

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Klacid 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Klaritromysiini 500 mg (laktobionaattina)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Kuiva-aine on valkeaa tai harmahtavaa kokkareista kylmäkuivattua jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

- alahengitysteiden infektiot, kuten bronkiitti ja pneumonia (ks. kohta 4.4 ja 5.1 koskien herkkyyystestausta)
- ylähengitysteiden infektiot, kuten sinuiitti ja faryngiitti
- iho- ja pehmytkudosinfektiot, kuten follikuliitti, selluliitti ja ruusu (ks. kohta 4.4 ja 5.1 koskien herkkyyystestausta)
- yleistyneet tai paikalliset mykobakteeri-infektiot, joiden aiheuttajana on *Mycobacterium avium* tai *Mycobacterium intracellulare*. Paikalliset infektiot, joiden aiheuttaja on *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* tai *Mycobacterium kansasii*.

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

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

Pediatriset potilaat

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

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

Mykobakteeri-infektiot

Toistaiseksi ei ole käytettävissä tutkimustietoa klaritromysiinin laskimonsisäisestä käytöstä potilaille,

joiden immuunivaste on heikentynyt. Klaritromysiinin oraalista lääkemuodosta on kuitenkin kokemuksia HIV-potilaiden hoidossa. Yleistyneissä tai paikallisissa infektioissa (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*) suositusannostus on aikuisilla 1000 mg/vrk kahteen annokseen jaettuna.

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Valmisteen käsittely

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys makrolidiantibioteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

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

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

Klaritromysiiniä ei saa antaa potilaille, joilla on elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemia tai hypomagnesemia, sillä riskinä on QT-aikavälin pidentyminen) (ks. kohta 4.4).

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

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

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

Klaritromysiiniä, kuten muitakaan vahvoja CYP3A4-inhibiittoreita, ei saa käyttää kolkisiinia saaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Klaritromysiini metaboloituu pääasiassa maksan kautta. Siksi on noudatettava varovaisuutta annettaessa tätä antibioottia potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Varovaisuutta on myös noudatettava annettaessa klaritromysiiniä potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. (ks. kohta 4.3).

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

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

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

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

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

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

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

Kardiovaskulaariset tapahtumat:

Makrolideilla, kuten klaritromysiinillä, hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt vaikutuksia sydämen repolarisaatioon kuvastavaa QT-ajan pidentymistä, mihin liittyy sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisen riski (ks. kohta 4.8). QT-ajan pidentymisen ja kammioarytmioiden (kääntyvien kärkien takykardia mukaan lukien) lisääntyneen riskin vuoksi klaritromysiinin käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tilanteissa: potilas käyttää astemitsolia, sisapridia, domperidonia, pimotsidia tai terfenadiinia, potilaalla on elektrolyyttitasapainon häiriöitä, kuten

hypomagnesemia tai hypokalemia tai potilaalla on aiemmin ollut pidentynyt QT-aika tai kammioarytmioita (ks. kohta 4.3).

Klaritromysiinin käytössä pitää lisäksi olla varovainen seuraavissa tilanteissa:

- potilaalla on sepelvaltimotauti, vaikea sydämen vajaatoiminta, johtumishäiriöitä tai kliinisesti merkittävä bradykardia
- potilas käyttää samanaikaisesti muita lääkkeitä (muita kuin vasta-aiheisia lääkkeitä), joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (ks. kohta 4.5).

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 klaritromysiinia määrätään.

Keuhkokuume:

Streptococcus pneumoniae -kannoissa esiintyy resistenssiä makrolideille, joten mikrobien herkkyden 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 herkkyden testaaminen on tärkeää. Jos beetalaktaamiantibiootteja ei voida käyttää (esim. allergian vuoksi), ensisijainen vaihtoehto saattaa olla jokin muu antibiootti, esim. klindamysiini. Makrolidien käyttöä pidetään nykyään aiheellisenä vain joidenkin iho- ja pehmytkudosinfektioiden hoidossa. Näitä ovat esim. *Corynebacterium minutissimum* -mikrobin aiheuttamat infektiot, akne, ruusu ja tilanteet, joissa penisilliiniä ei voida käyttää.

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

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

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

HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit):

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava, kun klaritromysiiniä määrätään yhdessä muiden statiinien kanssa. Rabdomyolyyysiä on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet statiineja samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Potilaita on seurattava myopatian oireiden ja merkkien varalta. Tilanteissa joissa klaritromysiinin samanaikaista käyttöä statiinien kanssa ei voida välttää, suositellaan pienimmän mahdollisen statiiniannoksen määräämistä. Tällöin voidaan harkita sellaisen statiinin käyttöä, joka ei ole riippuvainen CYP3A-metaboliasta (esim. fluvastatiini, ks. kohta 4.5).

Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet / insuliini:

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

Suun kautta otettavat antikoagulantit:

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

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

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

Apuaineet:

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Astemitsoli, sisapridi, domperidoni, pimotsidi, ja terfenadiini

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

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

Ergotalkaloidit

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

Suun kautta otettava midatsolaami

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

HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit)

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

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset klaritromysiiniin

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

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

Flukonatsoli

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

Ritonaviiri

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

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

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, klaritromysiiniannosta pitää pienentää 75 % sopivaa valmistemuotoa käyttäen (esim. nopeavaikutteiset Klacid-tabletit).

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

Annoksen muuttamista samaan tapaan pitää harkita, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta ja ritonaviiriä käytetään muiden HIV-proteaasineestäjien, kuten atatsanaviiriin tai sakinaviiriin,

farmakokinetiikan tehosteaineena (ks. kohta Molempiin lääkkeisiin kohdistuvat farmakokineettiset yhteisvaikutukset).

