

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Klacid OD 500 mg säädellysti vapauttava tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 500 mg klaritromysiiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan
laktoosi ja natrium.

1 tabletti sisältää 115 mg laktoosimonohydraattia ja 15,3 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti.

Keltainen, soikea säädellysti vapauttava tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

- alahengitystieinfektiot, kuten bronkiitti ja pneumonia (ks. kohta 4.4)
- ylähengitystieinfektiot, kuten sinuiitti ja faryngiitti
- iho- ja pehmytkudosinfektiot, kuten folikuliitti, selluliitti ja ruusu (ks. kohta 4.4).

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset: Klacid OD -valmisteen tavallinen annossuositus aikuisilla on yksi 500 mg:n säädellysti vapauttava tabletti vuorokaudessa aterian yhteydessä otettuna. Vaikeammassa infektiossa vuorokausiannos voidaan nostaa kahteen 500 mg:n säädellysti vapauttavaan tablettiin, joka otetaan kerta-annoksena. Annos otetaan joka päivä samaan aikaan. Tabletit niellään kokonaisina. Hoidon tavallinen kesto on 6–14 vuorokautta.

Yli 12-vuotiaat lapset: Kuten aikuiset.

Alle 12-vuotiaat lapset: Klacid OD -valmisteen käyttöä ei ole tutkittu alle 12-vuotiailla lapsilla. Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu lapsille tarkoitetun klaritromysiinisuspension käyttöä 6 kk–12 v ikäisillä lapsilla. Klacid OD -valmistetta ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille. Alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa on käytettävä lapsille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota (rakeita oraalisuspensiota varten).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) tavallinen suositeltu annos on 250 mg kerran

vuorokaudessa. Koska säädelysti vapauttavaa tablettia ei voi puolittaa pitää sen sijaan käyttää nopeavaikutteisia tabletteja. Vaikeammissa infektioissa suositeltu annos on yksi 500 mg säädelysti vapauttava tabletti päivässä.

Annoksen säätö ei ole tarpeen keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min) sairastaville potilaille.

Hoidon tavanomainen kesto on 6–14 vuorokautta. Hoitoa ei tulisi jatkaa yli 14 vuorokautta näillä potilailla.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys makrolidiantibioteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Klaritromysiini metaboloituu pääasiassa maksan kautta. Siksi on noudatettava varovaisuutta annettaessa tätä antibioottia potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Varovaisuutta on myös

noudatettava annettaessa klaritromysiiniä potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. (ks. kohta 4.3)

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

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

Lähes kaikkien antibioottien käyttöön on raportoitu liittyneen *Clostridioides difficile*-bakteerin aiheuttamaa ripulia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista hengenvaaralliseen koliittiin. Antibioottien käyttö vaikuttaa paksusuolen normaaliflooraan, mikä voi johtaa *C. difficile*n liikakasvuun. *C. difficile*n aiheuttaman ripulin mahdollisuus on otettava huomioon, jos antibioottien käytön yhteydessä ilmenee ripulia. *C. difficile*n aiheuttamaa ripulia on raportoitu ilmenneen jopa kaksi kuukautta antibioottien annostelun jälkeen, minkä vuoksi esitiedot on arvioitava huolellisesti. Klaritromysiinihoidon lopettamista on harkittava käyttöaiheesta riippumatta. Mikrobiologiset testit pitää tehdä ja asianmukainen hoito aloittaa. Peristaltiikkaa estäviä lääkkeitä ei saa käyttää.

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

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

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

Kardiovaskulaariset tapahtumat:

Makrolideilla, kuten klaritromysiinillä, hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt vaikutuksia sydämen repolarisaatioon kuvastavaa QT-ajan pidentymistä, mihin liittyy sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisen riski (ks. kohta 4.8). QT-ajan pidentymisen ja kammioarytmioiden (kääntyvien kärkien takykardia mukaan lukien) lisääntyneen riskin vuoksi klaritromysiinin käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tilanteissa: potilas käyttää astemitsolia, sisapridia, domperidonia, pimotsidia tai terfenadiinia, potilaalla on elektrolyyttitasapainon häiriöitä, kuten hypomagnesemia tai hypokalemia, tai potilaalla on aiemmin ollut pidentynyt QT-aika tai kammioarytmioita (ks. kohta 4.3).

Klaritromysiinin käytössä pitää lisäksi olla varovainen seuraavissa tilanteissa:

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

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 herkkyden testaaminen on tärkeää, jos klaritromysiiniä määrätään avohoitokeuhkokuumeen hoitoon. Sairaalakeuhkokuumetta hoidettaessa klaritromysiiniä on käytettävä yhdessä muiden asianmukaisten antibioottien kanssa.

Lievät tai keskivaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot:

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

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

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

HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit):

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

Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet / insuliini:

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden (kuten 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.

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.

Apuaineet:

Yksi tabletti sisältää 115 mg laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Yksi tabletti sisältää natriumia 15,3 mg (0,665 mmol). Jos potilas ottaa kaksi lääkeainetta säädellysti vapauttavaa tablettia kerran vuorokaudessa, potilaan saama natriumin määrä (30,6 mg annosta kohti) vastaa 1,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Astemitsoli, sisapridi, domperidoni, pimotsidi ja terfenadiini

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

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

Ergotalkaloidit

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

Suun kautta otettava midatsolaami

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

HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit)

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

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset klaritromysiiniin

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

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

Flukonatsoli

Kun 21 terveelle vapaaehtoiselle annettiin samanaikaisesti flukonatsolia (200 mg/vrk) ja klaritromysiiniä (500 mg x 2), klaritromysiinin vakaan tilan minimipitoisuuden (C_{min}) keskiarvo suureni 33 % ja sen AUC-arvo 18 %. Lääkkeen aktiivisen metaboliitin, 14(R)-hydroksiklaritromysiinin, 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 terapeutinen leveys on suuri, joten annosmuutokset eivät todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaistoiminta on normaali.

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

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, klaritromysiiniannosta pitää pienentää 75 % sopivaa valmistemuotoa käyttäen (esim. nopeavaikutteiset Klacid®-tabletit, Klacid®-annospussit tai Klacid®-suspensio lapsille; kaikkia valmistemuotoja ei välttämättä ole myynnissä).

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

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

Efavirentsi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini

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

Etraviriini

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

Klaritromysiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP3A:han perustuvat yhteisvaikutukset

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

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

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

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

Suun kautta otettavat suoravaikutteiset antikoagulantit (DOAC)

Dabigatraani 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

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

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

Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet/ insuliini

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

Omepratsoli

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

Sildenafil, tadalafiili ja vardenafiili

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

Teofylliini, karbamatsepiini

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

Suun kautta otettavat antikoagulantit (esim. varfariini, asenokumaroli)

Yksittäisissä tapauksissa suun kautta otettavien antikoagulanttien farmakologiset vaikutukset ja jopa toksiset vaikutukset voivat voimistua, jos suun kautta otettavia antikoagulantteja käytetään samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. INR-arvoja tai protrombiiniaikoja on seurattava tarkoin, jos potilas käyttää samanaikaisesti sekä klaritromysiiniä että suun kautta otettavia antikoagulantteja.

Tolterodiini

Tolterodiinin metabolia tapahtuu ensisijaisesti CYP2D6-välitteisesti. Osalla väestöstä ei kuitenkaan ole CYP2D6-entsyymitoimintaa, ja näillä henkilöillä metabolian on havaittu tapahtuvan CYP3A:n välityksellä. Tässä väestöryhmässä CYP3A-toiminnan estyminen suurentaa seerumin tolterodiinipitoisuuksia merkitsevästi. CYP3A-estäjää, kuten klaritromysiiniä, käytettäessä tolterodiiniannostuksen pienentäminen voi olla tarpeen potilailla, jotka ovat hitaita CYP2D6-metaboloijia.

