

VALMISTEYHTEENVETO

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 häättöön 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 amoksisilliinin 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 amoksisilliinin kahdesti vuorokaudessa annettavan 1000 mg:n annoksen tai metronidatsolin kahdesti vuorokaudessa annettavan 400 mg:n annoksen kanssa.

Kolmoishoito:

Klaritromysiiniä (500 mg) kahdesti vuorokaudessa amoksisilliinin 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.

Kansalliset suositukset *Helicobacter pylori*n häädöstä tulee ottaa huomioon.

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 kokonaisuena 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, kammiovärinää 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 elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemiatai hypomagnesemia, sillä riskinä on QT-aikavälin pidentyminen).

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

Klaritromysiinin ja lomitapidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 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 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 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 *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 4 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
- potilas käyttää samanaikaisesti muita lääkkeitä (muita 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 herkkyyden testaaminen on tärkeää, jos klaritromysiiniä määrätään avohoitokeuhkokuumeeseen 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 herkkyyden 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 yliherkkyyksireaktioiden, 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. 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 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 (ks. kohta 4.5).

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

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) iskemioita. 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 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.

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus klaritromysiiniin

CYP3A-indusorit (esim. rifampisiini, fenytioini, karbamatsipiini, 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 suurensivat. 14-OH-klaritromysiini tehoaa kanta-ainetta heikommin *Mycobacterium avium*

-kompleksiin (MAC), joten hoidon kokonaisteho kyseistä taudinaiheuttajaa vastaan saattaa muuttua. MAC-infektioiden hoidossa on siis harkittava muiden vaihtoehtojen kuin klaritromysiinin käyttöä.

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 ritonaviiria käytetään muiden HIV-proteaasintäijien kuten atansanaviirin 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, metyyliprednisoloni, midatsolaami (laskimoon), omepratsoli, suun kautta otettavat antikoagulantit (esim. varfariini, rivaroksabaani, 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 on suun kautta otettava suoravaikutteinen antikoagulantti (DOAC) ja effluxtransportterin P-glykoproteiinin substraatti. Rivaroksabaani ja apiksabaani metaboloituvat CYP3A4-välitteisesti ja ovat myös P-glykoproteiinin substraatteja. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa klaritromysiiniä yhdessä näiden lääkeaineiden kanssa erityisesti potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski (ks. kohta 4.4).

Rytmihäiriölääkkeet

Klaritromysiinin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kääntyvien karkien takykardiaa, kun klaritromysiiniä on käytetty yhdessä kinidiinin tai disopyramidin kanssa. Potilaan EKG:tä pitää seurata QT-välin pidentymisen varalta, kun klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti näiden lääkkeiden kanssa. Myös näiden lääkkeiden pitoisuuksia seerumissa pitää seurata. Hypoglykemiaa on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, kun klaritromysiiniä on käytetty yhdessä disopyramidin kanssa. Tästä johtuen veren sokeriarvoja pitää seurata klaritromysiinin ja disopyramidin samanaikaisen käytön aikana.

Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet / insuliini

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

Omepratsoli

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

Sildenafilii, tadalafilii ja vardenafiili

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

Teofylliini, karbamatsepiini

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

Tolterodiini

Tolterodiinin metabolia tapahtuu ensisijaisesti CYP2D6-välitteisesti. Osalla väestöstä ei kuitenkaan ole CYP2D6-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 digoksiiniä 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 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 fenytoiinin 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 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. 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 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, 1200 mg kolmesti vuorokaudessa), sakinaviirin vakaan tilan AUC-arvo suureni 177 % ja sen maksimipitoisuus (C_{max}) 187 % verrattuna pelkkään 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 käytäviä potilaita tulee varoittaa, että valmisteiden 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. Perustuen erilaisiin eläinkokeista saatuihin tuloksiin ja ihmisten kokemuksiin alkion- ja sikiönkehitykseen kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Eräissä havainnoivissa tutkimuksissa, joissa arvioitiin sikiön altistumista klaritromysiinille raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, todettiin keskenmenoriskin kasvua verrattuna antibioottien käyttämättömyyteen tai muiden antibioottien käyttöön vastaavalla ajanjaksolla. Saatavissa olevissa epidemiologisissa tutkimuksissa, joissa on tutkittu vaikeiden synnynnäisten epämuodostumien riskiä käytettäessä raskauden aikana makrolideja, kuten klaritromysiiniä, on saatu ristiriitaisia tuloksia. Käyttöä raskauden aikana ei suositella ilman, että etuja punnitaan huolellisesti riskiä 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 valmisteen käyttöön saattaa liittyä huimausta, kiertohuimausta, 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 makuaistin muutokset. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja vastaavat makrolidiantibioottien tiedossa olevaa turvallisuusprofiilia (ks. kohta 4.8 b).