Efavirentsi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini

Voimakkaat CYP450-entsyymien indusorit, kuten efavirentsi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini, voivat nopeuttaa klaritromysiinin metaboliaa ja pienentää näin sen pitoisuuksia plasmassa. Toisaalta mikrobiologisesti aktiivisen metaboliitin, 14-OH-klaritromysiinin, pitoisuudet suurenevät. Klaritromysiinin ja 14-OH-klaritromysiinin mikrobiologisissa vaikutuksissa eri bakteereihin on kuitenkin eroja, joten klaritromysiinin ja entsyymi-indusorien samanaikainen anto voi heikentää tavoiteltua hoitovaikutusta.

Etraviriini

Etraviriini pienensi klaritromysiinialtistusta, mutta aktiivisen metaboliitin, 14-OH-klaritromysiinin, pitoisuudet suurenivat. 14-OH-klaritromysiini tehoaa kanta-ainetta heikommin *Mycobacterium avium*-kompleksiin (MAC), joten hoidon kokonaisteho kyseistä taudinaiheuttajaa vastaan saattaa muuttua. MAC-infektioiden hoidossa on siis harkittava muiden vaihtoehtojen kuin klaritromysiinin käyttöä.

Klaritromysiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP3A:han perustuvat yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

Lääkkeitä, joiden yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa välittyvät vastaavilla mekanismeilla muiden CYP450-järjestelmän isoentsyymien kautta, ovat mm. fenytoiini, teofylliini ja valproaatti.

Suun kautta otettavat suoravaikutteiset antikoagulantit (DOAC)

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

Kortikosteroidit

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

Rytmihäiriölääkkeet

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

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

Hydroksiklorokiini ja klorokiini

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

Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet/ insuliini

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

Omepratsoli

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

Sildenafil, tadalafil ja vardenafiili

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

Karbamatsepiini ja teofylliini

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

Tolterodiini

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

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

Triatsolobentsodiatsepiinit (esim. alpratsolaami, midatsolaami, triatsolaami)

Kun midatsolaamia annettiin samanaikaisesti klaritromysiinitablettien kanssa (500 mg x 2), laskimoon annetun midatsolaamin AUC-arvo suureni 2,7-kertaiseksi. Jos potilas saa samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa myös midatsolaamia laskimoon, hänen tilaansa on seurattava huolellisesti siltä varalta, että annosmuutokset ovat tarpeen. Kun midatsolaamia annetaan suuonteloon, jolloin lääkkeen presysteeminen eliminaatio saatetaan ohittaa, aiheutuvat yhteisvaikutukset ovat todennäköisesti samanlaisia kuin on todettu annettaessa midatsolaamia laskimoon, mutta eivät samanlaisia kuin annettaessa midatsolaamia suun kautta.

Samat varotoimet koskevat myös muita CYP3A:n välityksellä metaboloituvia bentsodiatsepiineja, kuten triatsolaamia ja alpratsolaamia. Jos taas bentsodiatsepiinien metabolia ei tapahdu CYP3A:n kautta (tematsepaami, nitratsepaami, loratsepaami), kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa ovat epätodennäköisiä.

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

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

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

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

Muut yhteisvaikutukset

Aminoglykosidit

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

Kolkisiini

Kolkisiini on sekä CYP3A:n että kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Klaritromysiinin ja muiden makrolidien tiedetään estävän CYP3A:n ja P-gp:n toimintaa. Jos

klaritromysiiniä ja kolkisiiniä annetaan samanaikaisesti, P-gp:n ja/tai CYP3A:n toiminnan estyminen voi suurentaa kolkisiinialtistusta.

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

Digoksiini

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

Tsidovudiini

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

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

Fenytoiini ja valproaatti

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

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

Molempiin lääkkeisiin kohdistuvat farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Atatsanaviiri

Sekä klaritromysiini että atatsanaviiri ovat sekä CYP3A:n substraatteja että sen estäjiä, joten molemmat lääkkeet vaikuttavat toisiinsa. Klaritromysiinin (500 mg x 2) ja atatsanaviirin (400 mg x 1) samanaikainen anto kaksinkertaisti klaritromysiinialtistuksen ja pienensi 14-OH-klaritromysiinialtistusta 70 %, kun taas atatsanaviirin AUC-arvo suureni 28 %. Klaritromysiinin terapeuttinen leveys on suuri, joten annoksen pienentäminen ei todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaistoiminta on normaali.

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

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, klaritromysiiniannosta pitää pienentää 75 % sopivaa valmistemuotoa käyttäen (esim. nopeavaikutteiset Klacid-tabletit).

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

Kalsiumkanavan salpaajat

Varovaisuutta on noudatettava, kun CYP3A4:n kautta metaboloituvia kalsiumkanavan salpaajia (esim. verapamiili, amlodipiini, diltiatseemi) ja klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti hypotensioriskin vuoksi. Yhteisvaikutuksen seurauksena klaritromysiinin sekä kalsiumkanavan salpaajan

plasmapitoisuudet saattavat suurentua. Klaritromysiiniä ja verapamiilia samanaikaisesti käyttävillä potilailla on todettu alhaista verenpainetta, bradyarytmioita ja maitohappoasidoosia.

