A-substrat, särskilt om CYP3A-substratet har en smal säkerhetsmarginal (t.ex. karbamazepin) och/eller om substratet metaboliseras i stor utsträckning av detta enzym.

Vid samtidig användning av klaritromycin kan dosjustering övervägas och plasmakoncentrationerna av läkemedel som främst metaboliseras av CYP3A ska följas noggrant då det är möjligt.

Följande läkemedel eller läkemedelsklasser är kända eller misstänkta för att metaboliseras av samma CYP3A-isoenzym: alprazolam, astemizol, karbamazepin, cilostazol, cisaprid, ciklosporin, disopyramid, domperidon, ergotalkaloider, ibrutinib, lovastatin, metylprednisolon, midazolam, omeprazol, orala antikoagulantia (t.ex. warfarin, rivaroxaban, apixaban), atypiska antipsykotika (t.ex. quetiapin), pimoizid, kinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, sirolimus, takrolimus, terfenadin, triazolam och vinblastin, men denna lista är inte fullständig. Läkemedel som interagerar med klaritromycin med liknande mekanismer men med andra isoenzymer inom cytokrom P450-systemet inkluderar fenytoin, teofyllin och valproat.

### Antiarytmika

Efter marknadsföringen av klaritromycin har det förekommit rapporter om torsades de pointes vid samtidig användning av klaritromycin och kinidin eller disopyramid. Vid samtidig användning av dessa läkemedel och klaritromycin ska EKG användas för att upptäcka QT-förlängning. Serumnivåerna av kinidin och disopyramid ska kontrolleras under behandlingen med klaritromycin. Efter marknadsföringen av klaritromycin har det förekommit rapporter om hypoglykemi vid samtidig användning av klaritromycin och disopyramid. Därför ska glukosnivåerna övervakas vid samtidig användning av klaritromycin och disopyramid.

### Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK)

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

### Orala hypoglykemiska medel/insulin

För vissa orala hypoglykemiska läkemedel såsom nateglinid och repaglinid kan en hämning av CYP3A-enzym orsakad av klaritromycin förekomma och kan orsaka hypoglykemi när läkemedlen används samtidigt. Noggrann övervakning av glukosnivåerna rekommenderas.

### Omeprazol

Klaritromycin (500 mg var 8:e timme) gavs i kombination med omeprazol (40 mg dagligen) till friska frivilliga försökspersoner. Steady-state-koncentrationerna i plasma för omeprazol ökade ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  och  $t_{1/2}$  med 30 %, 89 % respektive 34 %) vid samtidig administrering av klaritromycin. Magsaftens pH mätt under 24 timmar var i genomsnitt 5,2 då omeprazol administrerades ensamt jämfört med 5,7 då omeprazol gavs tillsammans med klaritromycin.

### Sildenafil, tadalafil och vardenafil

Dessa fosfodiesterashämmare metaboliseras åtminstone delvis genom CYP3A vilken kan hämmas vid samtidig användning av klaritromycin. Samtidig användning av klaritromycin och sildenafil, tadalafil eller vardenafil skulle sannolikt resultera i ökad exponering för fosfodiesterashämmare. Dosminskning av sildenafil, tadalafil och vardenafil bör övervägas när dessa läkemedel används samtidigt som klaritromycin.

### Teofyllin, karbamazepin

Resultat från kliniska studier pekar på en lindrig men statistiskt signifikant ( $p \leq 0,05$ ) ökning av koncentrationerna av teofyllin eller karbamazepin i blodet när något av dessa läkemedel användes samtidigt som klaritromycin. Dosreduktion kan vara nödvändigt.

### Tolterodin:

Tolterodin metaboliseras primärt via CYP2D6. I en del av populationen som saknar CYP2D6-aktivitet sker dock metabolismen via CYP3A. I denna undergrupp resulterade hämning av CYP3A i signifikant högre serumkoncentrationer av tolterodin. En minskning av tolterodindosen kan vara nödvändig hos långsamma CYP2D6-metaboliserare som använder ett CYP3A-hämmande läkemedel, t.ex. klaritromycin.