Triatsolobentsodiatsepiinit (esim. alpratsolaami, midatsolaami, triatsolaami)

Kun midatsolaamia annettiin samanaikaisesti klaritromysiinitablettien kanssa (500 mg x 2), laskimoon annetun midatsolaamin AUC-arvo suureni 2,7-kertaiseksi. Jos potilas saa samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa myös midatsolaamia laskimoon, hänen tilaansa on seurattava huolellisesti siltä varalta, että annosmuutokset ovat tarpeen. Kun midatsolaamia annetaan suuonteloon, jolloin lääkkeen presysteeminen eliminaatio saatetaan ohittaa, aiheutuvat yhteisvaikutukset ovat todennäköisesti samanlaisia kuin on todettu annettaessa midatsolaamia laskimoon, mutta eivät samanlaisia kuin annettaessa midatsolaamia suun kautta. Samat varotoimet koskevat myös muita CYP3A:n välityksellä metaboloituvia bentsodiatsepiineja, kuten triatsolaamia ja alpratsolaamia. Jos taas bentsodiatsepiinien

metabolia ei tapahdu CYP3A:n kautta (tematsepaami, nitratsepaami, loratsepaami), kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa ovat epätodennäköisiä.

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

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

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

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

Muut yhteisvaikutukset

Aminoglykosidi

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

Kolkisiini

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

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

Digoksiini

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

Tsidovudiini

Jos klaritromysiinitabletteja annetaan samanaikaisesti suun kautta otettavan tsidovudiinin kanssa aikuisille HIV-potilaille, klaritromysiini saattaa pienentää vakaan tilan tsidovudiinipitoisuuksia. Klaritromysiinin arvelaan 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

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

Molempiin lääkkeisiin kohdistuvat farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Atatsanaviiri

Sekä klaritromysiini että atatsanaviiri ovat sekä CYP3A:n substraatteja että sen estäjiä, joten lääkkeet vaikuttavat toisiinsa. Klaritromysiinin (500 mg x 2) ja atatsanaviirin (400 mg x 1) samanaikainen anto kaksinkertaisti klaritromysiinia- ja atatsanaviiriä- ja pienensi 14(R)-hydroksiklaritromysiinia- ja atatsanaviiriä- AUC-arvo suureni 28 %. Klaritromysiinin terapeuttinen leveys on suuri, joten annoksen pienentäminen ei todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaistoiminta on normaali. Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min), klaritromysiiniannostusta pitää pienentää 50 %.

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, klaritromysiiniannosta pitää pienentää 75 % sopivaa valmistemuotoa käyttäen (esim. nopeavaikuttavat Klacid®-tabletit, Klacid®-annospussit tai Klacid®-suspensio lapsille; kaikkia valmistemuotoja ei välttämättä ole myynnissä). Yli 1 000 mg/vrk klaritromysiiniannoksia ei pidä käyttää samanaikaisesti proteaasineestäjien kanssa.

Kalsiumkanavan salpaajat

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

Itrakonatsoli

Sekä klaritromysiini että itrakonatsoli ovat sekä CYP3A:n substraatteja että sen estäjiä, joten molemmat lääkkeet vaikuttavat toisiinsa. Klaritromysiini voi suurentaa itrakonatsolin pitoisuuksia plasmassa ja itrakonatsoli taas klaritromysiinin pitoisuuksia plasmassa.

Jos potilas käyttää samanaikaisesti itrakonatsolia ja klaritromysiiniä, häntä pitää seurata tarkoin farmakologisten vaikutusten voimistumisen tai pitenemisen merkkien ja oireiden varalta.

Sakinaviiri

Sekä klaritromysiini että sakinaviiri ovat sekä CYP3A:n substraatteja että sen estäjiä, joten molemmat lääkkeet vaikuttavat toisiinsa. Kun 12 terveelle vapaaehtoiselle annettiin samanaikaisesti klaritromysiiniä (500 mg kahdesti vuorokaudessa) ja sakinaviiriä (pehmeät liivatekapselit, 1 200 mg kolmesti vuorokaudessa), sakinaviirin vakaan tilan AUC-arvo suureni 177 % ja sen maksimipitoisuus (C_{max}) 187 % verrattuna pelkän sakinaviirin antoon. Klaritromysiinin AUC- ja C_{max} -arvot olivat noin 40 % suuremmat kuin pelkkää klaritromysiiniä käytettäessä. Annosmuutokset eivät ole tarpeen, jos näiden kahden lääkkeen kyseisiä annoksia/valmistemuotoja käytetään rajallisen ajan samanaikaisesti. Pehmeillä liivatekapseleilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tulokset eivät välttämättä anna todenmukaista käsitystä vaikutuksista, joita havaitaan sakinaviirin kovia liivatekapseleita käytettäessä. Tehostamattomalla sakinaviirilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tulokset eivät välttämättä anna todenmukaista käsitystä vaikutuksista, joita havaitaan sakinaviiri/ritonavirihioidon yhteydessä. Kun sakinaviiri otetaan samanaikaisesti ritonaviriin kanssa, on otettava huomioon ritonaviriin mahdollinen vaikutus klaritromysiiniin (ks. kohta Muiden lääkevalmisteiden vaikutus klaritromysiiniin, edellä).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

a. Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

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

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

b. Haittavaikutusten yhteenvedotaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään kliinisissä tutkimuksissa raportoidut ja markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset seuraavien valmistemuotojen osalta: välittömästi vapauttava tabletti, rakeet oraalisuspensiota varten, 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 ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä, mikäli vakavuus voidaan määritellä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset $\geq 1/10$	Yleiset $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinaiset $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*
Infektiot			Ihonalaiskudoksen tulehdus ¹ , kandidiaasi,	Pseudomembranoottinen koliitti, ruusu

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*
			gastroenteriitti ² , infektiot ³ , emätintulehdus	
Veri ja imukudos			Leukopenia, neutropenia ⁴ , trombosytemia ³ , eosinofilia ⁴	Agranulosytoosi, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä			Anafylaktistyyppiset reaktiot ¹ , yliherkkyys	Anafylaktiset reaktiot, angioedeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	Ahdistuneisuus, hermostuneisuus ³	Psykoottiset häiriöt, sekavuus ⁵ , depersonalisaatio, masennus, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, aistiharhat, poikkeavat unet, mania
Hermosto		Dysgeusia, 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 välrikarsina			Astma ¹ , nenäverenvuoto ² , keuhkoembolia ¹	
Ruoansulatus- elimistö		Ripuli, oksentelu, dyspepsia, pahoinvointi, vatsakipu	Esofagiitti ¹ , ruokatorven refluksitauti ² , gastriitti, peräaukon kipu ² , stomatiitti, glossiitti, vatsan turvotus ⁴ , ummetus, suun kuivuus, röyhtäily, ilmavaivat	Akuutti haimatulehdus, kielen värimuutokset, hampaiden värimuutokset
Maksa ja sappi		Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet	Kolestaasi ⁴ , maksatulehdus ⁴ , kohonneet ALAT-arvot, kohonneet ASAT-arvot, kohonneet GGT-arvot ⁴	Maksan vajaatoiminta, hepatosellulaarinen ikterus
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma, voimakas hikoilu	Rakkulainen ihotulehdus ¹ , kutina, nokkosihottuma, makulopapulaarinen ihottuma ³	Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset (kuten akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen

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

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

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

c. Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

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

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

Klaritromysiinidepottabletteja on harvinaisissa tapauksissa havaittu ulosteessa. Monissa näistä tapauksista potilaalla on ollut jokin anatominen (mm. ileostooma tai kolostooma) tai toiminnallinen

ruoansulatuskanavan poikkeama, johon liittyy läpikulkuajan lyheneminen. Useissa raporteissa tablettijäämiin on liittynyt ripulia. Jos potilaalla on tablettijäämiä ulosteessa eikä hänen tilansa kohene, suositellaan siirtymistä toisen klaritromysiini valmistemuodon (esim. suspension) tai toisen antibiootin käyttöön.