Itrakonatsoli

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

Sakinaviiri

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

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

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

a. Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

b. Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

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

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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset $\geq 1/10$	Yleiset $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinaiset $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*
Infektiot			Ihonalaiskudoksen tulehdus ¹ , kandidiaasi, gastroenteriitti ² , infektiot ³ , emätintulehdus	Pseudomembranoottinen koliitti, ruusu
Veri ja imukudos			Leukopenia, neutropenia ⁴ , trombosytemia ³ , eosinofilia ⁴	Agranulosytoosi, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä			Anafylaktistyyppiset reaktiot ¹ , yliherkkyys	Anafylaktiset reaktiot, angioedeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	Ahdistuneisuus, hermostuneisuus ³	Psykoottiset häiriöt, sekavuus ⁵ , depersonalisaatio, masennus, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, aistiharhat, poikkeavat unet, mania
Hermosto		Dysgeusia, päätänsärky	Tajunnan menetys ¹ , liikehäiriöt ¹ , huimaus,	Kouristuskohtaukset, ageusia, parosmia,

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*
			uneliaisuus ⁵ , vapina	anosmia, pistely
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus, kuulon heikkeneminen, tinnitus	Kuurous
Sydän			Sydämenpysähdys ¹ , eteisvärinä ¹ , QT-ajan pidentyminen, lisälyönnit ¹ , sydämentykytys	Kääntyvien kärkien takykardia, kammiotakykardia, kammiovärinä
Verisuonisto		Vasodilataatio ¹		Verenvuoto
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina			Astma ¹ , nenäverenvuoto ² , keuhkoembolia ¹	
Ruoansulatus- elimistö		Ripuli, oksentelu, dyspepsia, pahoinvointi, vatsakipu	Esofagiitti ¹ , ruokatorven refluksitauti ² , gastriitti, peräaukon kipu ² , stomatiitti, glossiitti, vatsan turvotus ⁴ , ummetus, suun kuivuus, röyhtäily, ilmavaivat	Akuutti haimatulehdus, kielen värimuutokset, hampaiden värimuutokset
Maksa ja sappi		Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet	Kolestaasi ⁴ , maksatulehdus ⁴ , kohonneet ALAT-arvot, kohonneet ASAT-arvot, kohonneet GGT-arvot ⁴	Maksan vajaatoiminta, hepatosellulaarinen ikterus
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma, voimakas hikoilu	Rakkulainen ihotulehdus ¹ , kutina, nokkosihottuma, makulopapulaarinen ihottuma ³	Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset (kuten akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systemisiä oireita (DRESS), akne
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasspasmit ³ , tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys ¹ , lihaskipu ²	Rabdomyolyyssi ^{2,6} , myopatia
Munuaiset ja virtsatiet			Veren kreatiniiniarvojen nousu ¹ , veren urea- arvojen nousu ¹	Munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinfriitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan laskimo- tulehdus ¹	Injektiokohdan kipu ¹ , injektiokohdan tulehdus ¹	Huonovointisuus ⁴ , kuume ³ , astenia, rintakipu ⁴ , vilunväristykset ⁴ , väsymys ⁴	
Tutkimukset			Poikkeava albumiini- /globuliinisuhde ¹ , AFOS-	INR-arvon nousu, protrombiiniajan

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*
			arvon nousu ⁴ , veren laktaattidehydrogenaasi- arvojen nousu ⁴	pidentyminen, poikkeava virtsan väri

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

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

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

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

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

^{5,6} Ks. kohta c)

c. *Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus*

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

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

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

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

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

d. *Pediatriset potilaat*

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

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

e. *Muut erityisryhmät*

Immuunipuutteiset potilaat

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa klaritromysiini-infuusio on keskeytettävä ja kaikki tarpeelliset tukihoidot toimenpiteet on aloitettava.

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Klaritromysiini on puolisynteettinen makrolidiantibiootti, joka valmistetaan korvaamalla erytromysiinin laktonirenkaan kohdassa 6 oleva hydroksyyli-ryhmä CH₃O-ryhmällä. Täsmällisemmin

ilmaistuna klaritromysiini on 6-0-metyylierytromysiini A. Valkea tai harmahtava jauhe on lähes hajuton ja veteen liukenematon ja liukenee huonosti etanoliin, metanoliin ja asetonitriiliin.

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

Herkkyytestauksen raja-arvot

Mikrobilääkeherkkyttä käsittelevä eurooppalainen komitea (EUCAST) on vahvistanut mikrobilääkeherkkyuden testausta koskevat MIC-arvon (pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus) tulkintakriteerit aineelle klaritromysiini, ja ne luetellaan täällä:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Mikrobiologia:

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

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

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

Aerobiset grampositiiviset mikrobit

Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Listeria monocytogenes

Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Legionella pneumophila

Muut mikrobit

Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia pneumoniae (TWAR)

Mykobakteerit

Mycobacterium leprae
Mycobacterium kansasii
Mycobacterium chelonae
Mycobacterium fortuitum
Mycobacterium avium complex (MAC), johon kuuluvat:
Mycobacterium avium
Mycobacterium intracellulare

Beetalaktamaasin tuotannon ei pitäisi vaikuttaa klaritromysiinin tehoon.

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

Helicobacter

Helicobacter pylori

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

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

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

Aerobiset grampositiiviset mikrobit

Streptococcus agalactiae

Streptokokit (C-, F-, G-ryhmä)

Viridans-ryhmän streptokokit

Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit

Bordetella pertussis

Pasteurella multocida

Anaerobiset grampositiiviset mikrobit

Clostridium perfringens

Peptococcus niger

Propionibacterium acnes

Anaerobiset gramnegatiiviset mikrobit

Bacteroides melaninogenicus

Spirokeetat

Borrelia burgdorferi

Treponema pallidum

Kampylobakteeri

Campylobacter jejuni

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

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

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

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

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktobionihappo
Natriumhydroksidi (pH-arvon säätämistä varten)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Säilytysolosuhteet kantaliuokselle ja käyttövalmiille laimennetulle liukselle:

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

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

6.4 Säilytys

Injektionpullot: Säilytä alle 30 °C. Herkkä valolle.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

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

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Infuusioneste valmistetaan seuraavasti:

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Viatrix Oy
Vaisalantie 2-8
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

14371

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5 helmikuu 2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25 syyskuu 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.6.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Klacid 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Klaritromycin 500 mg (som laktobionat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Vitt eller gråaktigt, grynigt, frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Klacid infusionvätska är avsedd för vuxna och barn över 12 år för behandling av infektioner orsakade av för klaritromycin känsliga mikrober (se avsnitt 5.1).