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

När midazolam administrerades samtidigt med klaritromycintabletter (250 mg 2 gånger dagligen), ökade AUC för midazolam 2,7-faldigt efter intravenös administrering och 7-faldigt efter oral administrering. Samtidig oral administrering av midazolam och klaritromycin ska undvikas. Om midazolam ges intravenöst tillsammans med klaritromycin ska patienten övervakas noggrant i fall dosen behöver justeras. Administrering av midazolam via munhålan, som skulle kunna kringgå pre systemisk eliminering av läkemedlet, resulterar sannolikt i likartad interaktion som med den som ses efter intravenöst midazolam snarare än efter oral administrering. Försiktighet ska också iaktas för andra bensodiazepiner som metaboliseras genom CYP3A, t.ex. triazolam och alprazolam. För de bensodiazepiner som inte metaboliseras via CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam) är en kliniskt relevant interaktion med klaritromycin osannolik.

Det har efter marknadsföringen av klaritromycin rapporterats om läkemedelsinteraktioner och effekter på det centrala nervsystemet (CNS) (t.ex. dåsighet och förvirring) vid samtidig användning av klaritromycin och triazolam. Övervakning av patienten med avseende på ökade farmakologiska effekter på centrala nervsystemet rekommenderas.

### *Andra läkemedelsinteraktioner*

#### Aminoglykosider

Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av klaritromycin och andra ototoxiska läkemedel, särskilt med aminoglykosider (se avsnitt 4.4).

#### Kolkicin

Kolkicin är substrat för både CYP3A och transportproteinet P-glykoprotein (P-gp). Klaritromycin och andra makrolider hämmar både CYP3A och P-gp. Då klaritromycin och kolkicin administreras

samtidigt kan hämning av P-gp och/eller CYP3A leda till ökad exponering för kolkicin (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### Digoxin

Digoxin är troligtvis ett substrat för transportproteinet P-gp. Det är känt att P-gp hämmas av klaritromycin. När klaritromycin och digoxin administreras samtidigt kan en hämning av P-gp och/eller CYP3A innebära ökad exponering för digoxin. Ökade serumkoncentrationer av digoxin hos patienter som använt digoxin och klaritromycin samtidigt har rapporterats vid uppföljning efter marknadsföring. Några patienter har visat kliniska tecken på digoxintoxicitet, inklusive potentiellt fatala arytmier. Serumnivåerna av digoxin ska övervakas noga vid samtidig behandling med klaritromycin.

#### Zidovudin

Samtidig oral administrering av klaritromycin och zidovudin hos vuxna hiv-patienter kan resultera i lägre steady-state-koncentrationer av zidovudin. Eftersom klaritromycin förefaller interferera med absorptionen av samtidigt administrerat oralt zidovudin kan denna interaktion i stort undvikas genom att administrera klaritromycin och zidovudin med 4 timmars mellanrum. Denna interaktion verkar inte uppkomma hos pediatrika patienter med hiv-infektion som får klaritromycinsuspension och zidovudin eller didanosin. Denna interaktion utgör förmodligen inte något problem när klaritromycin ges intravenöst som infusion.

#### Fenytoin och valproat

Det finns spontana och publicerade rapporter om interaktioner med CYP3A-hämmare, inklusive klaritromycin, för läkemedel som troligen inte metaboliseras av CYP3A (t.ex. fenytoin och valproat). Bestämning av serumnivåerna för dessa läkemedel vid samtidig användning av klaritromycin rekommenderas. Ökade serumnivåer har rapporterats.

### **Dubbelriktade läkemedelsinteraktioner**

#### Atazanavir

Både klaritromycin och atazanavir är substrat och hämmare av CYP3A och det finns bevis på dubbelriktad läkemedelsinteraktion. Samtidig administrering av klaritromycin (500 mg två gånger dagligen) och atazanavir (400 mg en gång dagligen) resulterade i en 2-faldig ökning av exponeringen för klaritromycin, en 70 % minskning av exponeringen för 14-OH-klaritromycin och en ökning av AUC med 28 % för atazanavir. Dosreduktion krävs sannolikt inte för patienter med normal njurfunktion, eftersom klaritromycin har ett brett terapeutiskt fönster. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–60 ml/min) ska dosen för klaritromycin minskas med 50 %. Hos patienter med kreatininclearance < 30 ml/min ska klaritromycindosen minskas med 75 % genom att använda lämplig formulering av klaritromycin. Klaritromycindoser över 1 g per dag ska inte ges samtidigt med proteashämmare.