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

b. Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

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*
Infektiot			Ihonalaiskudoksen tulehdus ¹ , kandidiaasi, gastroenteriitti ² , infektiot ³ , emätintulehdus	Pseudomembranoot tinen koliitti, ruusu
Veri ja imukudos			Leukopenia, neutropenia ⁴ , trombosytomia ³ , eosinofilia ⁴	Agranulosytoosi, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä⁵			Anafylaktistyyppiset reaktiot ¹ , yliherkkyys	Anafylaktiset reaktiot, angioedeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu	

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Tuntematon*
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	Ahdistuneisuus, hermostuneisuus ³	Psykoottiset häiriöt, sekavuus ⁵ , depersonalisaatio, masennus, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, aistiharhat, poikkeavat unet, mania
Hermosto		Dysgeusia, päänsärky	Tajunnan menetys ¹ , liikehäiriöt ¹ , huimaus, uneliaisuus ⁵ , vapina	Kouristuskohtaukset, ageusia, parosmia, 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 välikarsina			Astma ¹ , nenäverenvuoto ² , keuhkoembolia ¹	
Ruoansulatuselimestö		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, heptosellulaarinen ikterus
Iho ja ihonalainen kudokset		Ihottuma, voimakas hikoilu	Rakkulainen ihotulehdus ¹ , kutina, nokkosihottuma, makukopapulaarinen ihottuma ³	Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset (kuten akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi,

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Tuntematon*
				lääkehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS), akne
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasspasmit ³ , tuki- ja liikuntaelimistön jäykkyys ¹ , lihaskipu ²	Rabdomyolyysi ^{2, 6} , myopatia
Munuaiset ja virtsatiet			Veren kreatiniiniarvojen nousu ¹ , veren urea-arvojen nousu ¹	Munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinenfriitti
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan laskimotulehdus ¹	Injektiokohdan kipu ¹ , injektiokohdan tulehdus ¹	Huonovointisuus ⁴ , kuume ³ , astenia, rintakipu ⁴ , vilunväristykset ⁴ , väsymys ⁴	
Tutkimukset			Poikkeava albumiini-/globuliinisuhde ¹ , AFOS-arvon nousu ⁴ , veren laktaattidehydrogenaasiarvojen nousu ⁴	INR-arvon nousu, protrombiinajan pidentyminen, poikkeava virtsan väri

¹ Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”injektiokuiva-aine liuosta varten” 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)

**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, kolkisiinin 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 haittatapahtumia HIV-infektion tai muiden samanaikaisten sairauksien merkeistä.

1000 mg/vrk ja 2000 mg/vrk klaritromysiinikokonaisannoksia 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.

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–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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

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, hypokalemiä ja hypoksemiä.

Hoito:

Yliannostukseen liittyviä haittavaikutuksia tulisi hoitaa poistamalla imeytymätön lääkeaine elimistöstä 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 alaysikköön 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 heikottehoisempi. 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*:

Yleisesti herkät lajit
Aerobiset grampositiiviset mikrobit
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> (ryhmän A beeta-hemolyytiset streptokokit)
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkkä)
<i>Listeria monocytogenes</i>
Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit
<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.
Anaerobiset mikrobit
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Bacterioides fragilis</i> (makrolidille herkkä)
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Propionibacterium acnes</i>
Muut mikrobit
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Mycobacterium</i> spp.

Klaritromysiini 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 klaritromysiiniä seuraavat raja-arvot, jotka erottavat herkät kannat resistenteistä kannoista.

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

¹ Raja-arvot perustuvat epidemiologisiin, villin tyyppin populaation ja alennetun resistenssin isolaatit erottaviin raja-arvoihin (ECOFF).

”IE” ilmaisee, ettei käytettävissä ole riittävää 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 kehittymisessä 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, vismuttisubsalisylaatit 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 keuhkokuudoksessa. 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 koskevilla tutkimuksissa tappavan annoksen mediaani oli suurempi kuin suurin mahdollisesti annettava annos (5 g/kg). Toistuvaa antoa koskevilla 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 pääasiainen 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/m² -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/m² -yksikköä. Toisessa samankaltaisessa tutkimuksessa Sprague-Dawley-rotilla havaittiin kuitenkin harvoin (6 %) kardiovaskulaarista poikkeavuutta, jonka oletettiin johtuvan geneettisten muutosten spontaanista ilmentymästä. Kahdessa hiirillä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin vaihteleva suulakihalkioinsidenssi (3–30 %) käytettäessä noin 5-kertaisia annoksia korkeimpaan suositeltuun 60 kg painoisen ihmisen annokseen nähden, käytettäessä mg/m² -yksikköä. Apinoilla esiintyi keskenmenoja, mutta vain annostasoilla, jotka olivat selkeästi toksisia emolle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin:

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 NUMEROT

250 mg: 33921

500 mg: 33922

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.11.2016

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 20.10.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.6.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Clarithromycin Krka 250 mg filmdragerade tabletter
Clarithromycin Krka 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

250 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg klaritromycin.
500 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg klaritromycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

250 mg: ovala, bikonvexa, aningen brungula filmdragerade tabletter, längd 15-15,2 mm och bredd 8 mm.

500 mg: ovala, bikonvexa, aningen brungula filmdragerade tabletter, längd 19,5-19,8 mm och bredd 10 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Clarithromycin Krka filmdragerade tabletter är avsedda för behandling av vuxna och barn från 12 år för följande bakteriella infektioner orsakade av klaritromycinkänsliga bakterier (se avsnitt 4.4 och 5.1).

- Bakteriell faryngit
- Mild till måttlig samhällsförvärd pneumoni
- Akut bakteriell sinusit (adekvat diagnostiserad)
- Akut exacerbation av kronisk bronkit
- Hud- och mjukdelsinfektioner av mild till måttlig svårighetsgrad
- I lämplig kombination med antibakteriell behandlingsregim och ett lämpligt magsårsläkande läkemedel för eradikering av *Helicobacter pylori* hos patienter med *Helicobacter pylori*-associerat magsår (se avsnitt 4.2).