- nedre luftvägsinfektioner såsom bronkit och pneumoni (se avsnitt 4.4 och 5.1 gällande känslighetstestning)
- övre luftvägsinfektioner såsom sinuit och faryngit
- hud- och mjukvävnadsinfektioner såsom flikulit, cellulit och rosfeber (se avsnitt 4.4 och 5.1 gällande känslighetstestning).
- generaliserade eller lokala mycobakterieinfektioner, som orsakas av *Mycobacterium avium* eller *Mycobacterium intracellulare*. Lokala infektioner som orsakas av *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* eller *Mycobacterium kansasii*.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

Den rekommenderade dosen för vuxna och ungdomar över 18 år är 1,0 g dagligen i två lika stora doser, vardera ges som en 60 minuters infusion utspädd i en lämplig infusionsvätska. Tills vidare finns det inga data tillgängliga som stöder användningen av intravenös klaritromycin hos barn. Klaritromycin får inte ges som bolusdos eller som intramuskulär injektion.

Pediatrik population

Baserat på tillgängliga data kan ingen dosrekommendation ges för användning av intravenös klaritromycin till barn under 12 år.

Doseringen hos ungdomar (12–18 år) är densamma som hos vuxna.

Mycobakteriella infektioner

Hittills finns inga forskningsdata tillgängliga om intravenös användning av klaritromycin hos patienter med nedsatt immunförsvar. Det finns dock erfarenhet av den orala formuleringen av klaritromycin vid behandling av HIV-patienter. I generaliserade eller lokala infektioner (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*) är den rekommenderade dosen 1 000 mg dagligen uppdelad i två doser.

Den intravenösa infusionen ska begränsas till 2–5 dagar vid behandling av en svårt sjuk patient och sedan övergå till den orala formuleringen så snart läkaren anser det möjligt.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion vars kreatininclearance är under 30 ml/min ska klaritromycin dosen minskas till hälften av den rekommenderade dosen. Behandlingstid hos patienter med nedsatt njurfunktion är högst 14 dagar.

Hantering

Se avsnitt 6.6 om beredning av läkemedlet.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Klaritromycin är kontraindicerat för patienter med svår leversvikt i kombination med nedsatt njurfunktion.

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

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

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

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

Kolkicintoxicitet vid samtidig behandling med klaritromycin och kolkicin har rapporterats efter marknadsintroduktion, speciellt hos äldre patienter och/eller patienter med njurinsufficiens. För sådana patienter har dödsfall rapporterats (se avsnitt 4.5 och 4.8). Samtidig behandling med klaritromycin och kolkicin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

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

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

Kardiovaskulära händelser:

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

Klaritromycin ska dessutom användas med försiktighet till följande patienter:

- patienter med kranskärslsjukdom, svår hjärtinsufficiens, överledningsrubbnings eller kliniskt relevant bradykardi
- patienter som samtidigt tar läkemedel associerade med QT-förlängning (andra än de som är kontraindicerade) (se avsnitt 4.5).

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

Pneumoni:

Makrolidresistens hos *Streptococcus pneumoniae* förekommer. Det är därför viktigt att bestämma mikrobkänsligheten när klaritromycin förskrivs mot samhällsförvärd pneumoni. Vid sjukhusförvärd pneumoni ska klaritromycin användas tillsammans med andra lämpliga antibiotika.

Lindriga eller medelsvåra hud- och mjukvävnadsinfektioner:

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

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

Klaritromycin ska användas med försiktighet vid behandling med andra läkemedel som inducerar CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

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

HMG-CoA-reduktashämmare (statiner):

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

Orala diabetesläkemedel/insulin:

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

Orala antikoagulantia:

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

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

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

Hjälpämnen:

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Astemizol, cisaprid, domperidon, pimoqid och terfenadin

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

Makrolider har rapporterats påverka metabolismen för terfenadin vilket ledde till ökade halter av terfenadin som ibland har varit associerat med hjärtarytmier (t.ex. QT-förlängning, ventrikulär takykardi, kammarflimmer och torsades de pointes) (se avsnitt 4.3). I en prövning med 14 friska frivilliga försökspersoner resulterade samtidig användning med klaritromycin och terfenadin i 2–3-faldig ökning av serumhalterna för den sura metaboliten av terfenadin och förlängning i QT-intervall. Detta ledde dock inte till några kliniska detekterbara effekter. Liknande effekter har observerats vid samtidig användning av astemizol och andra makrolider.

Ergotalkaloider

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

Oralt midazolam

När midazolam administrerades tillsammans med klaritromycintabletter (500 mg 2 gånger dagligen) ökade AUC för midazolam 7-faldigt efter oral administrering. Oral administrering av midazolam samtidigt med klaritromycin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

HMG-CoA-reduktashämmare (statiner)

Samtidig användning av klaritromycin och lovastatin eller simvastatin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3), eftersom de i stor utsträckning metaboliseras av enzymet CYP3A4 och samtidig behandling med klaritromycin leder till ökning av plasmakoncentrationerna för statinerna. Detta medför ökad risk för myopati, inklusive rabdomyolys. Rabdomyolys har rapporterats då dessa statiner har använts samtidigt med klaritromycin. Om behandlingen med klaritromycin inte kan undvikas, ska uppehåll i behandlingen med lovastatin eller simvastatin göras under denna period.

