

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clarithromycin Krka 250 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Clarithromycin Krka 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

250 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg klaritromysiiniä.  
500 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg klaritromysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

250 mg: soikea, kaksoiskupera, hieman kellanruskea kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on 15–15,2 mm ja leveys 8 mm.

500 mg: soikea, kaksoiskupera, hieman kellanruskea kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on 19,5–19,8 mm ja leveys 10 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

- bakteeriperäinen nielutulehdus
- lievä tai keskivaikea avohoitokeuhkokuume
- akuutti bakteeriperäinen sinuiitti
- kroonisen bronkiitin akuutti paheneminen
- lievät ja keskivaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot
- asianmukaiseen bakteerilääkitykseen ja mahahaavalääkkeeseen yhdistettynä *Helicobacter pylori*in häätöön potilailla, joilla on *Helicobacter pylori*in liittyvä mahahaava (ks. kohta 4.2)

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Clarithromycin Krka kalvopäällysteisten tablettien annostus riippuu infektion tyypistä ja vaikeusasteesta, ja sen päättää aina lääkäri.

Potilaat, joilla on hengitystieinfektio tai iho- ja pehmytkudosinfektio:

*Aikuiset ja nuoret (12-vuotiaat ja sitä vanhemmat)*

Aikuisten tavanomainen suositeltu annos on yksi 250 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa. Vaikeissa infektioissa annos voidaan nostaa 500 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Hoidon tavallinen kesto on 6–14 vuorokautta.

### *Alle 12-vuotiaat lapset*

Klaritromysiinitablettien käyttöä ei ole tutkittu alle 12-vuotiailla lapsilla. Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu lapsille tarkoitetun klaritromysiinisuspension käyttöä 6 kk–12 v ikäisillä lapsilla. Siksi alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa on käytettävä lapsille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota (rakeita oraalisuspensiota varten).

### H. pylori -infektion häätöhoito (aikuisilla) potilailla, joilla on pohjukaissuolihaava:

Hoidon tavallinen kesto on 6–14 vuorokautta.

#### Kolmoishoito

Klaritromysiiniä (500 mg) kahdesti vuorokaudessa ja lansopratsolia 30 mg kahdesti vuorokaudessa annetaan amoksisilliiniin kahdesti vuorokaudessa annettavan 1000 mg:n annoksen kanssa.

#### Kolmoishoito:

Klaritromysiiniä (500 mg) kahdesti vuorokaudessa ja lansopratsolia 30 mg kahdesti vuorokaudessa annetaan metronidatsolin kahdesti vuorokaudessa annettavan 400 mg:n annoksen kanssa.

#### Kolmoishoito:

Klaritromysiiniä (500 mg) kahdesti vuorokaudessa ja omepratsolia 40 mg kerran vuorokaudessa annetaan amoksisilliiniin kahdesti vuorokaudessa annettavan 1000 mg:n annoksen tai metronidatsolin kahdesti vuorokaudessa annettavan 400 mg:n annoksen kanssa.

#### Kolmoishoito:

Klaritromysiiniä (500 mg) kahdesti vuorokaudessa amoksisilliiniin kahdesti vuorokaudessa annettavan 1000 mg:n annoksen ja omepratsolin kerran vuorokaudessa annettavan 20 mg:n annoksen kanssa.

#### Kaksoishoito:

Klaritromysiinin tavanomainen annos on 500 mg kolmesti vuorokaudessa. Klaritromysiiniä annetaan suun kautta annettavan omepratsolin kerran vuorokaudessa otettavan 40 mg:n annoksen kanssa. Pivotaalitutkimuksessa omepratsolia annettiin 40 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden ajan. Pivotaalitutkimusta tukevissa tutkimuksissa omepratsolia annettiin 40 mg kerran vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan.

Iäkkäät potilaat: Annostus kuten muille aikuisille.

### Munuaisten vajaatoiminta:

Munuaisten vajaatoimintapotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, klaritromysiiniannostus on pienennettävä puoleen suositusannoksesta, ts. 250 mg:aan vuorokaudessa tai vaikeimmissa infektioissa 250 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Hoidon kesto on korkeintaan 14 vuorokautta

### Antotapa

Tabletti niellään kokonaisena riittävän nestemäärän (esim. vesilasillisen) kera.