#### Kalciumflödeshämmare

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av klaritromycin och kalciumflödeshämmare som metaboliseras av CYP3A4 (t.ex. verapamil, amlodipin, diltiazem) på grund av risken för hypotension. Plasmakoncentrationer av klaritromycin och kalciumflödeshämmare kan öka till följd av interaktionen. Hypotension, bradyarytmier och laktacidosis har observerats hos patienter som tar klaritromycin och verapamil samtidigt.

#### Itrakonazol

Både itrakonazol och klaritromycin är substrat och hämmare av CYP3A, vilket medför dubbelriktad läkemedelsinteraktion. Klaritromycin kan öka plasmanivåerna av itrakonazol samtidigt som itrakonazol kan öka plasmanivåerna av klaritromycin. Patienter som tar itrakonazol och klaritromycin samtidigt bör övervakas noga avseende tecken och symptom på ökad eller förlängd farmakologisk effekt.

#### Sakvinavir

Både sakvinavir och klaritromycin är substrat och hämmare av CYP3A och det föreligger evidens för en dubbelriktad interaktion. Samtidig administrering av klaritromycin (500 mg två gånger dagligen) och sakvinavir (mjuka gelatinkapslar, 1 200 mg tre gånger dagligen) till 12 friska frivilliga försökspersoner resulterade i att AUC och  $C_{\max}$  vid steady-state för sakvinavir var 177 % respektive 187 % högre än då sakvinavir administrerades ensamt. AUC och  $C_{\max}$  för klaritromycin var ca 40 % högre än för klaritromycin ensamt. Dosjustering behövs inte om båda läkemedlen ges samtidigt under en kortare period med de doser/formuleringar som har studerats. Interaktionerna som observerades vid användning av sakvinavir mjuka gelatinkapslar behöver inte nödvändigtvis gälla för sakvinavir hårda gelatinkapslar. Observationerna som gjorts vid interaktionsstudier med sakvinavir ensamt behöver inte gälla för de effekter som setts med sakvinavir/ritonavir behandling. Om sakvinavir ges tillsammans med ritonavir, måste hänsyn tas till den potentiella effekten av ritonavir på klaritromycin.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Säkerheten vid användning av klaritromycin under graviditet har inte fastställts. Varierande resultat från djurstudier och erfarenhet från människa har visat att risk för inverkan på den embryofetala utvecklingen inte kan uteslutas. Några observationsstudier som utvärderat exponering för klaritromycin under graviditetens första och andra trimester har rapporterat en ökad risk för missfall jämfört med ingen antibiotikaanvändning eller användning av annan antibiotika under samma period. De tillgängliga epidemiologiska studierna på risken för allvarliga medfödda missbildningar vid användning av makrolider inklusive klaritromycin under graviditeten ger motstridiga resultat. Användning av klaritromycin rekommenderas alltså inte under graviditet utan noggrann avvägning av nytta och riskerna.

##### Amning

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

##### Fertilitet:

Det finns inga tillgängliga data om effekten av klaritromycin på fertilitet hos människor. På rätta har fertilitetsstudier inte visat några tecken på skadliga effekter.

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

Det finns inga data avseende påverkad förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Innan patienten kör bil eller använder maskiner ska risken för att yrsel, svindel, förvirring och desorientering kan uppkomma under behandlingen tas i beaktande.

Synned sättning och dimsyn kan påverka patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

#### 4.8 Biverkningar

##### *a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

De mest frekventa och vanligaste biverkningarna relaterade till klaritromycinbehandling för både vuxna och barn är buksmärtor, diarré, illamående, kräkningar och smakförvrängning. Dessa biverkningar är vanligtvis milda i intensitet och stämmer överens med den kända säkerhetsprofilen för makrolidantibiotika (se avsnitt b i avsnitt 4.8).