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av klaritromycin och statiner. Lägsta möjliga dos av statin rekommenderas om samtidig användning av klaritromycin och statiner inte kan undvikas. Användning

av statin som inte är beroende av CYP3A-metabolism (t.ex. fluvastatin) kan då övervägas. Patienter ska övervakas med avseende på tecken och symtom på myopati.

Effekter av andra läkemedel på klaritromycin

Läkemedel som inducerar CYP3A (t.ex. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, johannesört) kan inducera metabolismen av klaritromycin. Detta kan resultera i subterapeutiska nivåer av klaritromycin och minskad effekt. Det kan vara nödvändigt att följa plasmanivåerna för CYP3A-inducerare då plasmanivåerna kan öka p.g.a. klaritromycins hämmande effekt på CYP3A (se även produktresumén för den CYP3A4-inducerare som administreras). Samtidig användning av rifabutin och klaritromycin ökade koncentrationen av rifabutin och minskade koncentrationen av klaritromycin i serum samt ökade risken för uveit.

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

Flukonazol

Flukonazol 200 mg dagligen tillsammans med klaritromycin 500 mg två gånger dagligen till 21 friska frivilliga försökspersoner gav upphov till ökning av medelvärdena för klaritromycins lägsta koncentration (C_{min}) vid jämviktskoncentration med 33 % och AUC med 18 %. Jämviktskoncentrationen av den aktiva metaboliten 14-OH-klaritromycin påverkades inte signifikant vid samtidig administrering av flukonazol. Dosjustering av klaritromycin är inte nödvändig.

Ritonavir

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

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

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

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

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

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin och rifapentin

Starka inducerare av CYP450-enzymerna såsom efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin och rifapentin kan påskynda metabolismen av klaritromycin och därmed minska dess plasmanivåer. Å andra sidan ökar nivåerna av 14-OH-klaritromycin, en metabolit som också är mikrobiologiskt aktiv. Eftersom den mikrobiologiska aktiviteten för klaritromycin och 14-OH-klaritromycin skiljer sig för olika bakterier, kan den avsedda terapeutiska effekten försämrans när klaritromycin ges samtidigt med enzyminducerare.

Etravirin

Etravirin minskade exponeringen av klaritromycin, men koncentrationen av den aktiva metaboliten 14-OH-klaritromycin ökade. Eftersom 14-OH-klaritromycin har en minskad aktivitet mot *Mycobacterium avium*-komplex (MAC) jämfört med moderssubstanten kan den övergripande aktiviteten mot denna patogen påverkas. Därmed bör alternativ till klaritromycin övervägas vid behandling mot MAC.

Effekt av klaritromycin på andra läkemedel

CYP3A-interaktioner

Klaritromycin är en känd CYP3A-hämmare. Samtidig administrering av klaritromycin och ett läkemedel som främst metaboliseras av CYP3A kan vara associerad med en förhöjd koncentration av det sistnämnda, vilket kan öka eller förlänga både den terapeutiska effekten och biverkningarna av det samtidigt använda läkemedlet.

Användning av klaritromycin är kontraindicerat hos patienter som behandlas med CYP3A4-substrat (astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid och terfenadin) på grund av risk för QT-förlängning och kardiell arytmi, inklusive ventrikulär takykardi, ventrikulär fibrillation och torsades des pointes (se avsnitt 4.3 och 4.4).

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

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

Klaritromycin ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ett känt CYP3A-substrat, särskilt om CYP3A-substratet har ett smalt terapeutiskt fönster (t.ex. karbamazepin) och/eller substratet metaboliseras i stor utsträckning av detta enzym. Vid samtidig användning med klaritromycin bör dosjustering övervägas och serumkoncentrationerna av läkemedel som främst metaboliseras av CYP3A ska följas då det är möjligt. Följande läkemedel eller läkemedelsklasser är kända eller misstänkta för att metaboliseras av samma CYP3A isoenzym (förteckningen är inte fullständig): alprazolam, karbamazepin, cilostazol, ciklosporin, disopyramid, ibrutinib, metylprednisolon, midazolam (intravenöst), omeprazol, orala antikoagulantia (t.ex. warfarin, rivaroxaban, apixaban), atypiska antipsykotika (t.ex. quetiapin), kinidin, rifabutin, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam och vinblastin.

Läkemedel som interagerar med liknande mekanismer som klaritromycin men med andra isoenzymer inom CYP450-systemet innefattar fenytoin, teofyllin och valproat.

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK)

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

Kortikosteroider

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

Antiarytmika

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

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

Hydroxiklorokin och klorokin

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

Orala diabetesläkemedel/insulin

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

Omeprazol

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

Sildenafil, tadalafil och vardenafil

Alla dessa fosfodiesterashämmare metaboliseras åtminstone till viss del av CYP3A och vid samtidig användning med klaritromycin kan det hämma CYP3A-funktionen. Samtidig användning av klaritromycin och sildenafil, tadalafil eller vardenafil kan sannolikt öka exponeringen av fosfodiesterhämmarna. Dosminskning av sildenafil, tadalafil och vardenafil ska övervägas när dessa ges i kombination med klaritromycin.

Karbamazepin och teofyllin

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

Tolterodin

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

I denna population leder hämning av CYP3A till signifikant högre serumkoncentrationer av tolterodin. Vid användning av CYP3A4-hämmare såsom klaritromycin kan en minskning av tolterodindosen vara nödvändig hos patienter som är långsamma CYP2D6-metaboliserare.

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

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

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

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

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

Det finns spontana eller publicerade rapporter om interaktioner mellan CYP3A-hämmare såsom klaritromycin och följande läkemedel: ciklosporin, takrolimus, metylprednisolon, vinblastin och cilotazol.