Clarithromycin Krka kalvopäällysteiset tabletit voidaan ottaa aterioista riippumatta.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Clarithromycin Krka on vasta-aiheista potilaille, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle klaritromysiinille, muille makrolideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti ergotamiinin tai dihydroergotamiinin kanssa on vasta-aiheista, sillä tällöin voi esiintyä ergotismia (ks. kohta 4.5).

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

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

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 antaa potilaille, joilla on hypokalemia (riski QT-ajan pidentymiselle).

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti tikagrelorin ja ranolatsiinin kanssa on vasta-aiheista.

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 rbdomyolyysi (ks. kohta 4.5).

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

Klaritromysiiniä ei saa käyttää, jos potilaalla on samanaikaisesti vaikea maksan vajaatoiminta ja munuaistoiminnan häiriö.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

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 4.2).

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 aritusta.

Pseudomembranoottista koliittia on ilmoitettu lähes kaikkia mikrobilääkkeitä, myös klaritromysiiniä käytettäessä, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. Lähes kaikkien antibioottien käyttöön on raportoitu liittyneen *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttamaa ripulia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista hengenvaaralliseen koliittiin. Antibioottien käyttö vaikuttaa paksusuolen

normaaliflooraan, mikä voi johtaa *C. difficilen* liikakasvuun. *C. difficilen* aiheuttaman ripulin mahdollisuus on otettava huomioon, jos antibioottien käytön yhteydessä ilmenee ripulia. *C. difficilen* 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.

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

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää samanaikaisesti sekä klaritromysiiniä että triatsolobentsodiatsepiineja kuten triatsolaamia tai 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 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
- potilaalla on hypomagnesemia.
- potilas käyttää samanaikaisesti muita lääkkeitä (muuta kuin vasta-aiheisia lääkkeitä), joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa

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

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

Lievät tai keskivaikeat iho- ja pehmytkudosisinfektiot: Nämä infektiot ovat useimmiten *Staphylococcus aureus*- tai *Streptococcus pyogenes* -mikrobien aiheuttamia. Molemmat saattavat olla resistenttejä makrolideille, joten mikrobien herkkyuden testaaminen on tärkeää. Jos beetalaktaamiantibiootteja ei voida käyttää (esim. allergian vuoksi), ensisijainen vaihtoehto saattaa olla jokin muu antibiootti, esim. klindamysiini. Makrolidien käyttöä pidetään nykyään aiheellisena vain joidenkin iho- ja

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

Vakavien akuuttien yliherkkyysoireiden, kuten anafylaksian, Henoch–Schönleinin purppuran, vaikeiden ihoon kohdistuvien haittavaikutusten (kuten akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymän, toksisen epidermaalisen nekrolyysin ja lääkeihottuman, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS-oireyhtymä), yhteydessä klaritromysiinihoito on lopetettava välittömästi ja asianmukainen hoito on aloitettava kiireellisesti.

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

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

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

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

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

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

#### Natrium:

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.

#### Ergotamiini/dihydroergotamiini

Klaritromysiinin 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-entsyymien välityksellä ja samanaikainen klaritromysiinihoito nostaa niiden plasmapitoisuutta. Tämä suurentaa myopatian, mukaan lukien rabdomyolyyysi, riskiä. Rabdomyolyyysiä 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 vaikutus 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-estäjän tuotetiedot). Rifabutiinin ja klaritromysiinin samanaikainen käyttö johti seerumin rifabutiinipitoisuuksien suurenemiseen, klaritromysiinipitoisuuksien pienenemiseen ja uveiittiriskin suurenemiseen.

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

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

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

### Etraviriini

Etraviriini pienensi klaritromysiinialtistusta, mutta aktiivisen metaboliitin, 14-OH-klaritromysiinin, pitoisuudet suurenevät. 14-OH-klaritromysiini tehoa 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.