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen Clarithromycin Krka filmdragerade tabletter beror på typ och svårighetsgrad av infektionen och fastställs i varje enskilt fall av läkare.

Patienter med luftvägsinfektioner/ hud- och mjukdelsinfektioner

Vuxna och ungdomar (12 år och äldre)

Vanlig rekommenderad dos för vuxna är 250 mg två gånger dagligen. Vid allvarliga infektioner kan dosen ökas till 500 mg två gånger dagligen. Normal behandlingstid är 6-14 dagar.

Barn under 12 år

Användning av klaritromycintabletter har inte studerats hos barn under 12 år. Kliniska prövningar har utförts med klaritromycin suspension för barn, hos barn från 6 månader till 12 års ålder. Därför bör barn under 12 år använda klaritromycin suspension för barn (granulat för oral suspension).

Eradikering av *H. pylori* vid duodenalsår (vuxna)

Den vanliga behandlingstiden är 6 till 14 dagar.

Trippelterapi:

500 mg klaritromycin två gånger dagligen och 30 mg lansoprazol två gånger dagligen ska ges i kombination med 1000 mg amoxicillin två gånger dagligen.

Trippelterapi:

500 mg klaritromycin två gånger dagligen och 30 mg lansoprazol två gånger dagligen ska ges i kombination med 400 mg metronidazol två gånger dagligen.

Trippelterapi:

500 mg klaritromycin två gånger dagligen och 40 mg omeprazol en gång dagligen ska ges i kombination med 1000 mg amoxicillin två gånger dagligen eller 400 mg metronidazol två gånger dagligen.

Trippelterapi:

500 mg klaritromycin två gånger dagligen ska ges i kombination med 1000 mg amoxicillin två gånger dagligen och 20 mg omeprazol en gång dagligen.

Dubbelterapi:

Vanlig dos är 500 mg klaritromycin tre gånger dagligen. Klaritromycin ska administreras med peroralt omeprazol 40 mg en gång dagligen. Den pivotala studien utfördes med 40 mg omeprazol en gång dagligen i 28 dagar. Ytterligare studier har utförts med 40 mg omeprazol en gång dagligen i 14 dagar.

Hänsyn ska tas till nationella riktlinjer för eradikering av *Helicobacter pylori*.

Äldre: Användning som för vuxna.

Nedsatt njurfunktion:

Hos patienter med nedsatt njurfunktion med kreatininclearance mindre än 30 ml/min, bör dosen klaritromycin minskas till hälften, dvs. 250 mg en gång dagligen, eller 250 mg två gånger dagligen vid svårare infektioner. Behandlingen bör inte pågå längre än 14 dagar för dessa patienter.

Administreringsätt:

Tabletten ska sväljas hel med tillräcklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten). Clarithromycin Krka filmdragerade tabletter kan tas oberoende av måltid.

4.3 Kontraindikationer

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

Samtidig behandling med klaritromycin och ergotamin eller dihydroergotamin är kontraindicerat då detta kan ge upphov till ergototoxicitet (se avsnitt 4.5).

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

Samtidig administrering av klaritromycin och något av följande aktiva substanser är kontraindicerat: astemizol, cisaprid, domperidon, pimizid och terfenadin, detta då kombinationen kan leda till QT-

förlängning och hjärtarytmier, inklusive ventrikulär takykardi, kammarflimmer och torsade de pointes (se avsnitt 4.4. och 4.5).

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

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

Samtidig behandling av klaritromycin med tikagrelor eller ranolazin är kontraindicerat.

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

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

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

Klaritromycin ska inte användas av patienter med svår leversvikt i kombination med nedsatt njurfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av alla antimikrobiella läkemedel, t.ex. klaritromycin, för att behandla *H. pylori* infektion kan ge upphov till antibiotikaresistenta bakterier.

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

Försiktighet rekommenderas hos patienter med allvarlig njurinsufficiens (se avsnitt 4.2).

Klaritromycin metaboliseras huvudsakligen av levern. Därför bör man vara försiktig med administrering av antibiotikumet till patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet bör även iakttas vid administrering av klaritromycin till patienter med måttlig till svår njursvikt (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion, inklusive ökade leverenzym, och hepatocellulär och/eller kolestatisk hepatit, med eller utan gulsot, har rapporterats med klaritromycin. Denna leverdysfunktion kan vara allvarlig och är vanligtvis reversibel. Det har rapporterats fall av leversvikt med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). En del patienter kan ha haft befintliga leversjukdomar eller ha tagit andra levertoxiska läkemedel. Patienter bör instrueras att avbryta behandlingen och kontakta sin läkare om tecken och symtom på leversjukdomar utvecklas, t.ex. anorexi, gulsot, mörk urin, klåda eller öm buk.

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

Det har förekommit rapporter om kolkicintoxicitet som en följd av användning av klaritromycin och kolkicin, i synnerhet hos äldre, varav vissa fall uppkommit hos patienter med njursvikt. Dödsfall har rapporterats hos några sådana patienter (se avsnitt 4.5). Samtidig administrering av klaritromycin och kolkicin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av klaritromycin och triazolobenzodiazepiner, t.ex. triazolam och midazolam (se avsnitt 4.5).