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

d. Peditriset 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 samantaisia lapsilla kuin aikuisillakin.

e. Muut erityisryhmät

Immuunipuutteiset potilaat

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

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

Yliannostukseen liittyviä haittavaikutuksia tulisi hoitaa mahahuuhtelulla ja elintoimintoja tukevalla toimenpiteillä. Kuten muidenkaan makrolidien kohdalla, hemodialyysi tai peritoneaaldialyysi eivät oletettavasti alenna seerumin klaritromysiinipitoisuuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Yleiset ominaisuudet

ATC-luokitus

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

Vaikutusmekanismi

Klaritromysiini on makrolidien ryhmään kuuluva antibiootti, jonka antibakteerinen vaikutus johtuu proteiinisynteesin estymisestä lääkkeelle herkissä bakteereissa. Klaritromysiini sitoutuu selektiivisesti bakteeriribosomien 50S-alayksikköön ja estää näin aktivoituneiden aminohappojen translokaatiota.

Klaritromysiinillä on bakterisidinen vaikutus moniin eri bakteerikantoihin. Näitä ovat mm. *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *H. pylori*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *M. avium* ja *M. intracellulare*.

Myös klaritromysiinin 14(R)-hydroksimetaboliitilla (kanta-aineen aineenvaihduntatuote ihmisellä) on mikrobeja torjuvaa vaikutusta. Useimpien mikrobien, mm. *Mycobacterium*-lajien, kohdalla metaboliitti on kanta-ainettaan heikkotehoisempi. Poikkeuksen muodostaa *Haemophilus influenzae*, jonka suhteen metaboliitin teho on 1–2 kertaa suurempi kuin kanta-aineen. Klaritromysiinin ja sen metaboliitin yhdistelmällä on todettu kannasta riippuvaista additiivista tai synergististä vaikutusta sekä *in vitro* että *in vivo*.

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde

Klaritromysiini jakautuu suuressa määrin elimistön kudoksiin ja nesteisiin. Se hakeutuu voimakkaasti kudoksiin, joten sen pitoisuudet solun sisällä ovat suuremmat kuin seerumissa.

Klaritromysiinin pitoisuudet risakudoksessa ja keuhkokudoksessa ovat 2–6 kertaa suuremmat kuin seerumissa. Nopeavaikutteisilla tableteilla tehdyissä tutkimuksissa havaitut pitoisuudet kudoksissa ja seerumissa esitetään alla.

Klaritromysiinipitoisuuden keskiarvo [annos 250 mg x 2]		
Kudostyyppi	Kudos	Seerumi
Risakudos	1,6 µg/g	0,8 µg/ml
Keuhko	8,8 µg/g	1,7 µg/ml

Suun kautta otettujen säädellysti vapauttavien klaritromysiinitablettien farmakokinetiikkaa ihmisellä on tutkittu aikuisilla (ks. kohta 5.2) ja verrattu nopeavaikutteisiin 250 mg ja 500 mg klaritromysiinitabletteihin. Samansuuruiset kokonaisvuorokausiannokset johtivat samankaltaisiin AUC-arvoihin eli samankaltaiseen imeytymiseen. Samankaltaisten AUC-arvojen vuoksi säädellysti vapauttavilla ja nopeavaikutteisilla klaritromysiinitableteilla saavutetaan todennäköisesti samankaltaisia lääkepitoisuuksia kudoksissa.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että hengitysteiden limakalvoeritteen klaritromysiinipitoisuudet olivat säädellysti vapauttavien tablettien annostelun jälkeen yli 1 µg/ml 24 tunnin ajan ja yli 10 µg/ml enintään 18 tunnin ajan. Useimmilla henkilöillä hengitysteiden

limakalvoeritteen klaritromysiini-pitoisuudet olivat noin 30 kertaa suuremmat kuin lääkkeen pitoisuudet plasmassa, eikä pitoisuuksien suhde näyttänyt olevan riippuvainen valmistemuodosta eikä arviointiajankohdasta. Säädellysti vapauttavia tabletteja käytettäessä todettiin yli 40 µg/ml huippupitoisuuksia kudoksessa, mikä osoittaa, että klaritromysiini hakeutuu suuressa määrin keuhkokudokseen. Pitoisuus ylittää selkeästi kaikkien yleisten avohoitooperäisten hengitystiepatogeenien MIC-arvot (pienimmät mikrobin kasvua estävät pitoisuudet).

Klaritromysiini kumuloituu suuressa määrin alveolien makrofageihin, joissa sen pitoisuus on useimmilla henkilöillä noin 100–600 kertaa suurempi kuin plasmassa ja noin 4–18 kertaa suurempi kuin hengitysteiden limakalvoeritteessä. 14(R)-hydroksiklaritromysiinin pitoisuudet alveolien makrofageissa eivät olleet kaikilla henkilöillä mitattavissa, ja niissä esiintyi suurta vaihtelua. Ne olivat kuitenkin yleisesti ottaen samankaltaisia sekä säädellysti vapauttavia että nopeavaikutteisia tabletteja käytettäessä. Pitoisuudet olivat suurempia alveolien makrofageissa kuin plasmassa, mutta metaboliitti ei kumuloitunut niihin yhtä voimakkaasti kuin kanta-aine klaritromysiini.

Resistenssimekanismi

S. pneumoniae-, *S. pyogenes*- ja *S. aureus*-mikrobien hankinnainen resistenssi välittyy lähinnä kahden päämekanismin kautta (*erm*- ja *mef*- tai *msr*-mekanismit). *erm*-mekanismeissa ribosomi metyloituu erään entsyymin vaikutuksesta, mikä estää mikrobilääkkeen sitoutumisen ribosomiin. Toisessa, ns. *mef*- tai *msr*-mekanismeissa mikrobilääke pumppautuu ulos solusta ennen kuin se ehtii sitoutua kohderibosomiinsa. *Moraxella*- ja *Haemophilus*-lajeilla ei ole havaittu hankinnaisia resistenssimekanismia. Makrolidiresistenssin mekanismit tehoavat yhtä hyvin laktonirenkaaltaan sekä 14- että 15-atomisiin makrolideihin, esimerkiksi erytromysiiniin, klaritromysiiniin, roksitromysiiniin ja atsitromysiiniin. Penisilliiniresistenssin mekanismeilla ei ole yhteyttä makrolidiresistenssin mekanismiin.

erm-välitteiseen ristiresistenssiin makrolidien (kuten klaritromysiinin) ja likosamidien (kuten linkomysiinin ja klindamysiinin) välillä on aiheellista kiinnittää huomiota.

Klaritromysiinillä on antagonistinen vaikutus beetalaktaamiantibioottien bakteereja torjuvaan vaikutukseen. Se vaikuttaa antagonistisesti myös linkomysiinin ja klindamysiinin vaikutuksiin ainakin *in vitro*.