Andra läkemedelsinteraktioner

Aminoglykosider

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

Kolkicin

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

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

Digoxin

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

Zidovudin

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

Denna interaktion verkar inte uppkomma hos pediatrika patienter med HIV-infektion som får klaritromycin suspension och dessutom zidovudin eller didanosin. Interaktioner är osannolikt om klaritromycin ges som intravenös infusion.

Fenytoin och valproat

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

Dubbelriktade läkemedelsinteraktioner

Atazanavir

Både klaritromycin och atazanavir är båda substrat och hämmare av CYP3A så båda läkemedlen interagerar. Samtidig administrering av klaritromycin (500 mg x 2) och atazanavir (400 mg x 1) fördubblade exponeringen av klaritromycin och minskade 14-OH-klaritromycin exponeringen med 70 % medan AUC för atazanavir ökade med 28 %. Dosreduktion krävs sannolikt inte för patienter med normal njurfunktion, eftersom klaritromycin har ett brett terapeutiskt fönster.

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

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

Klaritromycindoser över 1 000 mg/dag ska inte ges samtidigt med proteashämmare.

Kalciumflödeshämmare

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

Itrakonazol

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

Sakvinavir

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

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

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

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

Interaktionerna som observerades vid användning av sakvinavir mjuka gelatinkapslar behöver inte

nödvändigtvis gälla för sakvinavir hårda gelatinkapslar.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

b. Sammanfattande tabell över biverkningar

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

Biverkningar med åtminstone ett möjligt samband med behandling med klaritromycin har klassificerats enligt organklass och frekvens med följande uppdelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas)

från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad då detta har kunnat utvärderas.

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Ingen känd frekvens: (kan inte beräknas från tillgängliga data)*
Infektioner och infestationer			Infektion i subkutis ¹ , candida, gastroenterit ² , infektioner ³ , vaginalinfektion	Pseudomembranös kolit, rosfeber
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni, neutropeni ⁴ , trombocytemi ³ , eosinofili ⁴	Agranulocytos, trombocytopeni
Immunsystemet			Anafylaktoid reaktion ¹ , överkänslighet	Anafylaktiska reaktioner, angioödem
Metabolism och nutrition			Anorexi, minskad aptit	
Psykiska störningar		Sömlöshet	Ångest, nervositet ³	Psykos, förvirring ⁵ , depersonalisation, depression, desorientering, hallucinationer, onormala drömmar, mani
Centrala och perifera nervsystemet		Dysgeusi, huvudvärk	Medvetslöshet ¹ , dyskinesi ¹ , yrsel, dåsighet ⁵ , tremor	Kramper, ageusi, parosmi, anosmi, parestesi
Öron och balansorgan			Vertigo, nedsatt hörsel, tinnitus	Hörsselförlust
Hjärtat			Hjärtstillestånd ¹ , förmaksflimmer ¹ , QT-förlängning, extraslag ¹ , hjärtklappning	Torsades de pointes, ventrikeltakykardi, kammarflimmer
Blodkärl		Vasodilatation ¹		Hemorragi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Astma ¹ , epistaxis ² , lungemboli ¹	
Magtarmkanalen		Diarré, kräkningar, dyspepsi, illamående, magsmärta	Esofagit ¹ , gastroesofageal refluxsjukdom ² , gastrit, proctalgi ² , stomatit, glossit, utspänd buk ⁴ , förstoppning, muntorrhet, eruktation, flatulens	Akut pankreatit, missfärgning av tunga, missfärgning av tänder
Lever och gallvägar		Onormala leverfunktionsvärden	Gallstas ⁴ , hepatit ⁴ , förhöjd ALAT, förhöjd ASAT, förhöjd GGT ⁴	Leversvikt, hepatocellulär ikterus
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag, hyperhidros	Blåsdermatit ¹ , pruritus, urtikaria, makulopapulärt utslag ³	Allvarliga biverkningar på huden (såsom akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom, toxisk

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Ingen känd frekvens: (kan inte beräknas från tillgängliga data)*
				epidermal nekrolys, läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), akne
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelspasmer ³ , muskuloskeletal stelhet ¹ , myalgi ²	Rabdomyolys ^{2,6} , myopati
Njurar och urinvägar			Ökning av blodkreatinin ¹ , ökning av urea i blodet ¹	Njursvikt, interstitiell nefrit
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Flebit vid injektionsstället ¹	Smärta vid injektionsstället ¹ , inflammation vid injektionsstället ¹	Sjukdomskänsla ⁴ , pyrex ³ , asteni, bröstsmärtor ⁴ , frossa ⁴ , trötthet ⁴	
Undersökningar			Onormalt förhållande mellan globulin och albumin ¹ , ökning av AFOS-värdet ⁴ , ökning av laktatdehydrogenas i blodet ⁴	Ökning av INR, förlängd protrombintid, avvikande urinfärg

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

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

² Biverkning endast rapporterad för formuleringen ”depottabletter”

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

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

^{5,6} Se punkt c)

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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

Det har förekommit sällsynta rapporter om klaritromycin-depottabletter i avföringen. Många av dessa har inträffat hos patienter med anatomiska (inklusive ileostomi eller kolostomi) eller funktionella gastrointestinala störningar med förkortade GI-transittider. I flera rapporter har tablettrester förekommit i samband med diarré. Det rekommenderas att patienter som upptäcker tablettrester i avföringen och ingen förbättring i sitt tillstånd bör förskrivas en annan klaritromycin-formulering (t.ex. suspension) eller ett annat antibiotikum.