Det sågs ingen signifikant skillnad i förekomsten av dessa gastrointestinala biverkningar under kliniska prövningar mellan patientgruppen med eller utan befintliga mykobakteriella infektioner.

##### *b. Sammanfattningstabell med biverkningar*

Följande tabell visar biverkningar för tabletter av klaritromycin med omedelbar frisättning, granulat till oral suspension, pulver till injektionsvätska, lösning och depottabletter som rapporterats i kliniska prövningar och erfarenheter från marknadsföringen av klaritromycin.

Biverkningarna som anses vara möjligt relaterade till klaritromycin redovisas genom klassificering av organsystem och frekvens enligt konventionen: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad när allvarligheten har kunnat bedömas.

Organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100, < 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) *
<b>Infektioner och infestationer</b>			Cellulit <sup>1</sup> , kandidos, gastroenterit <sup>2</sup> , infektioner <sup>3</sup> , vaginal infektion	Pseudomembranös kolit, erysipelas
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			Leukopeni, neutropeni <sup>4</sup> , trombocytomi <sup>3</sup> , eosinofili <sup>4</sup>	Agranulocytos, trombocytopeni
<b>Immunsystemet<sup>5</sup></b>			Anafylaktoid reaktion <sup>1</sup> Överkänslighet	Anafylaktisk reaktion, angioödem
<b>Metabolism och nutrition</b>			Anorexi, minskad aptit	
<b>Psykiska störningar</b>		Sömnlöshet	Ångest, nervositet <sup>3</sup>	Psykos, förvirring, depersonalisation, depression, desorientering, hallucinationer, onormala drömmar
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Dysgeusi, huvudvärk, smakförvrängning	Medvetslöshet <sup>1</sup> dyskinesi <sup>1</sup> , yrsel, dåsig <sup>5</sup> , tremor	Konvulsioner, ageusi, parosmi, anosmi, parestesi
<b>Ögon</b>				Synstörningar (dimsyn) Synnedsättning.
<b>Öron och balansorgan</b>			Rotatorisk yrsel, nedsatt hörsel, tinnitus	Dövhet
<b>Hjärtat</b>			Hjärtstillestånd <sup>1</sup> , förmaksflimmer <sup>1</sup> ,	Torsades de pointes, ventrikeltakykardi, ventrikelflimmer

<b>Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga ≥ 1/10</b>	<b>Vanliga ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Mindre vanliga ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) *</b>
			QT-förlängning i EKG, extrasystoles <sup>1</sup> , palpitationer	
<b>Blodkärl</b>		Vasodilatation <sup>1</sup>		Hemorragi <sup>8</sup>
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			Astma <sup>1</sup> , epistaxis <sup>2</sup> , lungemboli <sup>1</sup>	
<b>Magtarmkanalen</b>		Diarré, kräkningar, dyspepsi, illamående, buksmärtor	Esofagit <sup>1</sup> , gastroesofageal refluxsjukdom <sup>2</sup> , gastrit, proctalg <sup>2</sup> , stomatit, glossit, utspänd buk <sup>4</sup> , förstoppning, muntorrhet, eruktation, flatulens	Akut pankreatit, missfärgning av tunga, missfärgning av tänder
<b>Lever och gallvägar</b>		Onormala leverfunktionsvärden	Kolestas <sup>4</sup> , hepatit <sup>4</sup> , ökning av alaninaminotransferas, ökning av aspartataminotransferas, ökning av gamma-glutamyltransferas <sup>4</sup>	Nedsatt leverfunktion hepatocellulär gulsot
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Utslag, hyperhidros	Bullös dermatit <sup>1</sup> , pruritus, urtikaria, makulopapulärt utslag <sup>3</sup>	Stevens–Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), akne, allvarliga biverkningar på huden (SCAR) (såsom akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP))



Organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) *
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelspasmer <sup>3</sup> , muskuloskeletal stelhet <sup>1</sup> myalg <sup>2</sup>	Rabdomyolys <sup>2,6</sup> , myopati
Njurar och urinvägar			Ökning av blodkreatinin <sup>1</sup> ökning av blodurea <sup>1</sup>	Nedsatt njurfunktion, interstitiell nefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Flebit vid injektionsstället <sup>1</sup>	Smärta vid injektionsstället <sup>1</sup> Inflammation vid injektionsstället <sup>1</sup>	Sjukdomskänsla <sup>4</sup> , pyrex <sup>3</sup> , asteni, bröstsmärtor <sup>4</sup> , frossa <sup>4</sup> , trötthet <sup>4</sup>	
Undersökningar			Onormalt förhållande mellan globulin och albumin <sup>1</sup> ökning av alkalinfosfatas <sup>4</sup> , ökning av laktatdehydrogenas i blodet <sup>4</sup>	Ökning av INR, förlängd protrombintid, avvikande urinfärg

<sup>1</sup> Biverkning endast rapporterad för formuleringen pulver till injektionsvätska, lösning

<sup>2</sup> Biverkning endast rapporterad för formuleringen depottablett

<sup>3</sup> Biverkning endast rapporterad för formuleringen granulat till oral suspension

<sup>4</sup> Biverkning endast rapporterad för formuleringen tablett med omedelbar frisättning

<sup>5,6</sup> Se *Beskrivning av utvalda biverkningar*

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

### c. Beskrivning av utvalda biverkningar

I en del av rapporterna om rabdomyolys administrerades klaritromycin tillsammans med statiner, fibrater, kolkicin eller allopurinol (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det har efter marknadsföringen av klaritromycin rapporterats om läkemedelsinteraktioner och effekter på det centrala nervsystemet (CNS) (t.ex. dåsigheit och förvirring) vid samtidig användning av klaritromycin och triazolam. Övervakning av patienten för ökning av farmakologiska effekter på CNS föreslås (se avsnitt 4.5).

Särskilda patientgrupper: Biverkningar för immunologiskt försvagade patienter (se avsnitt e)

### d. Pediatrisk population

Kliniska prövningar har utförts med klaritromycin pediatrik suspension hos barn mellan 6 månader och 12 år. Därför ska barn under 12 år använda klaritromycin pediatrik suspension.

Frekvensen, typerna och graderna av biverkningar hos barn kan förväntas vara de samma som hos vuxna.

#### ***e. Andra särskilda patientgrupper***

##### *Immunologiskt försvagade patienter*

Hos patienter med AIDS och andra immunologiskt försvagade patienter som behandlades med högre doser av klaritromycin över långa tidsperioder för mykobakteriella infektioner, var det ofta svårt att skilja mellan biverkningar eventuellt kopplade till användningen av klaritromycin samt underliggande symtom från humant immunbristvirus (hiv) eller samtidiga sjukdomar.

Hos vuxna patienter med total dygnsdos på 1 000 mg och 2 000 mg klaritromycin var de mest frekvent rapporterade biverkningarna illamående, kräkningar, smakförvrängning, buksmärtor, diarré, utslag, flatulens, huvudvärk, förstoppning, hörselstörningar, och ökning av aspartataminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT). Andra lågfrekventa biverkningar inkluderar dyspné, insomni och muntorrhet. Förekomsten var jämförbar för patienter behandlade med 1 000 mg och 2 000 mg, men inträffade i allmänhet omkring 3 till 4 gånger så ofta för de patienter som fått totala dygnsdoser på 4 000 mg klaritromycin.

Hos dessa immunologiskt försvagade patienter, skedde utvärderingar av laboratorievärden genom att analysera de värden som tydligt var avvikande (dvs. extremt höga eller låga) för testet i fråga. På grundval av dessa kriterier hade ca 2 % till 3 % av de patienter som fått 1 000 mg eller 2 000 mg klaritromycin dagligen tydligt avvikande förhöjd nivå av ASAT och ALAT, och onormalt lågt antal vita blodkroppar och trombocyter. En mindre andel av patienterna i dessa två dosgrupper hade också förhöjda nivåer av blodureakväve. Något högre incidens av onormala värden noterades för patienter som fått 4 000 mg dagligen för alla parametrar utom vita blodkroppar.

##### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Förgiftningssymtom:

Rapporter visar att oralt intag av stora mängder klaritromycin kan förväntas ge gastrointestinala symtom. En patient med bipolär sjukdom i anamnesen tog 8 g klaritromycin och uppvisade förändrad mental status, paranoidt beteende, hypokalemi och hypoxemi.

Biverkningar som uppkommer p.g.a. överdosering bör behandlas med omedelbar eliminering av icke absorberat läkemedel samt stödjande åtgärder.

Som med andra makrolider förväntas serumnivåerna av klaritromycin inte påverkas nämnvärt av hemodialys eller peritonealdialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

### Verkningsmekanism:

Klaritromycin är ett halvsyntetiskt derivat av erytromycin A. Dess antibakteriella effekt grundar sig på att det binder till ribosomala 50S-subenheter på känsliga bakterier och hämmar således proteinsyntesen. Det är mycket effektivt mot flera aeroba och anaeroba grampositiva och gramnegativa mikrober.

14-hydroximetaboliten av klaritromycin har också antimikrobiell verkan. Metabolitens MIC-värden är av samma klass eller två gånger större än moderssubstansens MIC-värden. Ett undantag är *H. influenzae* där 14-hydroximetaboliten är dubbelt så aktiv jämfört med moderssubstansen.

### Farmakokinetik och farmakodynamik

Klaritromycin distribueras omfattande i kroppens vävnader och vätskor. Eftersom det passerar vävnaderna väl, är de intracellulära koncentrationerna högre än serumkoncentrationerna. De viktigaste farmakodynamiska egenskaperna när det gäller att förutspå makrolidaktiviteten är inte helt klarlagda. Tiden över MIC-värdet ( $T > MIC$ ) kan bäst korrelera med effekten av klaritromycin, men eftersom klaritromyckoncentrationerna som återfinns i luftvägarnas vävnader och epitelens ytvätskor överskrider plasmakoncentrationerna, förutspår användningen av parametrar som baseras på plasmakoncentrationer kanske inte exakt det svar som uppnås vid behandlingen av luftvägsinfektioner.

### Resistensmekanismer:

Resistensmekanismer hos makrolidantibiotika förknippas med förändringen av antibiotikumets verkningsställe eller baseras på mutation och/eller aktivt utflöde av antibiotikumet. Resistensutvecklingen kan vara kromosom- eller plasmidmedierad, inducerad eller existera konstitutivt. Makrolidresistenta bakterier producerar enzymer som leder till metylering av kvarvarande adenin på ribosomal RNA och hämning av antibiotikumets bindning till ribosomen. Makrolidresistenta mikrober är vanligen korsresistenta mot linkosamider och B-streptogramin på grund av metylering av det ribosomala bindningsstället. Klaritromycin hör också till de starkaste inducerarna av detta enzym. Dessutom har makroliderna en bakteriostatisk effekt genom hämning av ribosomernas peptidyltransferas. En fullständig korsresistens föreligger mellan klaritromycin, erytromycin och azitromycin. Meticillinresistenta stafylokocker och penicillinresistenta *Streptococcus pneumoniae* är resistenta mot makrolider såsom klaritromycin.

### **Brytpunkter**

Följande brytpunkter, som skiljer känsliga organismer från resistenta organismer, har fastställts för klaritromycin. Brytpunkterna har fastställts av EUCAST-kommittén (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing), 2020-01-01 (v 10.0):

Patogen	Artspecifika brytpunkter för klaritromycin	
	Känslig	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> ssp. <sup>1</sup> (Grupp A, B, C och G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

<sup>1</sup> Erytromycin kan användas som testsubstans för att påvisa känslighet för klaritromycin.

### **Känslighet**

Prevalensen av förvärdad resistens kan variera geografiskt och över tiden för utvalda mikrobarter och lokal information angående resistens är viktig, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov ska expertråd sökas, om den lokala prevalensen för resistens är sådan att användningen av substansen är ifrågasatt för åtminstone vissa infektionstyper.