Raja-arvot

European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) on määritellyt klaritromysiinille seuraavat raja-arvot, joiden avulla herkät mikrobit voidaan erottaa resistenteistä.

Raja-arvot (MIC, µg/ml)		
Mikrobi	Herkkä (≤)	Resistentti (>)
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	1 µg/ml	2 µg/ml
<i>Streptococcus spp.</i> ¹ (ryhmät A, B, C ja G)	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml

¹ Erytromysiiniä voidaan käyttää määrittämään herkkyys klaritromysiinille.

Hankinnaisen resistenssin vallitsevuus eri lajeilla vaihtelee maantieteellisesti ja ajan myötä, ja paikallisiin resistenssitietoihin on hyvä tutustua etenkin vaikeita infektiota hoidettaessa. Jos paikallinen resistenssiprevalenssi on sellainen, että lääkkeen teho ainakin joihinkin infektioyyppeihin on kyseenalainen, on aiheellista konsultoida asiantuntijaa tarpeen mukaan.

Klaritromysiini vaikuttaa tehokkaasti moniin aerobisiin, anaerobisiin, grampositiivisiin, gram-negatiivisiin ja hapolle resistentteihin bakteereihin.

14(R)-hydroksiklaritromysiini tehoaa kanta-ainettaan paremmin *Haemophilus influenzae* -mikrobiin. *In vitro* tutkimukset ovat antaneet viitteitä siitä, että 14(R)-hydroksiklaritromysiinillä ja kanta-aineella on additiivinen vaikutus *H. influenzae* -mikrobiin.

Luokka 1: herkäät mikrobit		
Grampositiiviset	Gramnegatiiviset	Muut
<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus niger</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Streptococcus</i> , F-ryhmä	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> § <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR) <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycobacterium intracellulare</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Luokka 2: mikrobit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma#		
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille resistentti tai herkkä*) + <i>Staphylococcus</i> , koagulaasinegatiivinen + <i>Streptococcus pneumoniae</i> *+ <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptococcus</i> , B-, C- ja G-ryhmä <i>Streptococcus</i> spp.		
Luokka 3: luontaisesti resistentit mikrobit		
Enterobacteriaceae Gramnegatiiviset sauvat, jotka eivät pysty fermentoimaan laktoosia		
* lajit, joihin kohdistuva teho on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa (jos ne ovat lääkkeelle herkkiä)		
§ raja-arvot makrolideille ja niiden tyyppisille antibiooteille asetettiin siten, että villin tyyppin <i>H. influenzae</i> luokituu kohtalaisen herkäksi		
+ lajit, joiden kohdalla on todettu suuria (yli 50 %) resistenssiprosenteja vähintään yhdessä EU-maassa / vähintään yhdellä alueella EU:ssa		
# ≥ 10 % resistenssi ainakin yhdessä EU-maassa		

5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta annetun säädellysti vapauttavan klaritromysiinin kinetiikkaa on tutkittu aikuisilla ihmisillä, joissa sitä on verrattu 250 ja 500 mg nopeavaikutteisiin klaritromysiinitabletteihin. Samansuuruisten vuorokausiannosten imeytymisasteet vastasivat toisiaan. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Odottamatonta kumuloitumista ei havaittu juuri lainkaan, eikä metabolinen eliminaatio muuttunut millään lajilla toistuvan annostelun jälkeen. Lääkkeen havaitun vastaavan imeytymisen perusteella voidaan seuraavia *in vitro*- ja *in vivo* -tuloksia soveltaa myös valmisteen säädellysti vapauttavaan muotoon.

In vitro: Koetulokset osoittivat, että klaritromysiini sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin keskimäärin noin 70-prosenttisesti, kun pitoisuudet ovat 0,45–4,5 mikrog/ml. Kun pitoisuudet olivat 45,0 mikrog/ml, proteiiniinsitoutuminen väheni 41 %:iin, mikä voi johtua sitoutumiskohtien kyllästymisestä. Tätä ilmeni kuitenkin vain pitoisuuksilla, jotka ylittivät merkittävästi terapeuttiset pitoisuudet.

In vivo: Klaritromysiinipitoisuudet kaikissa kudoksissa keskushermostoa lukuun ottamatta olivat moninkertaiset verrattuna plasmasta mitattuihin lääkeainepitoisuuksiin. Suurimmat pitoisuudet havaittiin maksa- ja keuhkokudoksessa, jossa lääkeainepitoisuus oli 10–20 kertaa korkeampi kuin plasmassa.

Klaritromysiinin farmakokineetiikka on ei-lineaarista. Kun ruokailun jälkeen potilaille annettiin 500 mg säädellysti vapauttavaa klaritromysiiniä vuorokaudessa, klaritromysiinin huippupitoisuus plasmassa

oli 1,3 mikrog/ml ja sen aktiivinen metaboliitti (14-hydroksiklaritromysiinin) huippupitoisuus 0,48 mikrog/ml. Kun annos nostettiin 1000 mg:aan vuorokaudessa, vakaan tilan plasmapitoisuudet olivat 2,4 mikrog/ml ja 0,67 mikrog/ml. Metaboloituu maksassa P450-sytokromijärjestelmän kautta. Kolme metaboliittia on kuvattu: N-desmetyyliklaritromysiini, deskladinosyyliklaritromysiini ja 14-hydroksiklaritromysiini. Klaritromysiinin eliminaation puoliintumisaika oli noin 5,3 tuntia ja metaboliitin 7,7 tuntia. Suuremmilla annoksilla sekä klaritromysiinin että sen hydroksyyli metaboliitin puoliintumisaikat näyttivät olevan pitemmät.

Klaritromysiiniannoksesta noin 40 % erittyy virtsan mukana, ja noin 30 % poistuu elimistöstä ulosteessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvaa annostusta käyttäen tehdyissä tutkimuksissa klaritromysiinin toksisuuden havaittiin olevan sidoksissa annoksen kokoon ja hoidon keston. Kaikilla lajeilla pääasiallinen kohde-elin oli maksa, jossa koirilla ja apinoilla todettiin vaurioita 14 vuorokauden kuluttua. Tähän toksisuuteen liittyviä systeemisiä altistustasoja ei tunneta, mutta toksiset annokset (mg/kg) olivat suositeltuja hoitoannoksia suuremmat.

In vitro- ja *in vivo* -kokeissa klaritromysiinillä ei todettu olevan mutageenisia vaikutuksia.

Rotilla tehdyissä hedelmällisyys- ja lisääntymistutkimuksissa ei ole todettu haittavaikutuksia. Teratogeenisuuskokeissa rotilla (Wistar (p.o.) ja Sprague-Dawley (p.o. ja i.v.)), New Zealand White -kaneilla ja makakiapinoilla ei havaittu merkkejä teratogeenisuudesta. 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 suolakihalkioinsidenssi (3-30 %) ja apinoilla esiintyi keskenmenoja, mutta vain annostasoilla, jotka olivat selkeästi toksisia emolle.

Muita toksikologisia löydöksiä, joiden katsotaan olevan relevantteja suositelluilla hoitoannoksilla, ei ole havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Vedetön sitruunahappo (E330)

Natriumalginaatti (E401)

Natriumkalsiumalginaatti

Laktoosimonohydraatti

Povidoni K30

Talkki (E553b)

Steariinihappo

Magnesiumstearaatti.