### Flukonatsoli

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

### Ritonaviiri

Farmakokinetiikan tutkimus osoitti, että ritonaviirin (200 mg 8 tunnin välein) ja klaritromysiinin (500 mg 12 tunnin välein) samanaikainen käyttö esti klaritromysiinin metaboliaa huomattavasti. Ritonaviirin samanaikainen käyttö suurensi klaritromysiinin  $C_{\max}$ -arvoja 31 %,  $C_{\min}$ -arvoja 182 % ja AUC-arvoja 77 %. 14-OH-klaritromysiinin muodostus estyi käytännössä täysin. Klaritromysiinin terapeuttinen leveys on suuri, joten annosmuutokset eivät todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaistoiminta on normaali. Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min), klaritromysiiniannosta pitää pienentää 50 %. Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, klaritromysiiniannosta pitää pienentää 75 %. Yli 1000 mg/vrk klaritromysiiniannoksia ei saa käyttää samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.

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

## **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 tai ranolatsiinia (ks. kohta 4.3).

Klaritromysiinin käytössä on oltava varovainen, jos samanaikaisesti käytetään muita lääkkeitä, joiden tiedetään olevan CYP3A-entsyymien substraatteja, etenkin jos CYP3A:n substraatin turvallisuusmarginaali on kapea (esim. karbamatsepiini) ja/tai jos substraatti metaboloituu laajasti tämän entsyymien välityksellä. Annoksen säätämistä saattaa olla tarpeen harkita, ja pääasiassa CYP3A:n välityksellä metaboloituvien lääkkeiden pitoisuutta seerumissa pitää seurata tarkoin, jos mahdollista, jos potilas käyttää samanaikaisesti klaritromysiiniä. Seuraavien lääkkeiden tai lääkeryhmien tiedetään tai epäillään metaboloituvan saman CYP3A-isoentsyymien välityksellä (luettelo ei ole täydellinen):

alpratsolaami, karbamatsepiini, silostatsoli, siklosporiini, disopyramidi, ibrutinibi, metyyliiprednisoloni, midatsolaami (laskimoon), omepratsoli, suun kautta otettavat antikoagulantit (esim. varfariini), 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.

#### Rytmihäiriölääkkeet

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

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

#### Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet / insuliini

Tiettyjä suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä käytettäessä, esim. nateglinidi ja repaglinidi, klaritromysiinin aiheuttama CYP3A-entsyymin 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 suurenlivat ( $C_{max}$  suureni 30 %,  $AUC_{0-24}$  taas 89 % ja  $t_{1/2}$  vuorostaan 34 %), kun samanaikaisesti käytettiin klaritromysiiniä. Mahan pH-keskiarvo 24 tunnin ajalta oli 5,2 pelkkää omepratsolia käytettäessä ja 5,7, kun omepratsolia käytettiin yhdessä klaritromysiinin kanssa.

#### Sildenafili, tadalafiili ja vardenafiili

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

#### Teofylliini, karbamatsepiini

Kliinisten tutkimustulosten mukaan veren teofylliini- ja karbamatsepiinipitoisuudet suurenlivat 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. Klaritromysiinin 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.

## **Muut yhteisvaikutukset**

### 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 (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Aminoglykosidit

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

### Digoksiini

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

### Tsidovudiini

Jos klaritromysiinitabletteja annetaan samanaikaisesti suun kautta otettavan tsidovudiinin kanssa aikuisille HIV-potilaille, klaritromysiini saattaa pienentää vakaan tilan tsidovudiinipitoisuuksia. Klaritromysiinin arvellaan vaikuttavan samanaikaisesti suun kautta otettavan tsidovudiinin imeytymiseen, joten tämä yhteisvaikutus voidaan suurelta osin välttää pitämällä klaritromysiinin ja tsidovudiinin ottamisen välillä aina 4 tunnin tauko. Tätä yhteisvaikutusta ei nähtävästi esiinny HIV-positiivisilla lapsipotilailla, joille annetaan suspensiomuotoista klaritromysiiniä ja sen lisäksi tsidovudiinia tai didanosiniä. Yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä, jos klaritromysiini annetaan infuusiona laskimoon.