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

Kardiovaskulära händelser

Förlängt QT-intervall återspeglar effekter på hjärtats repolarisation som medför en risk att utveckla hjärtarytmi och torsades de pointes, har setts hos patienter behandlade med makrolider, inklusive klaritromycin (se avsnitt 4.8). På grund av en ökad risk för QT-förlängning och ventrikulära arytmier (inklusive torsade de pointes), är användning av klaritromycin kontraindicerat: hos patienter som tar någon av astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid och terfenadin, hos patienter som har hypokalemi, och hos patienter som tidigare har haft QT-förlängning eller ventrikulära hjärtarytmier (se avsnitt 4.3).

Dessutom ska klaritromycin användas med försiktighet hos följande:

- Patienter med kranskärslsjukdom, svår hjärtinsufficiens, retledningsstörningar eller kliniskt relevant bradykardi.
- Patienter som samtidigt tar andra läkemedel associerade med QT-förlängning än de som är kontraindicerade.

Epidemiologiska studier 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: på grund av den framväxande resistensen mot makrolider hos *Streptococcus pneumoniae*, är det viktigt att bestämma känsligheten när klaritromycin förskrivs mot samhällsförvärd pneumoni. Vid sjukhusförvärd pneumoni bör klaritromycin användas i kombination med andra lämpliga antibiotika.

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

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

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

HMG-CoA-reduktashämmare (statiner): Samtidig användning av klaritromycin med lovastatin eller simvastatin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av

klaritromycin med andra statiner. Rabdomyolys har rapporterats hos patienter som tar klaritromycin och statiner. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symptom på myopati. I situationer där samtidig användning av klaritromycin och statiner inte kan undvikas, rekommenderas att förskriva lägsta möjliga dos av statin. Användning av en statin som inte är beroende av CYP3A-metabolism (t.ex. fluvastatin) kan övervägas (se avsnitt 4.5).

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

Orala antikoagulantia: Det finns det en risk för allvarliga blödningar och betydande höjningar i International Normalized Ratio (INR) och protrombintid när klaritromycin administreras tillsammans med warfarin (se avsnitt 4.5). INR och protrombin bör övervakas regelbundet när patienter får klaritromycin och orala antikoagulantia samtidigt (se avsnitt 4.5).

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

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

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

Natrium:

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid och terfenadin

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

Makrolider har rapporterats påverka metabolismen av terfenadin vilket resulterat i ökade nivåer av terfenadin som ibland varit associerat med hjärtarytmier, t.ex. QT-förlängning, ventrikulär takykardi, ventrikelflimmer, och torsades de pointes (se avsnitt 4.3). I en studie på 14 friska frivilliga, resulterade samtidig administrering av klaritromycin och terfenadin i en 2-3 gånger högre serumnivå av syrametaboliten av terfenadin samt förlängning av QT-intervall som inte ledde till några kliniskt detekterbara effekter. Liknande effekter har observerats vid samtidig administrering av astemizol och andra makrolider.

Ergotamin/dihydroergotamin

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

Oralt midazolam

När midazolam administrerades samtidigt med klaritromycin (500 mg två gånger dagligen), ökade AUC 7-faldigt för midazolam efter oral administrering av midazolam. Samtidig administrering av oralt midazolam och klaritromycin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

HMG-CoA-reduktashämmare (statiner)

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

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

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

Effekter av andra läkemedel på klaritromycin

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

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

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin och rifapentin

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

Etravirin

Etravirin minskar exponeringen av klaritromycin. Koncentrationer av den aktiva metaboliten 14-OH-klaritromycin ökar dock. Eftersom 14-OH-klaritromycin har nedsatt aktivitet mot Mycobacterium aviumkomplexet (MAC), kan den övergripande aktiviteten mot denna patogen ändras. Därför bör alternativ till klaritromycin övervägas för behandling av MAC.

Flukonazol

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

Ritonavir

I en farmakokinetisk studie visades att samtidig behandling med 200 mg ritonavir var 8:e timme och 500 mg klaritromycin var 12:e timme resulterade i en kraftig hämning av metabolismen av klaritromycin. Klaritromycins C_{\max} ökade med 31 %, C_{\min} ökade med 182 % och AUC ökade med 77 % vid samtidig administrering med ritonavir. En nästan fullständig hämning av bildandet av 14-OH-hydroxyklaritromycin observerades. Dosreduktion krävs sannolikt inte för patienter med normal njurfunktion eftersom klaritromycin har ett brett terapeutiskt fönster. Hos patienter med nedsatt njurfunktion bör emellertid dosjustering övervägas: Hos patienter med CL_{CR} 30-60 ml/min ska klaritromycindosen halveras. Hos patienter med $CL_{CR} < 30$ ml/min ska dosen minskas med 75 %. Doser av klaritromycin över 1g/dag ska inte ges samtidigt med ritonavir. Liknande dosjusteringar bör övervägas hos patienter med nedsatt njurfunktion där ritonavir används som en farmakokinetisk förstärkare tillsammans med andra hiv-proteashämmare inklusive atazanavir och sakvinavir (se avsnittet nedan: Dubbelriktade läkemedelsinteraktioner).