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi

Makrogoli (400)

Makrogoli (8000)

Titaanidioksidi (E171)

Sorbiinihappo (E200)

Kinoliinikeitteen (väriaine) alumiinilakka (E104).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

HDPE- tai lasipurkki: 18 kuukautta.

PVC/PVdC-läpipainopakkaus: 3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16 ja 20 tablettia läpipainopakkausessa tai purkissa.

100 tablettia saatavissa myös purkissa.

PVC/PVdC-läpipainopakkaukset on kuumasinetöity 20 micronin voima-alumiinifoliolla ja pakattu pakkausselosteen sisältävään pahvipakkaukseen. HDPE- ja lasipurkit on pakattu pakkausselosteen sisältävään pahvipakkaukseen.

Pakkauskoot 2, 10, 12, 14, 16 ja 20 ovat myös saatavina ns. kaksoisläpipainopakkauksissa.

Läpipainopakkauksen tasku sisältää kaksi 500 mg:n säädellysti vapauttavaa tablettia, jotka otetaan päivittäisenä kerta-annoksena.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Viatrix Oy
Vaisalantie 2-8
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12843

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8 syyskuu 1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29 huhtikuu 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.1.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Klacid OD 500 mg tablett med modifierad frisättning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 500 mg klaritromycin.

Hjälpämnen med känd effekt
laktos och natrium.

1 tablett innehåller 115 mg laktosmonohydrat och 15,3 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett med modifierad frisättning.

Gul, oval tablett med modifierad frisättning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

- nedre luftvägsinfektioner såsom bronkit och pneumoni (se avsnitt 4.4)
- övre luftvägsinfektioner såsom sinuit och faryngit
- hud- och mjukvävnadsinfektioner såsom flikulit, cellulit och rosfeber (se avsnitt 4.4).

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna: Den rekommenderade dosen Klacid OD för vuxna är en 500 mg tablett med modifierad frisättning dagligen som tas tillsammans med en måltid. Vid svårare infektioner kan dosen ökas till två 500 mg tabletter med modifierad frisättning som tas som en engångsdos. Dosen tas varje dag vid samma tidpunkt. Tabletten sväljs hel. Den vanliga behandlingstiden är 6–14 dagar.

Barn över 12 år: Som vuxna.

Barn under 12 år: Klacid OD har inte studerats hos barn under 12 år. Användningen av klaritromycinsuspension avsedd för barn har utvärderats i kliniska prövningar hos barn i åldern 6 månader till 12 år. Klacid OD rekommenderas inte till barn under 12 år. I behandling av barn under 12 år ska klaritromycinsuspension avsedd för barn användas (granulat till oral suspension).

Hos patienter med njurinsufficiens: Hos patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance under 30 ml/min) är den rekommenderade dosen 250 mg en gång per dag. Eftersom tabletter med modifierad frisättning inte kan halveras ska snabbverkande tabletter användas istället. Vid svårare infektioner är den rekommenderade dosen en 500 mg tablett med modifierad frisättning dagligen.

Hos patienter med måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance 30–60 ml/min) krävs ingen dosjustering.

Den vanliga behandlingstiden är 6–14 dagar. Behandlingstiden ska inte fortgå i mer än 14 dagar hos dessa patienter.

4.3 Kontraindikationer

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

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

Samtidig användning av klaritromycin och tikagrelor eller ranolazin är kontraindicerat.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Försiktighet ska iaktas hos patienter med svår njurinsufficiens (se avsnitt 4.2).

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

Leverdysfunktion har rapporterats i samband med användning av klaritromycin, inklusive stegrade leverenzymerna och hepatocellulär och/eller kolestatisk hepatit där ikterus kan ingå. Dessa former av leverdysfunktion kan vara svåra men återställs oftast. Fall av leversvikt med dödlig utgång har rapporterats (se avsnitt 4.8). Vissa patienter kan ha haft befintlig leversjukdom eller använt andra

levertoxiska läkemedel. Patienter ska rådas att avbryta behandlingen omedelbart och kontakta läkare om tecken och symptom på leversjukdom uppkommer, t.ex. aptitlöshet, gulsot, mörk urin, pruritus eller öm buk.

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

Clostridioides difficile-associerad diarré har rapporterats med nästan alla antibakteriella medel och den kan variera i svårhetsgrad från mild diarré till livshotande kolit. Behandling med antibakteriella medel påverkar den normala floran i tarmen vilket kan leda till överväxt av *C. difficile*. *C. difficile*-associerad diarré ska övervägas hos alla patienter som fått diarré i samband med antibiotikabehandling. *C. difficile*-associerad diarré har rapporterats uppträda till och med två månader efter avslutad antibiotikabehandling, varför anamnesen kräver en noggrann genomgång. Utsättning av behandling med klaritromycin ska övervägas oavsett indikation. Mikrobiologiska tester ska utföras och lämplig behandling inledas. Läkemedel som hämmar peristaltiken får inte användas

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

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

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

Kardiovaskulära händelser:

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

Klaritromycin ska dessutom användas med försiktighet till följande patienter:

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

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

Pneumoni:

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

Lindriga eller medelsvåra hud- och mjukvävnadsinfektioner:

Dessa infektioner orsakas oftast av *Staphylococcus aureus* eller *Streptococcus pyogenes*. Båda kan vara makrolidresistenta, varför det är viktigt att bestämma mikrobkänsligheten. Om betalaktamantibiotika inte kan användas (t.ex. till följd av allergi) kan förstahandsalternativet vara ett

annat antibiotikum, t.ex. klindamycin. Användning av makrolider ses numera endast vara indicerat vid behandling av vissa hud- och mjukvävnadsinfektioner. Till dessa hör t.ex. infektioner orsakade av *Corynebacterium minutissimum*, akne, rosfeber och fall där penicillin inte kan användas.

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

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

HMG-CoA-reduktashämmare (statiner):

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

Orala diabetesläkemedel/insulin:

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

Orala antikoagulantia:

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

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

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

Risken för korsresistens mellan klaritromycin och andra makrolider, samt linkomycin och klindamycin, ska beaktas.

Hjälpämnen:

En tablett innehåller 115 mg laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

En tablett innehåller 15,3 mg (0,665 mmol) natrium. Om patienten tar två tabletter med modifierad frisättning en gång per dag motsvarar det mängden natrium (30,6 mg per dos) patienten får 1,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Astemizol, cisaprid, domperidon, pimoqid och terfenadin

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

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

Ergotalkaloider

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

Oralt midazolam

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

HMG-CoA-reduktashämmare (statiner)

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

Försiktighet ska iaktas vid förskrivning av klaritromycin och statiner. Lägsta möjliga dos av statin rekommenderas om samtidig användning av klaritromycin och statiner inte kan undvikas. Användning av statin som inte är beroende av CYP3A-metabolism (t.ex. fluvastatin) kan då övervägas. Patienter ska övervakas med avseende på tecken och symtom på myopati.

Effekter av andra läkemedel på klaritromycin

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

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

Flukonazol

Flukonazol (200 mg/dag) tillsammans med klaritromycin (500 mg x 2) till 21 friska frivilliga försökspersoner gav upphov till ökning av medelvärdena för klaritromycins lägsta koncentration (C_{\min}) vid jämviktskoncentration med 33 % och AUC med 18 %. Jämviktskoncentrationen av den aktiva metaboliten 14(R)-hydroxiklaritromycin påverkades inte signifikant vid samtidig administrering av flukonazol. Dosjustering av klaritromycin är inte nödvändig.