### Fenytosiini 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 fenytosiinin ja valproaatin kanssa. On suositeltavaa määrittää näiden lääkkeiden pitoisuudet seerumissa, jos niitä käytetään samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Pitoisuuksien suurenemista on ilmoitettu.

## **Molempiin lääkkeisiin kohdistuvat farmakokineettiset yhteisvaikutukset**

### Atatsanaviiri

Sekä klaritromysiini että atatsanaviiri ovat sekä CYP3A:n substraatteja että sen estäjiä, joten lääkkeet vaikuttavat toisiinsa. Klaritromysiinin (500 mg x 2) ja atatsanaviirin (400 mg x 1) samanaikainen anto

kaksinkertaisti klaritromysiiniälistuksen ja pienensi 14-OH-klaritromysiiniälistusta 70 %, kun taas atatsanaviiriin 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.

Yli 1000 mg/vrk klaritromysiiniannoksia ei tule käyttää samanaikaisesti proteaasineistäjien kanssa.

#### Kalsiumkanavan salpaajat

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

#### 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, 1200 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/ritonaviirihoidon yhteydessä. Kun sakinaviiri otetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa, on otettava huomioon ritonaviirin mahdollinen vaikutus klaritromysiiniin (ks. kohta 4.5: Ritonaviiri).

Suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteista käytettäviä potilaita tulee varoittaa, että valmisteen ehkäisyteho voi heikentyä ripulin tai oksentelun yhteydessä tai jos kuukautisten välillä esiintyy ylimääräistä vuotoa.

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

#### Raskaus

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

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa ei ole todettu viitteitä haitallisista vaikutuksista (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 valmisteen käyttöön saattaa liittyä huimausta, kierto-uhmausta, sekavuutta ja ajan ja paikan tajun heikkenemistä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### a. Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

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

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

##### b. Haittavaikutusten yhteenvedotaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään klaritromysiinillä kliinisissä tutkimuksissa raportoidut ja markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset seuraavien valmistemuotojen osalta: välittömästi vapauttava tabletti, rakeet oraalisuspensiota varten, injektiokuiva-aine liuosta varten, 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 ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )
- harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ )
- hyvin harvinaiset ( $< 10\ 000$ )
- yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä, mikäli vakavuus voidaan määritellä.

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Tuntematon*
<b>Infektiot</b>			Ihonalaiskudoksen tulehdus <sup>1</sup> , kandidiaasi, gastroenteriitti <sup>2</sup> , infektiot <sup>3</sup> , emätintulehdus	Pseudomembranoottinen koliitti, ruusu
<b>Veri ja imukudos</b>			Leukopenia, neutropenia <sup>4</sup> , trombositopenia <sup>3</sup> , eosinofilia <sup>4</sup>	Agranulosytoosi, trombositopenia
<b>Immuunijärjestelmä<sup>5</sup></b>			Anafylaktistyyppiset reaktiot <sup>1</sup> , yliherkkyys	Anafylaktiset reaktiot, angioedeema
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			Ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu	

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

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

<sup>1</sup> Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”injektiokuiva-aine liuosta varten” käytön yhteydessä

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

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

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

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

*\*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 klaritromysiinille on enemmän kuin yksi miljardi potilashoitopäivää.*

### c. Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

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

Klaritromysiinin ja triatsolaamin samanaikaisen käytön yhteydessä on klaritromysiinin 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 klaritromysiinivalmistemuodon (esim. suspension) tai toisen antibiootin käyttöön.

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

#### **d. Pediatriiset potilaat**

Lapsille tarkoitettuja klaritromysiinisuspensioita on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa 6 kk – 12 v ikäisillä lapsilla. Alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa on käytettävä lapsille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota. Haittavaikutusten yleisyyden, tyyppin ja vaikeusasteen voidaan odottaa olevan samanlaisia lapsilla kuin aikuisillakin.