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

d. *Pediatrik population*

Kliniska prövningar med klaritromycinsuspension har genomförts hos barn 6 månader till 12 år. Med barn under 12 år ska klaritromycinsuspension avsedd för barn användas. Hos patienter under 12 år kan ingen dosrekommendation ges för intravenös klaritromycin på grund av otillräckliga data .

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

e. *Andra särskilda patientgrupper*

Immunförsvagade patienter

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

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

Hos dessa immunförsvagade patienter utvärderades laboratorievärden som låg utanför den kritiskt onormala nivån (dvs. extremt höga eller låga värden) för det specifika testet. Utifrån dessa kriterier hade ca 2–3 % av de patienter som fått 1 000 mg klaritromycin dagligen tydligt förhöjda nivåer av ASAT och ALAT, ett onormalt lågt antal vita blodkroppar och blodplättar. En lägre andel av patienterna i dessa doseringsgrupper hade också förhöjda nivåer av ureakväve i blodet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I fall av överdosering ska klaritromycin infusionen stoppas och alla nödvändiga stöd åtgärder vidtas.

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Klaritromycin är ett semisyntetisk makrolidantibiotikum som tillverkas genom att ersätta erytromycin hydroxylgruppen i position 6 i laktoring med en CH₃O-grupp. Mer specifikt är klaritromycin 6-O-metylerytromycin A. Det vita eller gråaktigt pulvret är näst intill luktfritt och olösligt i vatten och löser sig dåligt i etanol, metanol och acetonitril.

Den antibakteriella effekten av klaritromycin är baserad på dess bindning till känsliga bakteriers ribosomers 50S-underenheter, vilket hämmar proteinsyntesen.

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmade koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för klaritromycin och listas här:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Mikrobiologi:

Klaritromycin har utmärkt *in vitro*-effekt på både på standard bakteriestammar och kliniska isolat. Den har en utmärkt effekt på många aeroba och anaeroba grampositiva och gramnegativa mikrober.

Klaritromycins lägsta inhiberande koncentrationer (MIC-värden) är vanligtvis en log-utspädning starkare än erytromycins MIC-värde

In vitro resultat visar även att klaritromycin har utmärkt effekt på *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* och *Helicobacter (Campylobacter) pylori*. *In vitro* och *in vivo* studier visar att det också är effektivt mot kliniskt signifikanta mykobakteriella arter. Baserat på *in vitro* prövningar är arterna *Enterobacteriaceae* och *Pseudomonas* och andra laktosnegativa gramnegativa bakterier inte känsliga för klaritromycin.

Klaritromycin har visat sig effektivt mot många av de följande mikrobstammarna både *in vitro* och vid kliniska infektioner (se avsnitt 4.1 och 4.2):

Aeroba grampositiva mikrober

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Listeria monocytogenes

Aeroba gramnegativa mikrober

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Legionella pneumophila

Övriga mikrober

Mycoplasma pneumoniae

Chlamydia pneumoniae (TWAR)

Mykobakterier

Mycobacterium leprae

Mycobacterium kansasii
Mycobacterium chelonae
Mycobacterium fortuitum
Mycobacterium avium complex (MAC), som hör till:
Mycobacterium avium
Mycobacterium intracellulare

Effekten av klaritromycin bör inte påverkas av produktionen av betalaktamas.

OBS: De flesta stafylokockstammar som är resistent mot metisillin och oxasillin är också resistent mot klaritromycin.

Helicobacter

Helicobacter pylori

Från bakteriekulturer isolerades *H. pylori* och klaritromycins MIC-värdena fastställdes före behandling från material från 104 patienter. Av patienterna hade fyra resistent stammar, två hade stammar med minskad känslighet och 98 hade känsliga stammar.

Följande *in vitro*-uppgifter finns tillgängliga men deras kliniska relevans är oklar. Klaritromycin är effektivt *in vitro* mot de flesta av följande mikrobiella stammar, men säkerheten och effekten av behandlingen vid kliniska infektioner orsakade av dessa mikrober har inte fastställts i adekvata kontrollerade prövningar.

Aeroba grampositiva mikrober

Streptococcus agalactiae

Streptokocker (C-, F-, G-grupp)

Viridans-gruppens streptokocker

Aeroba gramnegativa mikrober

Bordetella pertussis

Pasteurella multocida

Anaeroba grampositiva mikrober

Clostridium perfringens

Peptococcus niger

Propionibacterium acnes

Anaeroba gramnegativa mikrober

Bacteroides melaninogenicus

Spiroketer

Borrelia burgdorferi

Treponema pallidum

Campylobacter

Campylobacter jejuni

Klaritromycins viktigaste metabolit hos människor och andra primater är det mikrobiologiskt aktiva 14-OH-klaritromycinet. Denna metabolit har lika eller 1–2 gånger svagare effekt mot de flesta mikrober än moderssubstanten förutom *H. influenzae* mot vilken den är dubbelt så effektiv jämfört med moderssubstanten. Beroende på bakteriestammen har moderssubstanten och metaboliten 14-OH-metabolit antingen en additiv eller synergistisk effekt på *H. influenzae in vitro* och *in vivo*.

