

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zeclar 250 mg ja 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää joko 250 mg tai 500 mg klaritromysiiniä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 1 tabletti sisältää 8,6 mg (250 mg) tai 14,6 mg (500 mg) propyleeniglykolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Keltainen ja soikea kalvopäällysteinen tabletti.

250 mg:n tabletin koko noin 16 x 8 x 6 mm.

500 mg:n tabletin koko noin 19 x 9 x 7 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Zeclar-tabletti on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille lapsille seuraavien sille herkkien mikrobin aiheuttamien infektioiden hoitoon (ks. kohta 5.1)

- alahengitystieinfektiot, kuten bronkiitti ja pneumonia (ks. herkkyiden testaaminen kohdissa 4.4 ja 5.1)
- ylähengitystieinfektiot, kuten sinuiitti ja faryngiitti
- iho- ja pehmytkudosinfektiot, kuten follikuliitti, selluliitti ja erysipelas (ks. herkkyiden testaaminen kohdissa 4.4 ja 5.1).

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Aikuiset

Aikuisten (myös iäkkäiden potilaiden) ja vähintään 12-vuotiaiden suositusannos on 250 mg kahdesti vuorokaudessa. Vaikeissa infektioiden annos voidaan nostaa 500 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Hoidon tavallinen kesto on 5–14 vuorokautta, paitsi avohoitopneumoniassa ja sinuiitissa, joissa hoidon kesto on 6–14 vuorokautta.

##### Pediatriset potilaat

*Yli 12-vuotiaat lapset:* Kuten aikuiset.

*Alle 12-vuotiaat lapset:* Zeclar-tablettien käyttöä ei ole tutkittu alle 12-vuotiailla lapsilla. Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu lapsille tarkoitettua klaritromysiinisuspension käyttöä 6 kk:n – 12 v:n ikäisillä lapsilla. Zeclar-tabletteja ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille. Siksi alle 12-vuotiaiden lasten

hoidossa on käytettävä lapsille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota (rakeita oraalisuspensiota varten).

*Helicobacter pylori* häättöhoitossa pitää klaritromysiiniä käyttää aina kombinoituna johonkin muuhun sopivaan mikrobilääkitykseen ja protonipumpun inhibiittoriin.

Zeclar-tabletit voidaan nauttia joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

#### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten vajaatoimintapotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, klaritromysiiniannostus on puolitettava, ts. 250 mg vuorokaudessa tai vaikeissa infektoissa 250 mg kahdesti vuorokaudessa. Hoidon kesto munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on korkeintaan 14 vuorokautta.

#### Annostus ritonaviirin kanssa

Koska klaritromysiinin terapeuttinen leveys on laaja, annoksen pienentäminen ei todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti. Munuaisten vajaatoiminnassa on kuitenkin harkittava seuraavaa annoksen muuttamista: Jos kreatiniinipuhdistuma on 30–60 ml/min, klaritromysiiniannosta on pienennettävä 50 %, ja jos kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, annosta on pienennettävä 75 %. Klaritromysiinin annos ei saa ylittää 1 g/vrk, jos sitä annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa.

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, makrolidiantibiooteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Klaritromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti astemitsolin, sisapridin, domperidonin, pimotsidin tai terfenadiinin kanssa, sillä samanaikainen käyttö voi aiheuttaa QT-ajan pidentymistä ja sydämen rytmihäiriöitä, mm. kammiotakykardiaa, kammioväriä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti tikagrelorin, ivabradiniin tai ranolatsiiniin kanssa on vasta-aiheista.

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

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

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

Klaritromysiiniä ei saa 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 sellaisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien) kanssa, jotka metaboloituvat suuressa määrin CYP3A4:n välityksellä (lovastatiini ja simvastatiini), koska tämä suurentaa myopatian, myös rbdomyolyyysin, riskiä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

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

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

Klaritromysiinin ja lomitapidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 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. kohdat 4.2 ja 4.3).

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 kehittyä maksasairauden oireita ja löydöksiä, esim. ruokahaluttomuutta, ikterusta, virtsan tummuutta, kutinaa tai vatsan alueen aristusta.