#### **e. Muut erityisryhmät**

##### *Immuunipuutteiset potilaat*

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

1000 mg/vrk ja 2000 mg/vrk klaritromysiinikokonaisannoksia käyttäneillä aikuispotilailla yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu, makuuainin muutokset, vatsakipu, ripuli, ihottuma, ilmavaivat, päänsärky, ummetus, kuulohäiriöt ja ASAT- ja ALAT-arvojen nousu. Muita harvemmin esiintyneitä haittavaikutuksia olivat hengenahdistus, unettomuus ja suun kuivuus.

Haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 1000 mg ja 2000 mg käyttäneillä potilailla samaa luokkaa, kun taas 4000 mg klaritromysiinikokonaisannoksella se oli noin 3–4-kertainen.

Näillä immuunipuutteisilla potilailla laboratorioarvojen arvioinnit tehtiin analysoimalla niitä arvoja, jotka olivat kyseisen testin kohdalla selvästi poikkeavia (ts. erittäin suuria tai pieniä). Näiden kriteerien perusteella noin 2–3 prosentilla potilaista, joiden klaritromysiiniannos oli 1000 tai 2000 mg/vrk, ASAT- ja ALAT-arvot olivat selvästi poikkeavan suuria ja valkosolu- ja verihiutalemäärät poikkeavan pieniä. Näissä kahdessa annostusryhmässä pienemmällä osalla potilaista myös veren ureatyyppi oli koholla. 4000 mg/vrk käyttäneillä potilailla kaikki poikkeavat arvot (paitsi valkosoluarvot) olivat hieman yleisempiä.

##### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapajon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet:

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, hypokaleemiaa ja hypoksemiaa.

### Hoito:

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

Klaritromysiini on makrolidien ryhmään kuuluva antibiootti, jonka antibakteerinen vaikutus perustuu proteiinisynteesin estymisestä lääkkeelle herkissä bakteereissa. Klaritromysiini sitoutuu bakteeriribosomien alayksikköön 50 s ja estää näin aktivoitujen aminohappojen translokaatiota.

Klaritromysiinin 14-hydroksimetaboliitilla (kanta-aineen aineenvaihduntatuote) on myös antimikrobinen vaikutus. Useimpien mikrobien, mm. *Mycobacterium* -lajien, kohdalla metaboliitti on kanta-ainettaan heikkotehoisempi. Poikkeuksen muodostaa *Haemophilus influenzae*, jonka suhteen 14-hydroksimetaboliitin teho on kaksi kertaa suurempi kuin kanta-aineen.

#### Mikrobiologia

Klaritromysiini tehoaa yleensä hyvin seuraaviin mikrobeihin *in vitro*:

<b>Yleisesti herkät lajit</b>
<b>Aerobiset grampositiiviset mikrobit</b>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> (ryhmän A beeta-hemolyttiset streptokokit)
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkkä)
<i>Listeria monocytogenes</i>
<b>Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit</b>
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Legionella</i> spp.
<b>Anaerobiset mikrobit</b>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Bacterioides fragilis</i> (makrolidille herkkä)
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Propionibacterium acnes</i>
<b>Muut mikrobit</b>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

*Mycobacterium* spp.

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

### Raja-arvot

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

Raja-arvot (MIC, mg/l)		
Mikro-organismi	Herkät ( $\leq$ )	Resistentit ( $>$ )
<i>Staphylococcus</i> spp.	1 mg/l	2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C and G</i>	0,25 mg/l	0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25 mg/l	0,5 mg/l
<i>Viridans group streptococcus</i>	IE	IE
<i>Haemophilus</i> spp.	1 mg/l	32 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/l	0,5 mg/l <sup>1</sup>
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 mg/l <sup>1</sup>	0,5 mg/l

<sup>1</sup> Raja-arvot perustuvat epidemiologisiin, villin tyypin populaation ja alennetun resistenssin isolaatit erottaviin raja-arvoihin (ECOFF).

"IE" ilmaisee, ettei käytettävissä ole riittävä näyttöä siitä, että kyseinen laji soveltuu hyvin kyseisellä lääkkeellä hoidettavaksi.