Patogener för vilka resistens kan vara ett problem: prevalensen av resistens är minst 10 % i åtminstone ett EU-land.

<b>Vanligen känsliga arter</b>
<b>Aeroba, grampositiva mikroorganismer</b> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Streptokocker i grupp F</i>
<b>Aeroba, gramnegativa mikroorganismer</b> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<b>Anaeroba mikroorganismer</b> <i>Clostridium</i> spp. förutom <i>C. difficile</i>
<b>Andra mikroorganismer</b> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycobacterium</i> spp.
<b>Arter där förvärd resistens kan vara ett problem #</b>
<b>Aeroba, grampositiva mikroorganismer</b> <i>Enterococcus</i> spp.+ <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-känsliga och meticillin-resistenta+) <i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Streptokocker i grupp A*, B, C och G</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> *+
<b>Aeroba, gramnegativa mikroorganismer</b> <i>Haemophilus influenzae</i> § <i>Helicobacter pylori</i>
<b>Anaerober</b> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.
<b>Naturligt resistenta mikrober</b>
<b>Gramnegativa aerober</b> <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Anaerober</b> <i>Fusobacterium</i> spp.
<b>Andra mikroorganismer</b> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

# ≥ 10 % resistent i minst en EU-medlemsstat

\* Art mot vilken effekten har påvisats i kliniska studier (om känslig)

+ Anger art för vilken hög resistens (över 50 %) har påvisats i åtminstone ett EU-område eller -land.

§ Brytpunkterna för makrolider och motsvarande antibiotika har fastställts genom att klassificera vildtyp *H. influenzae* som intermediär.

### Annan information

*Streptococcus pneumoniae*- och *Streptococcus* spp.-bakteriernas känslighet för klaritromycin kan förutspås genom erytromycintestning.

Utifrån de flesta tillgängliga, kontrollerade, randomiserade kliniska läkemedelsstudier verkar det att genom att använda klaritromycin 500 mg två gånger dagligen tillsammans med ett annat antibiotikum, såsom amoxicillin eller metronidazol samt till exempel omeprazol (i lämplig mängd) under 7 dagar

lyckas eradikeringen av *H. pylori* hos > 80 % av patienterna med magsår eller sår på tolvfingertarmen. Som förväntat lyckades eradikeringen mer sällan hos patienter som i utgångsläget hade metronidazolresistenta *H. pylori*-isolat. Därför ska lokala data som gäller prevalensen av resistens och lokala behandlingsanvisningar beaktas vid val av en lämplig kombination för eradikering av *H. pylori*. Hos patienter med ihärdig infektion ska risken för utveckling av sekundär resistens mot antimikrobiellt medel beaktas vid val av en ny behandlingsregim.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption:

Klaritromycin absorberas snabbt och väl från magtarmkanalen (främst från jejunum), efter oral administrering, men genomgår en kraftig förstapassagemetabolism. Den absoluta biotillgängligheten för 250 mg klaritromycintablett är cirka 50 %. Föda fördröjer absorptionen i någon grad, men påverkar inte biotillgängligheten. Klaritromycintabletter kan därför tas oberoende av måltider. På grund av sin kemiska struktur (6-O-metylerytromycin) bryts klaritromycin knappast alls ned av magsyran. När vuxna administrerades 250 mg klaritromycin oralt två gånger dagligen var de maximala plasmakoncentrationerna 1–2 mikrog/ml. Vid administrering av 500 mg x 2 klaritromycin var den maximala plasmakoncentrationen 2,8 mikrog/ml.

Vid administrering av 250 mg klaritromycin två gånger dagligen var den maximala plasmakoncentrationen av den mikrobiologiskt aktiva 14-hydroximetaboliten 0,6 mikrog/ml. Steady-state uppnås efter två dagars behandling.

### Distribution:

Klaritromycin distribueras väl till olika kompartment, och dess beräknade distributionsvolym är 200–400 l. I vissa vävnader ger klaritromycin koncentrationer som är flera gånger högre än cirkulerande läkemedelnivåer. Förhöjda nivåer har påvisats i både tonsiller och lungvävnad. Klaritromycin distribueras även till magslemhinnan.