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

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

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

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

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää samanaikaisesti sekä klaritromysiiniä että triatsolobentsodiatsepiineja, kuten triatsolaamia tai laskimonsisäistä 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 havaittu sydämen repolarisaation ja 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 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 sepevaltimotauti, 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 herkkyuden testaaminen on tärkeää, jos klaritromysiiniä määrätään avohoitokeuhkokuumeen hoitoon. Sairaalakeuhkokuumetta hoidettaessa klaritromysiiniä on käytettävä yhdessä muiden asianmukaisten antibioottien kanssa.

### Lievät tai keskivaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot:

Nämä infektiot ovat useimmiten *Staphylococcus aureus*- tai *Streptococcus pyogenes* -mikrobien aiheuttamia. Molemmat saattavat olla resistenttejä makrolideille, joten mikrobien herkkyuden testaaminen on tärkeää. Jos beetalaktaamiantibiootteja ei voida käyttää (esim. allergian vuoksi), ensisijainen vaihtoehto saattaa olla jokin muu antibiootti, esim. klindamysiini. Makrolidien käyttöä pidetään nykyään 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 kehittyä vaikeita akuutteja yliherkkyysreaktioita, kuten anafylaksia, vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset (kuten akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lääkeainehottuma johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS-oireyhtymä)), klaritromysiinihoito on lopetettava välittömästi ja asianmukainen hoito on aloitettava kiireellisesti.

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

### HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit):

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava, kun klaritromysiiniä määrätään yhdessä muiden statiinien kanssa. Rabdomyolyyysiä on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet statiineja samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Potilaita on seurattava myopatian oireiden ja merkkien varalta. Tilanteissa, joissa klaritromysiinin samanaikaista käyttöä statiinien kanssa ei voida välttää, suositellaan pienimmän mahdollisen statiiniannoksen määräämistä. Tällöin on harkittava sellaisen statiinin käyttöä, jonka metabolia ei ole CYP3A-riippuvaista (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 vakavien verenvuotojen, INR-arvojen (International Normalized Ratio) merkitsevän suurenemisen ja protrombiiniajan merkitsevän pitenemisen riski (ks. kohta 4.5). INR-arvoja ja protrombiiniaikaa pitää seurata tiheästi, kun potilas käyttää samanaikaisesti klaritromysiiniä ja suun kautta otettavia antikoagulantteja.

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

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

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

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 8,6 mg (250 mg) tai 14,6 mg (500 mg) propyleeniglykolia per tabletti.

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

#### Astemitsoli, sisapridi, domperidoni, pimotsidi ja terfenadiini

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

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

#### Ergotalkaloidit

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

#### Suun kautta otettava midatsolaami

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

### HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit)

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

Varovaisuutta pitää noudattaa määrättäessä klaritromysiiniä statiinien kanssa. Tilanteissa, joissa klaritromysiinin samanaikaista käyttöä statiinien kanssa ei voida välttää, suositellaan pienimmän mahdollisen statiiniannoksen määräämistä. Tällöin on harkittava sellaisen statiinin käyttöä, jonka metabolia ei ole CYP3A-riippuvaista (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 uveiittiriskin suurenemiseen.

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

### Flukonatsoli

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

### Ritonaviiri

Farmakokinetiikan tutkimus osoitti, että 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 keskivaikea 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 klaritromysiinitabletit).

Yli 1 000 mg/vrk klaritromysiiniannoksia ei saa käyttää samanaikaisesti proteaasineistäjän kanssa (ks.

kohta 4.2).

Annoksen muuttamista samaan tapaan pitää harkita, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta ja ritonaviiria käytetään muiden HIV-proteasainestäjien, 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-OH-klaritromysiinin, pitoisuudet suurenevat. Klaritromysiinin ja 14-OH-klaritromysiinin mikrobiologisissa vaikutuksissa eri bakteereihin on kuitenkin eroja, joten klaritromysiinin ja entsyymi-indusorien samanaikainen anto voi heikentää tavoiteltua hoitovaikutusta.