## 5.2 Farmakokinetiikka

*H. pylori* on liitetty liiallisen mahahapon muodostuksen aiheuttamiin sairauksiin, kuten pohjukaissuolihaavaan ja mahahaavaan, joita sairastavista potilaista noin 95 %:lla (pohjukaissuolihaava) ja 80 %:lla (mahahaava) on tartunta. *H. pylorin* katsotaan myös olevan merkittävä tekijä mahahaavan kehittämisessä ja uusiutumisessa.

Klaritromysiiniä on käytetty pienelle joukolle potilaita muissa hoito-ohjelmissa. Mahdollisia kineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole selvitetty täysin. Tällaisia hoito-ohjelmia ovat: klaritromysiini + tinidatsoli ja omepratsoli; klaritromysiini + tetrasykliini, vismuttisubsalisyyliaatti ja ranitidiini; klaritromysiini + pelkkä ranitidiini.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin erilaisia hoito-ohjelmia *H. pylorin* häätöön, on osoitettu *H. pylorin* häädön estävän haavauman uusiutumisen.

### Imeytyminen:

Suun kautta tabletteina otettu klaritromysiini imeytyy ruoansulatuskanavasta nopeasti ja hyvin. Mikrobiologisesti aktiivinen metaboliitti 14-hydroksiklaritromysiini muodostuu ensikierron metabolian aikana. Ruoka ei vaikuta biologiseen hyötyosuuteen, joten klaritromysiinitabletit voidaan ottaa aterioista riippumatta. Ruoka hidastaa hiukan klaritromysiinin imeytymisen alkamista sekä 14-hydroksimetaboliitin muodostumista. Klaritromysiinin farmakokinetiikka ei ole lineaarista. Vakaa tila saavutetaan 2 vuorokauden käytön jälkeen.

### Jakautuminen

Kun klaritromysiiniä annetaan 500 mg kolmesti päivässä, klaritromysiinin pitoisuus plasmassa on suurempi kuin käytettäessä annostusta 500 mg kahdesti päivässä. Joissakin kudoksissa klaritromysiinipitoisuus muodostuu monta kertaa verenkierron pitoisuutta suuremmaksi. Suurentuneita



pitoisuuksia on havaittu sekä risa- että keuhkokudoksessa. Terapeuttisina pitoisuuksina klaritromysiini sitoutuu plasman proteiineihin 80-prosenttisesti.

Klaritromysiini läpäisee myös mahan limakalvon. Kun klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti omepratsolin kanssa, klaritromysiinin pitoisuudet mahan limakalvossa ja mahan kudoksissa ovat suuremmat kuin käytettäessä klaritromysiiniä yksinään.

#### Biotransformaatio ja eliminaatio:

Käytettäessä annostusta 250 mg kahdesti vuorokaudessa 15–20 % muuttumattomasta lääkeaineesta erittyy virtsaan. Kun annostus on 500 mg kahdesti vuorokaudessa, virtsan erittyvä määrä on suurempi (noin 36 %). 14-hydroksiklaritromysiini on tärkein virtsaan liittyvä metaboliitti, ja sen osuus on 10–15 % annoksesta. Loppuosa erittyy enimmäkseen ulosteeseen, pääasiassa sapen kautta. 5–10 % kanta-aineesta todetaan ulosteesta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Hiirellä ja rotalla tehdyissä akuuttia toksisuutta koskevissa tutkimuksissa tappavan annoksen mediaani oli suurempi kuin suurin mahdollisesti annettava annos (5 g/kg). Toistuvaa antoa koskevissa tutkimuksissa toksisuus oli sidoksissa annokseen, hoidon keston ja eläinlajiin. Koirat olivat kädellisiä ja rottia herkempiä toksisille vaikutuksille. Toksisen annoksen tärkeimpiä kliinisiä oireita olivat oksentaminen, heikkous, vähentynyt syöminen ja painon nousu, syljeneritys, kuivuminen ja hyperaktiivisuus. Toksisia annoksia käytettäessä kaikilla lajeilla pääasiallinen kohde-elin oli maksa. Maksatoksisuus näkyi maksan toimintakokeiden arvojen varhaisena nousuna. Arvot palautuivat yleensä normaalitasolle tai lähestyivät sitä, kun lääkkeen anto lopetettiin. Muita vähemmän yleisiä kohdekudoksia olivat maksa, kateenkorva ja muut imukudokset sekä munuaiset. Kun käytettiin hiukan hoitoannoksia pienempiä annoksia, silmän verestystä ja kyynelvuotoa ilmeni vain koirilla. Massiivisella annoksella 400 mg/kg/vrk joillekin koirille ja apinoille kehittyi sarveiskalvon samentumia ja/tai turvotusta.