Klaritromycin är till ca 80 % bundet till plasmaproteiner vid terapeutiska nivåer.

### Metabolism och eliminering:

Klaritromycin metaboliseras snabbt och i hög grad i levern. Huvudsakliga metabolismmekanismer är N-dealkylering, oxidation och stereospecifik hydrokylering i position C 14.

Klaritromycins farmakokinetik är icke-linjär, eftersom levermetabolismen satureras vid höga doser. Halveringstiden för eliminering var 2–4 timmar vid dosen 250 mg klaritromycin två gånger dagligen, och förlängdes till 5 timmar vid dosen 500 mg klaritromycin två gånger dagligen. Halveringstiden för den aktiva 14-hydroximetaboliten är 5–6 timmar vid dosen 250 mg klaritromycin två gånger dagligen.

Efter administrering av radioaktivt klaritromycin utsöndrades 70–80 % av radioaktiviteten i faeces. Cirka 20–30 % av klaritromycin utsöndras oförändrat i urinen. Denna andel ökar vid högre doser. Nedsatt njurfunktion ökar plasmakoncentrationen av klaritromycin, om dosen inte minskas. Den beräknade totala clearance från plasma är cirka 700 ml/min och njurclearance cirka 170 ml/min.

### Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion: Nedsatt njurfunktion leder till ökad plasmakoncentration av klaritromycin och den aktiva metaboliten.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Fyra veckor långa djurstudier visade att toxiciteten av klaritromycin är bunden till dosen och behandlingstiden. Hos alla arter observerades de första tecknen på toxicitet i levern. Hos hund och apa observerades förändringar inom 14 dagar. Graden av systemisk exponering associerad med toxiciteten är inte helt känd, men de toxiska doserna var klart högre än de terapeutiska doser som rekommenderats för människa. Tecken på toxicitet observerades också i magen, tymus och andra lymfatiska vävnader,

samt njurar. Vid doser nära terapeutiska doser inträffade konjunktival injektion och lakrimation endast hos hundar. Vid dosering på 400 mg/kg/dag utvecklade vissa hundar och apor grumling av hornhinnan och/eller ödem.

Kardiovaskulära missbildningar observerades hos råtta vid en klaritromycindos om 150 mg/kg/dag. *In vitro*- och *in vivo*-studier har inte visat några mutagena effekter av klaritromycin. I reproduktionstoxikologiska studier ökade klaritromycin missfallsrisken hos kanin vid en två gånger större intravenös dos än den kliniska dosen och hos apa vid en tio gånger större oral dos än den kliniska dosen. Dessa doser var associerade med toxicitet hos modern. I studier på råtta observerades ingen fostertoxicitet eller teratogenicitet. Hos mus orsakade en 70 gånger större dos än den kliniska dosen gomsplatt i varierande grad (3–30 %).

Klaritromycin har återfunnits i mjölken hos lakterande djur.

Inga karcinogenicitetsstudier har gjorts med klaritromycin.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna:

mikrokristallin cellulosa  
kroskarmellosnatrium  
magnesiumstearat  
cellulosapulver  
kolloidal vattenfri kiseldioxid

#### Filmdragering:

hypromellos  
laktosmonohydrat  
titandioxid (E171)  
makrogol 4000

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

### 6.3 Hållbarhet

3 år

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tablettorna är förpackade i PVC/Al-blistenförpackningar.

Blistarförpackningarna är förpackade i kartonger.

250 mg filmdragerade tabletter

Förpackningsstorlekar:

7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 30, 50, 60 eller 100 filmdragerade tabletter

500 mg filmdragerade tabletter

Förpackningsstorlekar:

7, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 30, 42, 50, 56, 60, 100 eller 140 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Hexal A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

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

250 mg: 17648

500 mg: 17649

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

Datum för det första godkännandet: 11 februari 2004

Datum för den senaste förnyelsen: 11 februari 2009

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

28.08.2023