Ritonavir

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

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

Om patientens kreatininclearance är < 30 ml/min, ska klaritromycindosen reduceras med 75 % med användning av lämplig formulering (t.ex. snabbverkande Klacid® tablett, Klacid® dospåsar eller Klacid® suspension för barn; alla formuleringar kanske inte marknadsförs).

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

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

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin och rifapentin

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

Etravirin

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

Effekt av klaritromycin på andra läkemedel

CYP3A-interaktioner

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

Användning av klaritromycin är kontraindicerat hos patienter som behandlas med CYP3A-substrat (astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid och terfenadin) på grund av risk för QT-förlängning och kardiell arytm, inklusive ventrikulär takykardi, ventrikulär fibrillation och torsades des pointes (se avsnitt 4.3 och 4.4).

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

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

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

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

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK)

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

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

Orala diabetesläkemedel/insulin

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

Omeprazol

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

Sildenafil, tadalafil och vardenafil

Alla dessa fosfodiesterashämmare metaboliseras åtminstone till viss del av CYP3A och vid samtidig användning med klaritromycin kan det hindra CYP3A-funktionen. Samtidig användning av

klaritromycin och sildenafil, tadalafil eller vardenafil kan sannolikt öka exponeringen av fosfodiesterhämmarna. Dosminskning av sildenafil, tadalafil och vardenafil ska övervägas när dessa ges i kombination med klaritromycin.

Teofyllin, karbamazepin

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

Orala antikoagulantia (t.ex. warfarin, acenokumarol)

I enstaka fall kan orala antikoagulantias farmakologiska effekter och till och med toxiska effekter förstärkas vid samtidig användning av orala antikoagulantia och klaritromycin. Täta kontroller av INR och protrombintider ska göras vid samtidig användning av klaritromycin och orala antikoagulantia.

Tolterodin

Den främsta metaboliseringsvägen för tolterodin är via CYP2D6. En del av populationen saknar dock CYP2D6-enzymaktivitet, och hos dessa är metaboliseringsvägen CYP3A. I denna population leder hämning av CYP3A till signifikant högre serumkoncentrationer av tolterodin. Vid användning av CYP3A-hämmare såsom klaritromycin kan en minskning av tolterodindosen kan vara nödvändig hos patienter som är långsamma CYP2D6-metaboliserare.

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

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

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

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

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

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

Andra läkemedelsinteraktioner

Aminoglykosider

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

Kolkicin

Kolkicin är substrat både för CYP3A och effluxtransportören P-glykoprotein (P-gp). Klaritromycin och andra makrolider hämmar både CYP3A och P-gp. Om klaritromycin och kolkicin administreras samtidigt kan hämning av P-gp och/eller CYP3A medföra en ökad exponering av kolkicin. Samtidig användning av klaritromycin och kolkicin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Digoxin

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

Zidovudin

Hos HIV-positiva vuxna patienter kan samtidigt peroralt intag av klaritromycin och zidovudin resultera i lägre jämviktskoncentrationer av zidovudin. Eftersom klaritromycin förefaller interferera med absorptionen av oralt zidovudin kan denna interaktion i stort undvikas genom att administrera klaritromycin och zidovudin med 4 timmars mellanrum. Denna interaktion verkar inte uppkomma hos pediatrika patienter med HIV-infektion som får klaritromycin suspension och dessutom zidovudin eller didanosin. Interaktioner är osannolikt om klaritromycin ges som intravenös infusion.

Fenytoin och valproat

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

Dubbelriktade farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner

Atazanavir

Både klaritromycin och atazanavir är substrat och hämmare av CYP3A och dessa läkemedel påverkar varandra. Samtidig administrering av klaritromycin (500 mg x 2) och atazanavir (400 mg x 1) resulterade i en tvåfaldig ökning av exponeringen för klaritromycin och en 70 % minskning av exponeringen för 14(R)-hydroxiklaritromycin 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 av klaritromycin halveras. Om patientens kreatininclearance är < 30 ml/min, ska klaritromycindosen reduceras med 75 % med användning av lämplig formulering (t.ex. snabbverkande Klacid® tablett, Klacid® dospåsar eller Klacid® suspension för barn; alla formuleringar kanske inte marknadsförs). Klaritromycindoser över 1 000 mg/dag ska inte ges samtidigt med proteashämmare.

Kalciumantagonister

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

Itrakonazol

Både itrakonazol och klaritromycin är substrat och hämmare av CYP3A, vilket leder till dubbelriktad läkemedelsinteraktion. Klaritromycin kan öka plasmanivåerna för itrakonazol samtidigt som itrakonazol kan öka plasmanivåerna för klaritromycin.

Om de båda läkemedlen ges samtidigt ska patienterna följas noga avseende tecken och symptom på ökad eller förlängd farmakologisk effekt.

Sakvinavir

Både sakvinavir och klaritromycin är substrat och hämmare av CYP3A, vilket leder till dubbelriktad läkemedelsinteraktion. Samtidig administrering av klaritromycin (500 mg två gånger dagligen) och sakvinavir (mjuka gelatinkapslar, 1 200 mg tre gånger dagligen) till 12 friska frivilliga försökspersoner resulterade i att AUC och C_{max} vid jämviktskoncentration för sakvinavir var 177 % respektive 187 % högre än då sakvinavir administrerades ensamt. AUC och C_{max} för klaritromycin var ca 40 % högre än för klaritromycin ensamt. Dosjustering erfordras inte om de båda läkemedlen ges samtidigt under en kortare period med de aktuella doserna/formuleringarna. Interaktionerna som observerades vid användning av sakvinavir mjuka gelatinkapslar behöver inte nödvändigtvis gälla för sakvinavir hårda gelatinkapslar. Observationerna som gjorts vid interaktionsstudier med sakvinavir ensamt behöver inte gälla för de effekter som setts med sakvinavir/ritonavirbehandling. Om sakvinavir ges tillsammans med ritonavir, måste hänsyn tas till ritonavirs potentiella effekt på klaritromycin (se avsnittet ovan, Effekter av andra läkemedel på klaritromycin).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

Fertilitetsprovningar på rätta har inte visat några tecken på oönskade effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

b. Sammanfattande tabell över biverkningar

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

Biverkningar med åtminstone ett möjligt samband med behandling med klaritromycin har klassificerats enligt organklass och frekvens med följande uppdelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad då detta har kunnat utvärderas.

Organklass	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Ingen känd frekvens: (kan inte beräknas från tillgängliga data)*
Infektioner och infestationer			Infektion i subkutis ¹ , candida, gastroenterit ² , infektioner ³ , vaginalinfektion	Pseudomembranös kolit, rosfeber
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni, neutropeni ⁴ , trombocytemi ³ , eosinofil ⁴	Agranulocytos, trombocytopeni
Immunsystemet			Anafylaktoid reaktion ¹ , överkänslighet	Anafylaktiska reaktioner, angioödem
Metabolism och nutrition			Anorexi, minskad aptit	
Psykiska störningar		Sömnlöshet	Ångest, nervositet ³	Psykos, förvirring ⁵ , depersonalisation, depression, desorientering, hallucinationer, onormala drömmar, mani
Centrala och perifera nervsystemet		Dysgeusi, huvudvärk	Medvetslöshet ¹ , dyskinesi ¹ , yrsel, dåsig ⁵ , tremor	Kramper, ageusi, parosmi, anosmi, parestesi
Öron och balansorgan			Vertigo, nedsatt hörsel, tinnitus	Hörsselförlust
Hjärtat			Hjärtstillestånd ¹ , förmaksflimmer ¹ , QT-förlängning, extraslag ¹ , hjärtklappning	Torsades de pointes, ventrikeltakykardi, ventrikelflimmer
Blodkärl		Vasodilatation ¹		Hemorragi