Effekten av klaritromycin på andra läkemedel

CYP3A-interaktioner

Samtidig administrering av klaritromycin, som är en känd hämmare av CYP3A, och ett läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A kan vara associerad med förhöjd läkemedelskoncentration som skulle kunna öka eller förlänga både den terapeutiska effekten och biverkningarna av det samtidigt använda läkemedlet.

Användning av klaritromycin är kontraindicerat hos patienter som behandlas med CYP3A-substraten astemizol, cisaprid, domperidon, pimozyd och terfenadin på grund av risk för QT-förlängning och hjärtarytmier, inklusive ventrikulär takykardi, kammarflimmer och torsade de pointes (se avsnitt 4.3 och 4.4).

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

Klaritromycin ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ett känt CYP3A-substrat, särskilt om CYP3A-substratet har ett smalt terapeutiskt fönster (t.ex. karbamazepin) och/eller om substratet metaboliseras i stor utsträckning av detta enzym. Vid samtidig användning 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: 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, men denna lista är inte fullständig.

Läkemedel som interagerar med liknande mekanismer men med andra isoenzymer inom cytokrom P450-systemet inkluderar fenytoin, teofyllin och valproat.

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK)

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

Antiarytmika

Det har rapporterats fall av torsades de pointes vid samtidig användning av klaritromycin och kinidin eller disopyramid. Vid samtidig användning bör EKG användas för att upptäcka QT-förlängning. Serumnivåerna av kinidin och disopyramid bör kontrolleras under behandlingen med klaritromycin.

Efter marknadsföringen av klaritromycin har det förekommit rapporter om hypoglykemi vid samtidig användning av klaritromycin och disopyramid. Därför ska plasmaglukosnivåerna övervakas vid samtidig användning av klaritromycin och disopyramid.

Orala hypoglykemiska medel/insulin

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

Omeprazol

Klaritromycin (500 mg var 8:e timme) gavs i kombination med omeprazol (40 mg dagligen) till friska frivilliga försökspersoner. Steady-state-koncentrationerna i plasma för omeprazol ökade (C_{max} , AUC₀₋₂₄ och $t_{1/2}$ med 30 %, 89 % respektive 34 %) vid samtidig administrering av klaritromycin. Magsaftens pH mätt under 24 timmar var i genomsnitt 5,2 då omeprazol administrerades ensamt jämfört med 5,7 då omeprazol gavs tillsammans med klaritromycin.

Sildenafil, tadalafil, och vardenafil

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

Teofyllin, karbamazepin

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

Tolterodin

Tolterodin metaboliseras primärt via 2D6-isoformen av cytokrom P450 (CYP2D6). I en del av populationen som saknar CYP2D6 sker dock metabolismen via CYP3A4. I denna undergrupp resulterade hämning av CYP3A4 i signifikant högre serumkoncentrationer av tolterodin. En minskning av tolterodindosen kan vara nödvändigt hos långsamma metaboliserare (saknar CYP2D6) som erhåller ett CYP3A4-hämmande läkemedel, t.ex. klaritromycin.

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

När midazolam administrerades samtidigt med klaritromycintabletter (500 mg 2 gånger dagligen), ökade AUC för midazolam 2,7-faldigt efter en intravenös administrering av midazolam. Om midazolam ges intravenöst tillsammans med klaritromycin ska patienten övervakas 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 iakttas för övriga bensodiazepiner som metaboliseras genom CYP3A4, t.ex. triazolam och alprazolam.

För de bensodiazepiner som inte metaboliseras via CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam) är en kliniskt relevant interaktion med klaritromycin osannolik.

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

Andra läkemedelsinteraktioner

Kolkicin

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

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

Aminoglykosider

Försiktighet bör iakttagas vid samtidig administrering av klaritromycin och andra ototoxiska läkemedel, särskilt med aminoglykosider. Se avsnitt 4.4.

Digoxin

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

Zidovudin

Samtidigt peroral administrering av klaritromycin och zidovudin hos vuxna hiv-patienter kan resultera i lägre steady-statekoncentrationer av zidovudin. Eftersom klaritromycin förefaller interferera med absorptionen av 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 zidovudin eller dideoxyinsin. Denna interaktion utgör förmodligen inte något problem när klaritromycin ges intravenöst.

Fenytoin och valproat

Det finns spontana eller publicerade rapporter om interaktioner med CYP3A4-hämmare, inklusive klaritromycin, för läkemedel som troligen inte metaboliseras av CYP3A4 (t.ex. fenytoin och valproat). Bestämning av serumnivåerna för dessa läkemedel vid samtidig användning av klaritromycin rekommenderas. Ökade serumnivåer har rapporterats.

Dubbelriktade läkemedelsinteraktioner

Atazanavir

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

Klaritromycindoser över 1g per dag ska inte ges samtidigt med proteashämmare.

Kalciumflödeshämmare

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

Itrakonazol

Både itrakonazol och klaritromycin är substrat och hämmare av CYP3A, vilket medför dubbelriktad läkemedelsinteraktion. Klaritromycin kan öka plasmanivåerna av itrakonazol samtidigt som itrakonazol kan öka plasmanivåerna av klaritromycin. Patienter som tar itrakonazol och klaritromycin

samtidigt bör övervakas noga avseende tecken och symtom på ökad eller förlängd farmakologisk effekt.