Klaritromycin har visat sig vara 2–10 gånger mera effektivt än erytromycin i flera djurinfektionsmodeller. Klaritromycin visade sig vara mer effektiv än erytromycin vid exempelvis systemisk infektion hos mus, subkutan abscess hos mus och vid luftvägsinfektion hos mus orsakad av *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* och *H. influenzae*. Vid *Legionella*-infektion hos marsvin var

effekten ännu tydligare: intraperitonealt administrerat var klaritromycin i en dos på 1,6 mg/kg/dag effektivare än en erytromycindos på 50 mg/kg/dag.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Elimineringen av klaritromycin är icke-lineär och dess kinetik är således dosberoende. I en enkeldos klinisk prövning på frivilliga administrerades 500–1 000 mg/250 ml klaritromycin som en intravenös infusion under 60 minuter. Den maximala plasmakoncentrationen av klaritromycin var 5,16–9,40 mikrogram/ml och halveringstiden var 3,8–4,5 timmar. Halveringstiden för den aktiva metaboliten 14-OH-klaritromycin var 7,3–9,3 timmar. I en sju dagars klinisk flerdosprövning fick försökspersonerna 500 mg och 750 mg/250 ml klaritromycin under 60 minuter. Den maximala plasmakoncentrationen av klaritromycin steg från 5,5 mikrogram/ml till 8,6 mikrogram/ml. Halveringstiden var 5,3 timmar efter dosen 500 mg och 4,8 timmar efter dosen 750 mg. Halveringstiden för den aktiva metaboliten 14-OH-klaritromycin var 7,9 timmar efter dosen 500 mg och 5,4 timmar efter dosen 750 mg.

Proteinbindningsgraden var 70 %. Klaritromycin har hög penetrationsförmåga till tonsill- och lungvävnad, där koncentrationerna hade 2 och 5 gånger högre plasmanivåer.

Klaritromycin metaboliseras i levern genom hydroxylering och demetylering. Nedsatt leverfunktion leder till minskad nivå av hydroxymetaboliten. Nedsatt njurfunktion leder till förhöjda plasmanivåer av klaritromycin.

Mykobakteriella infektioner: Trots bristen på omfattande data om användningen av intravenös klaritromycin vid mykobakteriella infektioner finns det farmakokinetiska uppgifter om användningen av klaritromycintabletter vid dessa infektioner. Hos HIV-positiva vuxna liknade jämnviktskoncentrationer av klaritromycin och 14-OH-klaritromycin efter standarddoser av klaritromycin dem vid andra infektioner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska prövningar på mus och råtta var den genomsnittliga dödliga dosen av intravenös klaritromycin större hos mus (184 mg/kg) än hos råtta (64 mg/kg). Dessa värden var mindre vid administrering av klaritromycin på andra sätt.

Akut venirritation: Klaritromycinlösningar har utvärderats med avseende på deras potential för venös irritation i örsnibbsvenen hos kanin. I undersökningar konstaterades att en mycket stark (7,5) 30 mg/bas/ml) engångsdos orsakade mild irritation.

Subakuta toxicitetsundersökningar på apor och råttor administrerades upp till 160 mg/kg/dag, vilket resulterade i allvarlig venös irritation; doserna var dock inte tillräckligt stora för att orsaka målorgantoxicitet. Vid doser upp till 640 mg/kg/dag observerades systemisk toxicitet i samma målorgan som i prövningar med oral klaritromycin.

I prövningar på råtta, kanin och apa med intravenös klaritromycin sågs inga tecken på teratogenicitet vid maternellt toxiska doser. Administrering av klaritromycin resulterade i missfall hos apor som fick tio gånger den normala humana dosen med början 20 dagar efter befruktning. En annan prövning på apor visade inga tecken på risk för fostret vid en dosnivå på 2,5–5 gånger den normala dagliga humana dagsdosen. Inga tecken på mutagenicitet observerades i prövningar som utvärderade klaritromycins mutagenicitet

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktobionsyra

Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Förvaringsanvisningar för stamlösning och färdigberedd lösning:

Stamlösning: Lösningen har visat sig vara kemiskt och fysikaliskt stabil i 48 timmar vid 5 °C och 24 timmar vid 25 °C. Mikrobiologiskt sett ska den beredda stamlösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används genast är förvaringstider och förhållanden före användningen på användarens ansvar och normalt får förvaringstiden inte överstiga 24 timmar vid 2–8 °C förutom om beredningen/spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Färdigberedd lösning: Lösningen har visat sig vara kemiskt och fysikaliskt stabil i 48 timmar vid 5 °C och 6 timmar vid 25 °C. Mikrobiologiskt sett ska den färdigberedda lösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används genast är förvaringstider och förhållanden före användningen på användarens ansvar och normalt får förvaringstiden inte överstiga 24 timmar vid 2–8 °C förutom om beredningen/spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Injektionsflaskor: Förvaras under 30 °C. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för stamlösning och färdigberedd lösning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska 15 ml (typ 1 glas) med grå halobutylopp. Troppen består av aluminium och polypropen.

6.6 Särskilda anvisningar för övrig hantering

Infusionslösningen bereds på följande sätt:

1. Klaritromycin stamlösningen bereds genom att tillsätta 10 ml vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan med 500 mg klaritromycin. Använd endast vatten för injektionsvätskor eftersom andra injektionsvätskor kan orsaka utfällning. Använd inte infusionslösningar som innehåller konserveringsmedel eller oorganiska salter för beredningen. 1 ml stamlösning innehåller 50 mg klaritromycin. Förvaringsanvisningar för stamlösningen, se avsnitt 6.3.
2. Stamlösningen (500 mg/10 ml vatten för injektionsvätskor) späds före användning genom att blanda den med minst 250 ml lämplig infusionslösning:
5 % glukos + Ringers laktat, 5 % glukos, Ringers laktat, 5 % glukos + 0,3 % natriumklorid, Normosol-M + 5 % glukos, Normosol-R + 5 % glukos, 5 % glukos + 0,45 % natriumklorid samt 0,9 % natriumklorid. Förvaringsanvisningar för den färdigberedd lösningen, se avsnitt 6.3.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatrix Oy
Vaisalavägen 2-8

02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

14371

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5 februari 2001

Datum för den senaste förnyelsen: 25 september 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.6.2024