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Ingen känd frekvens: (kan inte beräknas från tillgängliga data)*
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Astma ¹ , epistaxis ² , lungemboli ¹	
Magtarmkanalen		Diarré, kräkningar, dyspepsi, illamående, magsmärtor	Esofagit ¹ , gastroesofageal refluxsjukdom ² , gastrit, proctalg ² , stomatit, glossit, utspänd buk ⁴ , förstoppning, muntorrhet, eruktation, flatulens	Akut pankreatit, missfärgning av tunga, missfärgning av tänder
Lever och gallvägar		Onormala leverfunktions- värden	Gallstas ⁴ , hepatit ⁴ , förhöjd ALAT, förhöjd ASAT, förhöjd GGT ⁴	Leversvikt, hepatocellulär ikterus
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag, hyperhidros	Blådermatit ¹ , pruritus, urtikaria, makulopapulärt utslag ³	Allvarliga biverkningar på huden (såsom akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Stevens- Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS), akne
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelspasmer ³ , muskuloskeletal stelhet ¹ , myalgi ²	Rabdomyolys ^{2,6} , myopati
Njurar och urinvägar			Ökning av blodkreatinin ¹ , ökning av urea i blodet ¹	Njursvikt, interstitiell nefrit
Allmänna symptom och/eller symptom vid administrerings- stället	Flebit vid injektionsstället ¹	Smärta vid injektionsstället ¹ , inflammation vid injektionsstället ¹	Sjukdomskänsla ⁴ , pyrex ³ , asteni, bröstmärtor ⁴ , frossa ⁴ , trötthet ⁴	
Undersökningar			Onormalt förhållande mellan globulin och albumin ¹ , ökning av AFOS-värdet ⁴ , ökning av laktatdehydrogenas i blodet ⁴	Ökning av INR, förlängd protrombintid, avvikande urinfärg

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

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

² Biverkning endast rapporterad för formuleringen ”depottabletter”

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

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

^{5,6} Se punkt c)

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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

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

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

d. Pediatrisk population

Kliniska prövningar med klaritromycinsuspension har genomförts hos barn 6 månader till 12 år. Med barn under 12 år ska klaritromycinsuspension avsedd för barn användas.

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

e. Andra särskilda patientgrupper

Immunförsvagade patienter

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inrapporterade fall tyder på att höga klaritromycindoser kan ge gastrointestinala symptom. En patient med bipolär sjukdom intog 8 g klaritromycin och fick biverkningar i form av psykisk störning, paranoiskt beteende, hypokalemi och hypoxemi.

Biverkningar i samband med överdosering ska behandlas med magsköljning och stödjande åtgärder. Som med andra makrolider förväntas inte att klaritromycins serumnivåer påverkas av hemodialys eller peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Allmänna egenskaper

ATC-kod

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

Verkningsmekanism

Klaritromycin är ett makrolidantibiotikum, vars antibakteriella effekt grundar sig på hämning av proteinsyntesen i läkemedelskänsliga bakterier. Klaritromycin binder selektivt till 50S-underenheten av bakteriella ribosomer och hämmar således translokation av aktiverade aminosyror.

Klaritromycin har baktericid effekt på flera olika bakteriestammar. Dessa är bl.a. *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *H. pylori*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *M. avium* och *M. intracellulare*.

Även klaritromycins 14(R)-hydroximetabolit (en metabolit av modesubstansen hos människan) har en antimikrobiell effekt. De flesta mikrober, bl.a. I *Mycobacterium* har metaboliten en svagare effekt än modersubstansen. Undantaget är *Haemophilus influenzae*, för vilken metabolitens effekt är 1–2 gånger strakare än modersubstansens. Kombinationen klaritromycin och dess metabolit har visat sig ha en stamberoend additiv eller synergistisk effekt både *in vitro* och *in vivo*.

Förhållande mellan farmakokinetik och farmakodynamik

Klaritromycin distribueras till stor del kroppens vävnader och vätskor. Den absorberas kraftigt i vävnaderna så dess koncentration är större inne i cellerna än i serum.

Klaritromycinkoncentrationerna i tonsillerna och lungvävnaderna är 2-6 gånger större än i serum. Vävnads- och serumkoncentrationerna observerade i provningar med snabbverkande tabletter visas nedan.

Genomsnittlig klaritromycinkoncentration [dos 250 mg x 2]		
Vävnadstyp	Vävnads	Serum
Tonsiller	1,6 µg/g	0,8 µg/ml
Lungor	8,8 µg/g	1,7 µg/ml

Farmakokinetikan för orala klarimycintabletter med modifierad frisättning hos människa har undersökts hos vuxna (se avsnitt 5.2) och jämförts med snabbverkande 250 mg och 500 mg klaritromycintabletter. Samma totala dagliga doser ledde till liknande AUC-värden, d.v.s. liknande absorption. På grund av liknande AUC-värden uppnår klarimycintabletterna med modifierad frisättning och snabbverkande klarimycintabletter sannolikt liknande läkemedelskoncentrationer i vävnaderna.

I en prövning på friska frivilliga var klaritromycinkoncentrationerna i luftvägarnas slemhinnesekret efter dosering med tabletter med modifierad frisättning mer än 1 µg/ml under 24 timmar och mer än 10 µg/ml i högst 18 timmar. Hos de flesta försökspersonerna var klaritromycinkoncentrationerna i luftvägarnas slemhinnesekret cirka 30 gånger högre än plasmakoncentrationerna av läkemedlet och koncentrationsförhållandet verkade inte vara beroende av formuleringen eller beräkningstiden. Maximumkoncentrationer på över 40 µg/ml observerades med tabletter med modifierad frisättning vilket indikerar att klaritromycin absorberas i stor utsträckning i lungvävnaden. Koncentrationen överskrider klart MIC-värdena (minsta antimikrobiell koncentrationerna) för alla vanliga samhällsförvärvad lungpatogener.

Klaritromycin ackumuleras i stor utsträckning i alveolära makrofager där dess koncentrationer hos de flesta personerna är cirka 100–600 gånger större än i plasma och cirka 4–18 gånger större än i luftvägarnas slemhinnesekret. Hos alla personer var inte 14(R)-hydroxiklaritromycinkoncentrationerna i de alveolära makrofagerna mätbara och det förekom stora variationer. De var dock i allmänhet likartade vid användning av tabletter med modifierad frisättning och snabbverkande tabletter. Koncentrationerna var större i de alveolära makrofagerna än i plasma men metaboliten ackumulerades inte i dem lika kraftigt som moderssubstansen klaritromycin.

Resistensmekanism

S. pneumoniae, *S. pyogenes*- och *S. aureus* förvärvad resistens förmedlas främst via två huvudmekanismer (*erm*- och *mef*- eller *msr*-mekanismerna). Vid *erm*-mekanismen metyleras ribosomen av ett enzym, vilket förhindrar det antimikrobiella läkemedlets bindning till ribosomen. I en annan s.k. *mef*- eller *msr*-mekanism pumpas det antimikrobiella läkemedlet ut ur cellen innan det hinner bindas till målribosomen. Hos *Moraxella* och *Haemophilus* har inte förvärvade resistensmekanismer observerats. Mekanismerna för makrolid resistens är lika effektiva mot både 14- och 15-ledade makrolider, t.ex. erytromycin, klaritromycin, roxitromycin och azitromycin. Mekanismen för penicillinresistens är inte relaterad till makrolidresistens.