Sakvinavir

Både sakvinavir och klaritromycin är substrat och hämmare av CYP3A och det föreligger evidens för en dubbelriktad interaktion. Samtidig administrering av klaritromycin (500 mg två gånger dagligen) och sakvinavir (mjuka gelatinkapslar, 1200 mg tre gånger dagligen) till 12 friska frivilliga försökspersoner resulterade i att AUC och C_{max} vid steady-state för sakvinavir var 177 % respektive 187 % högre än då sakvinavir administrerades ensamt. AUC och C_{max} för klaritromycin var ca 40 % högre än för klaritromycin ensamt. Dosjustering erfordras inte om de båda läkemedlen ges samtidigt under en kortare period med de doser/formuleringar som har studerats. Interaktionerna som observerades vid användning av sakvinavir mjuka gelatinkapslar behöver inte nödvändigtvis gälla för sakvinavir hårda gelatinkapslar. Observationerna som gjorts vid interaktionsstudier med sakvinavir ensamt behöver inte gälla för de effekter som setts med sakvinavir/ritonavir behandling. Om sakvinavir ges tillsammans med ritonavir och klaritromycin, måste hänsyn tas till den potentiella effekten av ritonavir på klaritromycin (se avsnitt 4.5: Ritonavir).

Patienter som tar orala preventivmedel bör varnas att det kan finnas en risk för nedsatt skydd mot graviditet om diarré, kräkningar eller genombrottsblödning förekommer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

Fertilitetsstudier 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 påverkad förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Risken för att yrsel, svindel, förvirring och desorientering kan uppkomma under behandlingen bör tas i beaktande.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

b. Sammanfattningstabell med biverkningar

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

Reaktionerna som anses vara möjligt relaterade till klaritromycin redovisas genom klassificering av organsystem och frekvens enligt konventionen:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad när allvarligheten har kunnat bedömas.

Klass av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens*
Infektioner och infestationer			Cellulit ¹ , candidiainfektion, gastroenterit ² , infektion ³ , vaginal infektion	Pseudomembranös kolit, erysipelas
Blodet och lymfsystem			Leukopeni, neutropeni ⁴ , trombocytemi ³ , eosinofili ⁴	Agranulocytos, trombocytopeni
Immunsystemet⁵			Anafylaktoid reaktion ¹ , överkänslighet	Anafylaktisk reaktion, angioödem
Metabolism och nutrition			Anorexi, minskad aptit	
Psykiska störningar		Insomnia	Ångest, nervositet ³	Psykos, förvirring ⁵ , personlighetsförändring, depression, desorientering, hallucinationer, onormala drömmar, mani
Nervsystemet		Dysgeusi, huvudvärk	Medvetlöshet ¹ , dyskinesi ¹ , yrsel, dåsighet ⁵ , tremor	Konvulsioner, ageusi, parosmi, anosmi, parestesi
Öron och balansorgan			Vertigo, nedsatt hörsel, tinnitus	Dövhet
Hjärtat			Hjärtstillestånd ¹ , förmaksflimmer ¹ , EKG QT-förlängning, extrasystoles ¹ ,	Torsade de pointes, ventrikeltakykardi ventrikelflimmer

Klass av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens*
			palpitationer	
Blodkärl		Vasodilatation ¹		Hemorragi
Luftvägar och lungor			Astma ¹ , epistaxis ² , lungemboli ¹	
Mag-tarmkanalen		Diarré, kräkningar, dyspepsi, illamående, buksmärtor	Esofagit ¹ , gastroesofageal refluxsjukdom ² , gastrit, proctalgia ² , stomatit, glossit, utspänd buk ⁴ , förstoppning, muntorrhet, eruktation, flatulens	Akut pankreatit, missfärgning av tunga, missfärgning av tänder
Lever och gallvägar		Onormala leverfunktionsvärden	Kolestas ⁴ , hepatit ⁴ , ökning av alaninaminotransferas, ökning av aspartataminotransferas, ökning av gamma-glutamyltransferas ⁴	Leversvikt, hepatocellulär gulsot
Hud och subkutan vävnad		Utslag, hyperhidros	Bullös dermatit ¹ , pruritus, urtikaria, makulopapulärt utslag ³	Allvarliga hudbiverkningar (SCAR, severe cutaneous adverse reaction) (t.ex. akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)), Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symtom (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 blodurea	Njursvikt, interstitiell nefrit
Allmänna symtom och symtom vid administrationsstället	Flebit vid injektionsstället ¹	Smärta vid injektionsstället ¹ , inflammation vid injektions-	Sjukdomskänsla ⁴ , pyrexia ³ , asteni, bröstsmärtor ⁴ , frossa ⁴ , trötthet ⁴	

Klass av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens*
		stället ¹		
Undersökningar			Onormalt förhållande mellan globulin och albumin ¹ , ökning av alkalinfosfatas i blodet ⁴ , ökning av laktatdehydrogenas i blodet ⁴	Ökning av INR, Förlängd protrombintid, avvikande urinfärg

¹ Biverkning endast rapporterad för formuleringen pulver för injektionslösning

² Biverkning endast rapporterad för formuleringen depottabletter

³ Biverkning endast rapporterad för formuleringen granulat för oral suspension

⁴ Biverkning endast rapporterad för formuleringen tabletter med omedelbar frisättning

^{5,6} Se avsnitt c

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

c. Beskrivning av biverkningar

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

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

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

Det har förekommit sällsynta rapporter om klaritromycin-depottabletter i avföringen, av vilka många 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 för immunologiskt försvagade patienter (se avsnitt e)

d. Pediatrika patientgrupper

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

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

e. Andra särskilda patientgrupper

Immunologiskt försvagade patienter

Hos patienter med AIDS och andra immunologiskt försvagade patienter som behandlades med högre doser av klaritromycin över långa tidsperioder för mykobakteriella infektioner, var det ofta svårt att

skilja mellan biverkningar eventuellt kopplade till användningen av klaritromycin och underliggande symtom från humant immunbristvirus (hiv) eller interkurrenta sjukdomar.