#### Hedelmällisyys, lisääntyminen ja teratogeenisuus

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa käytettiin oraalisia annoksia 500 mg/kg/vrk asti (korkein huomattavaan munuaistoksisuuteen liitetty annos), ei ilmennyt näyttöä klaritromysiiniin liittyvistä, rottaurosten hedelmällisyyteen vaikuttavista haittavaikutuksista. Tätä ”vastaava annos ihmisellä” (human equivalent dose, HED) on noin 5-kertainen ”korkeimpaan suositeltuun annokseen ihmisellä” (maximum recommended human dose, MRHD) nähden, kun annoksen perusteena käytetään mg/m<sup>2</sup> -yksikköä 60 kg:n painoisella henkilöllä.

Naarasrotilla tehdyt hedelmällisyys- ja lisääntymistutkimukset ovat osoittaneet, että päivittäinen 150 mg/kg/vrk suuruinen annos (korkein tutkittu annos) ei aiheuttanut kiimasykliin, hedelmällisyyteen, synnytykseen tai jälkeläisten lukumäärään ja eloonjäämiseen liittyviä haittavaikutuksia. Teratogeenisuustutkimuksissa, joissa klaritromysiiniä annettiin oraalisesti, ei Wistar- ja Sprague-Dawley -rotilla, New Zealand White -kaneilla ja makakiapinoilla havaittu merkkejä klaritromysiinin teratogeenisuudesta. Korkeimmat tutkitut annokset olivat Wistar- ja Sprague-Dawley -rotilla 1,5-kertaiset, New Zealand White -kaneilla 2,4-kertaiset ja makakiapinoilla 1,5-kertaiset korkeimpaan suositeltuun ihmisen annokseen nähden, käytettäessä mg/m<sup>2</sup> -yksikköä. Toisessa samankaltaisessa tutkimuksessa Sprague-Dawley-rotilla havaittiin kuitenkin harvoin (6 %) kardiovaskulaarista poikkeavuutta, jonka oletettiin johtuvan geneettisten muutosten spontaanista ilmentymästä. Kahdessa hiirillä tehdyissä tutkimuksissa havaittiin vaihteleva suulakihalkioinsidenssi (3–30 %) käytettäessä noin 5-kertaisia annoksia korkeimpaan suositeltuun 60 kg painoisen ihmisen annokseen nähden, käytettäessä mg/m<sup>2</sup> -yksikköä. Apinoilla esiintyi keskenmenoja, mutta vain annostasoilla, jotka olivat selkeästi toksisia emolle.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

## 6.1 Apuaineet

### Tablettiydin:

Selluloosa, mikrokiteinen  
Kroskarmelloosinatrium  
Povidoni K 30  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Magnesiumstearaatti  
Talkki  
Steariinihappo

### Kalvopäällyste

Titaanidioksidi E171  
Hypromelloosi  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Keltainen rautaoksidi E172  
Propyleeniglykoli

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

250 mg: Läpinäkyvä läpipainopakkaus (PVC/PVDC//alumiinikalvo): 10, 12, 14, 16, 20 kalvopäällysteistä tablettia rasiassa.

500 mg: Läpinäkyvä läpipainopakkaus (PVC/PVDC//alumiinikalvo): 7, 10, 14, 16, 20, 21 kalvopäällysteistä tablettia rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Krka, d.d. Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

250 mg: 33921

500 mg: 33922

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.11.2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.7.2020