Det är skäl att rikta uppmärksamhet på *erm*-medierad korsresistens mellan makrolider (som klaritromycin) och licosamid (som lincomycin och klindamycin).

Klaritromycin har en antagonistisk effekt på den antibakteriella effekten av betalaktamiantibiotika. Den verkar antagonistiskt även mot effekterna av lincomycin och klindamycin åtminstone *in vitro*.

Brytpunkter:

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) har definierat följande brytpunkter för klaritromycin för att skilja känsliga patogener från resistenta patogener.

Brytpunkter (MIC, µg/ml)		
Mikroorganism	Känslig (≤)	Resistent (>)
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	1 µg/ml	2 µg/ml
<i>Streptococcus spp.</i> ¹ (grupper A, B, C och G)	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml

¹ Erytromycin kan användas för att bestämma känsligheten för klaritromycin.

Den förvärvade resistensen hos olika arter varierar geografiskt och med tid och lokala resistensförhållanden ska inhämtas särskilt vid behandling av svåra infektioner. Om den lokala förekomsten av resistens är sådana att läkemedlets effekt vid åtminstone vissa typer av infektioner är tveksam är det skäl att vid behov konsultera en expert.

Klaritromycin är effektivt mot många aeroba, anaeroba, grampositiva, gramnegativa och syrabeständiga bakterier.

14(R)-hydroxiklaritromycin är effektivare en modersubstansen mot *Haemophilus influenzae*. Undersökningar *in vitro* har gett indikationer på att 14(R)-hydroxiklaritromycin och modersubstansen har additiv effekt på *H. influenzae*.

Klass 1: känsliga mikrober		
Grampositiva	Gramnegativa	Övriga
<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus niger</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Streptococcus</i> , F-gruppen	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> § <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR) <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycobacterium intracellulare</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Klass 2: mikrober, där den förvärvade resistensen kan vara problematisk#		
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisillinresistent eller -känslig*) + <i>Staphylococcus</i> , koagulasnegativ + <i>Streptococcus pneumoniae</i> *+ <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptococcus</i> , B-, C- och G-grupp <i>Streptococcus</i> spp.		
Klass 3: naturligt resistenta mikrober		
Enterobacteriaceae Gramnegativa stavar som inte kan fermentera laktos		
* arter för vilka effekt har påvisats i kliniska provningar (om de är känsliga för läkemedlet)		
§ gränsvärden för makrolider och deras typ av antibiotika sattes så att vildtyps <i>H. influenzae</i> klassificerades som intermediära.		
+ Arter med hög (mer än 50 %) resistens i minst ett EU-land/minst en region i EU		
# ≥ 10 % resistens i minst ett EU-land		

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Kinetiken för klaritromycin med modifierad frisättning har studerats hos vuxna personer där den har jämförts med 250 och 500 mg snabbverkande klaritromycintabletter. Absorptionsgraden för samma dagliga doser var motsvarande. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 50 %. Övriga ackumulering observerades knappast alls och metabolisk eliminering förändrades inte hos någon art efter upprepad dosering. Baserat på den observerade liknande absorptionen kan följande *in vitro*-och *in vivo* resultat också appliceras på läkemedlets formulering med modifierad frisättning.

In vitro: Prövningsresultaten visar att klaritromycin är i genomsnitt till 70 procent bundet till human protein i koncentrationer mellan 0,45–4,5 mikrogram/ml. Då koncentrationerna var 45,0 mikrogram/ml minskade proteinbindningen till 41 % vilket kan bero att bindningsställena blev mättade. Detta förekom endast med koncentrationer som signifikant överskred de terapeutiska koncentrationerna.

In vivo: Klaritromycinkoncentrationerna var i alla vävnader förutom i centrala nervsystemet mångdubbelt större än de koncentrationer som mättes i plasma. De högsta koncentrationerna observerades i lever- och lungvävnaderna där läkemedelskoncentrationerna var 10–20 gånger högre än i plasma.

Klaritromycins farmakokinetik är icke-linearisk. Då patienten fick 500 mg klaritromycin med modifierad frisättning per dag efter en måltid var klaritromycins maximala koncentration i plasma 1,3 mikrogram/ml och dess aktiva metabolits (14-hydroxiklaritromyci) maximala koncentration 0,48 mikrogram/ml. Då dosen höjdes till 1000 mg per dag, var jämviktskoncentration 2,4 mikrogram/ml och 0,67 mikrogram/ml. Metaboliseras i levern via cytokrom P450. Tre metaboliter har beskrivits: N-desmetylklaritromycin, descladinosylklaritromycin och 14-hydroxiklaritromycin. Elimineringshalveringstiden för klaritromycin är cirka 5,3 timmar och för metaboliten 7,7 timmar. Vid högre doser tycktes halveringstiden för både klaritromycin och dess hydroxylmetabolit vara längre.

Av klaritromycindosen utsöndras cirka 40 % via urinen och cirka 30 % elimineras via feces.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I repeated-dose-studier var toxiciteten av klaritromycin relaterad till dos och behandlingstid. Hos samtliga arter var levern det primärt utsatta organet där det hos hund och apa sågs skador efter 14 dygn. Den systemiska exponeringen, relaterat till denna toxicitet, är inte känd i detalj, men toxiska doser (mg/kg) var klart högre än de rekommenderade terapeutiska doserna.

In vitro och *in vivo*-provningar visade ingen mutagen påverkan med klaritromycin.

Inga biverkningar observerades i fertilitets- och reproduktionsprovningar på råttor. Teratogenicitetsprovningar på råttor (Wistar (p.o.) och Sprague-Dawley (p.o. och i.v.)), kaniner (New Zealand White) och makaker visade inte någon teratogenicitet från klaritromycin. En liknande provning med Sprague-Dawley-råttor visade dock på en låg (6 %) incidens av kardiovaskulära abnormaliteter vilka antogs bero på spontant uttryck av genetiska förändringar. Två provningar på möss visade varierande incidens (3–30 %) av gomsplatt och embryoförlust sågs hos apa, men endast vid doser som var klart toxiska för mödrarna.

Det har inte upptäckts några andra toxikologiska fynd om anses vara relevanta vid de rekommenderade terapeutiska doserna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Citronsyra, vattenfri (E330)

Natriumalginat (E401)

Natriumkalciumalginat

Laktosmonohydrat

Povidon K30

Talk (E553b)

Stearinsyra

Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Hypromellos

Makrogol (400)

Makrogol (8000)

Titandioxid (E171)

Sorbinsyra (E200)
Kinolingult (färgämne) aluminiumlack (E104).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

HDPE- eller glasburk: 18 månader.
PVC/PVdC-blisterförpackning: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvara förpackningen i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16 och 20 tabletter i blisterförpackning eller burk.
100 tabletter finns även i burk.

PVC/PVdC blisterförpackningarna är värmeförseglade med 20 micron aluminiumfolie och förpackas i en kartong innehållande bipacksedel. HDPE- och glasburkarna är förpackade i en kartong innehållande bipacksedel.

Förpackningsstorlekarna 2, 10, 12, 14, 16 och 20 finns också i s.k. dubbelblisterförpackningar.
Blisterförpackningens ficka innehåller två 500 mg tabletter med modifierad frisättning som tas som en daglig engångsdos.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatrix Oy
Vaisalavägen 2-8
02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12843

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8 september 1997
Datum för den senaste förnyelsen: 29 april 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.1.2022