Hos vuxna patienter var den mest frekvent rapporterade biverkningen från patienter med total dygnsdos på 1000 mg och 2000 mg klaritromycin illamående, kräkningar, smakförvrängning, buksmärtor, diarré, utslag, flatulens, huvudvärk, förstoppning, hörselstörningar, och stigning av aspartataminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT). Andra lågfrekventa händelser inkluderar dyspné, insomni och muntorrhet. Förekomsten var jämförbar för patienter behandlade med 1000 mg och 2000 mg, men inträffade i allmänhet omkring 3 till 4 gånger så ofta för de patienter som fått totala dygnsdoser på 4000 mg klaritromycin.

Hos dessa immunologiskt försvagade patienter, skedde utvärderingar av laboratorievärden genom att analysera de värden som låg utanför allvarligt avvikande nivå (dvs. det extremt höga eller låga gränsvärdet) för det angivna testet. På grundval av dessa kriterier hade ca 2 % till 3 % av de patienter som fått 1000 mg eller 2000 mg klaritromycin dagligen allvarligt avvikande förhöjd nivå av ASAT och ALAT, och onormalt lågt antal vita blodkroppar och trombocyter. En mindre andel av patienterna i dessa två dosgrupper hade också förhöjda nivåer av blodureakväve. Något högre incidens av onormala värden noterades för patienter som fått 4000 mg dagligen för alla parametrar utom vita blodkroppar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingcentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom:

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

Behandling:

Biverkningar som uppkommer p.g.a. överdosering bör behandlas med omedelbar eliminering av icke absorberat läkemedel samt stödjande åtgärder. Som med andra makrolider förväntas serumnivåerna av klaritromycin inte påverkas nämnvärt av hemodialys eller peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, makrolider

ATC-kod: J01FA09

Verkningsmekanism

Klaritromycin är ett antibiotikum som tillhör gruppen makrolider. Substansen utövar sin antibakteriella verkan genom bindning till ribosomala 50s-subenheter på mottagliga bakterier och undertrycker translokation av aktiverade aminosyror. Den hämmar den intracellulära proteinsyntesen hos känsliga bakterier.

14-hydroxi-metaboliten (en produkt av moderssubstansens metabolism) av klaritromycin har också antimikrobiell verkan. Metaboliten är dock mindre aktiv än moderssubstansen mot de flesta mikroorganismer, inklusive *mycobacterium* spp. Ett undantag är *H. influenzae* där 14-hydroxi metaboliten är dubbelt så aktiv jämfört med moderssubstansen.

Mikrobiologi:

Klaritromycin är vanligtvis aktiv mot följande mikroorganismer *in vitro*:

Vanligen känsliga arter
Aeroba, grampositiva mikroorganismer
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> (betahemolytiska grupp A streptokocker)
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänsliga)
<i>Listeria monocytogenes</i>
Aeroba, gramnegativa mikroorganismer
<i>Bordetella pertusis</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.
Anaeroba mikroorganismer
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Bacterioides fragilis</i> (makrolidkänsliga)
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Propionibacterium acnes</i>
Andra mikroorganismer
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Mycobacterium</i> spp.

Klaritromycin har antibakteriell aktivitet mot flertalet bakteriestammar. Dessa mikroorganismer inkluderar: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. pylori* och *Campylobacter* spp.

Brytpunkter

Följande brytpunkter har fastställts av Den Europeiska Brytpunktskommittén (EUCAST)

Brytpunkter (MIC, mg/L)		
Mikroorganism	Känslig (\leq)	Resistent ($>$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	1 mg/L	2 mg/L

<i>Streptococcus</i> A, B, C och G	0,25 mg/L	0,5 mg/L
<i>Streptococcus pneumonia</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L
<i>Viridans-streptokocker</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 ¹
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 mg/L ¹	0,5 mg/L

¹ Brytpunkterna baseras på epidemiologiska brytvärden (ECOFF), vilka särskiljer vildtypisolat från de med nedsatt känslighet.

“IE” avser att det finns otillräckligt med bevis för att den aktuella arten är lämplig för behandling med läkemedlet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

H. pylori är associerat med magsyresjukdomar, inklusive duodenalsår och magsår hos vilka ca. 95 % respektive 80 % av patienterna är infekterade. *H. pylori* är även bidragande som en viktig faktor till utvecklingen av återkommande magsår hos dessa patienter.

Klaritromycin har använts hos ett litet antal patienter med andra behandlingsregimer. Möjliga kinetiska interaktioner är inte fullständigt undersökta. Dessa behandlingsregimer innefattar:

Klaritromycin plus tinidazol och omeprazol; klaritromycin plus tetracyklin, bismutsalicylat och ranitidin; klaritromycin plus enbart ranitidin.

Kliniska studier med ett antal olika regimer för eradikering av *H. pylori* har visat att eradikering av *H. pylori* förebygger återkommande magsår.

Absorption

Klaritromycin absorberas snabbt och väl från mag-tarmkanalen efter oral administration av klaritromycintabletter. Den mikrobiologiskt aktiva metaboliten 14-hydroxiklaritromycin bildas genom första-passage metabolism. Klaritromycin kan ges oberoende av måltider då föda inte påverkar biotillgängligheten för klaritromycintabletter. Absorptionen av klaritromycin samt bildandet av 14-hydroxiklaritromycin-metaboliten förlängs sammas något av föda. Klaritromycins farmakokinetik är icke-linjär, steady-state uppnås dock efter två dagars behandling.

Distribution

Då klaritromycin 500 mg administreras 3 gånger dagligen ökar plasmakoncentrationen av klaritromycin jämfört med doseringen 500 mg 2 gånger dagligen. I vissa vävnader ger klaritromycin koncentrationer som är flera gånger högre än cirkulerande läkemedelsnivåer. Förhöjda nivåer har påvisats i både tonsiller och lungvävnad. Klaritromycin är till ca 80 % bundet till plasmaproteiner vid terapeutiska nivåer.

Klaritromycin penetrerar även magslemhinnan. Klaritromycinnivåerna i magslemhinna och magvävnad är högre då klaritromycin administreras samtidigt med omeprazol jämfört med administrering av enbart klaritromycin.

Metabolism och eliminering

Vid doseringen 250 mg två gånger dagligen utsöndras 15-25 % i urinen i form av oförändrat läkemedel. 14-hydroxi-klaritromycin är den dominerande metaboliten i urin och står för 10-15 % av dosen. Den största delen av återstående dos elimineras via faeces, framförallt via gallan. 5-10 % av ursprungsläkemedlet återfinns i faeces.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid akut-toxicitetsstudier på möss och råttor var medianen för letal dos högre än högsta rimliga administreringsdos (5 g/kg). I repeated-dose-studier var toxiciteten relaterad till dos, behandlingstid samt djurart. Hundar var mer känsliga än primater och råttor.

De huvudsakliga kliniska tecknen vid toxiska doser inkluderar kräkning, svaghet, minskat födointag och viktökning, salivering, dehydrering samt hyperaktivitet. Hos samtliga arter var levern det primärt utsatta organet vid toxiska doser. Levertoxicitet detekterades genom förhöjda nivåer vid leverfunktionstest. Då behandling med läkemedlet upphörde medförde detta generellt en tillbakagång till normala resultat.

Andra vävnader som i lägre grad påverkades inkluderar; magen, thymus och andra lymfatiska vävnader, samt njurar. Vid doser nära terapeutiska doser inträffade konjunktival injektion och lakrimation endast hos hundar. Vid dosering på 400 mg/kg/dag utvecklade vissa hundar och apor grumling av hornhinnan och/eller ödem.

Fertilitet, reproduktion och teratogenicitet

Studier utförda på råttor vid orala doser upp till 500 mg/kg/dag (högsta dos associerad med uppenbar njurtoxicitet) visade inga bevis för klaritromycinrelaterade biverkningar på fertiliteten hos hanar. Denna dos motsvarar en human ekvivalent dos (HED) på ca fem gånger den maximalt rekommenderade humana dosen (MRHD) baserat på mg/m² för en individ med kroppsvikt på 60 kg.

Fertilitets- och reproduktionsstudier på honråttor har visat att en daglig dosering av 150 mg/kg/dag (högsta testade dosen) inte orsakade negativa effekter på brunstcykel, fertilitet, födsel och antal samt vitalitet hos avkommor. Orala teratogenicitetsstudier på råttor (Wistar och Sprague-Dawley), kaniner (New Zealand White) och cynomolgus-apor visade inte någon teratogenicitet från klaritromycin vid de högsta doserna som testades upp till 1,5, 2,4 och 1,5 gånger MRHD baserat på mg/m² för respektive art. En liknande studie med Sprague-Dawley råttor visade dock på en låg (6 %) incidens av kardiovaskulära abnormaliteter vilka tycks bero på spontant uttryck av genetiska förändringar. Två studier på möss visade varierande incidens (3-30 %) av gomspalt vid doseringen ca 5 gånger MRHD baserat på mg/m² för en 60 kg individ. Embryoförlust sågs hos apa, dock endast vid doser som var klart toxiska för mödrarna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Cellulosa, mikrokristallin
Kroskarmellosnatrium
Povidon K30
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Magnesiumstearat
Talk
Stearinsyra

Filmdragering

Titandioxid E171
Hypromellos
Hydroxipropylcellulosa
Gul järnoxid E172
Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringshänvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

250 mg: Transparent blister (PVC/PVDC//Alu folie): 10, 12, 14, 16, 20 filmdragerade tabletter, i en kartong.

500 mg: Transparent blister (PVC/PVDC//Alu folie): 7, 10, 14, 16, 20, 21 filmdragerade tabletter, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg: 33921

500 mg: 33922

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.11.2016

Datum för förnyat godkännande: 20.10.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.6.2021