#### Etraviriini

Etraviriini pienensi klaritromysiinialtistusta, mutta aktiivisen metaboliitin, 14-OH-klaritromysiinin, pitoisuus nousi. Koska 14-OH-klaritromysiinillä on pienempi aktiiviteetti *Mycobacter avium*-kompleksin (MAC) suhteen, voi kokonaisaktiiviteetti tämän patogeenin suhteen olla muuttunut. MAC-infektioiden hoidossa on siis harkittava muiden vaihtoehtojen kuin klaritromysiinin käyttöä.

#### ***Klaritromysiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin***

##### CYP3A:han perustuvat yhteisvaikutukset

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

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

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

Klaritromysiinin käytössä on oltava varovainen, jos samanaikaisesti käytetään muita lääkkeitä, joiden tiedetään olevan CYP3A-entsyymin substraatteja, etenkin jos CYP3A:n substraatin turvallisuusmarginaali on kapea (esim. karbamatsepiini) ja/tai jos substraatti metaboloituu laajasti tämän entsyymin 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-isoentsyymin välityksellä (luettelo ei ole täydellinen): alpratsolaami, karbamatsepiini, silostatsoli, siklosporiini, disopyramidi, ibrutinibi, metyyliprednisoloni, midatsolaami (laskimoon), omepratsoli, suun kautta otettavat antikoagulantit (esim. varfariini, rivaroksabaani ja apiksabaani), epätyypilliset psykoosilääkkeet (esim. ketiapiini), kinidiini, rifabutiini, sildenafili, sirolimuusi, takrolimuusi, triatsolaami ja vinblastiini. Lääkkeitä, joiden yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa välittyvät vastaavilla mekanismeilla muiden CYP450-järjestelmän isoentsyymien kautta, ovat mm. fenytoiini, teofylliini ja valproaatti.

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

DOAC-lääkkeet dabigatraani ja edoksabaani ovat effluksi-kuljettajaproteiini P-gp:n substraatteja. Rivaroksabaani ja apiksabaani metaboloituvat CYP3A4:n kautta ja ovat myös P-gp:n substraatteja. Varovaisuutta on noudatettava, kun klaritromysiiniä annetaan samanaikaisesti näiden aineiden kanssa, erityisesti jos potilaalla 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-entsyymin esto saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa, jos lääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Glukoositasapainon huolellinen seuranta on suositeltavaa.

### Omepratsoli

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

### Sildenafilfiili, 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 ja karbamatsepiini

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

### Tolterodiini

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

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

### 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, nitratssepaami, loratssepaami), 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: apreptantti, eletriptaani, halofantriini ja tsiprasidoni. *In vitro* -tiedot viittaavat kuitenkin siihen, että nämä lääkkeet ovat CYP3A:n substraatteja, joten varovaisuutta on noudatettava, kun niitä annetaan samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa.

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

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

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

### Kortikosteroidit

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

### ***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 arvellaan vaikuttavan samanaikaisesti suun kautta otettavan tsidovudiinin imeytymiseen, joten tämä yhteisvaikutus voidaan suurelta osin välttää pitämällä klaritromysiinin ja tsidovudiinin ottamisen välillä aina 4 tunnin tauko.

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

### Fenytoiini ja valproaatti

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

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

### Hydroksiklorokiini ja klorokiini

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

## ***Molempiin lääkkeisiin kohdistuvat farmakokineettiset yhteisvaikutukset***

### Atatsanaviiri

Sekä klaritromysiini että atatsanaviiri ovat sekä CYP3A:n substraatteja että sen estäjiä, joten lääkkeet vaikuttavat toisiinsa. Klaritromysiinin (500 mg x 2) ja atatsanaviirin (400 mg x 1) samanaikainen anto kaksinkertaisti klaritromysiinialtistuksen ja pienensi 14-OH-klaritromysiinialtistusta 70 %, kun taas atatsanaviirin AUC-arvo suureni 28 %.

Klaritromysiinin terapeutinen 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), klaritromysiiniannosta pitää pienentää 50 %.

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, klaritromysiiniannosta pitää pienentää 75 % sopivaa valmistemuotoa käyttäen (esim. nopeavaikutteiset klaritromysiinitabletit, klaritromysiiniannospussit tai klaritromysiinisuspensio lapsille; kaikkia valmistemuotoja ei välttämättä ole myynnissä).

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

## Kalsiumkanavan salpaajat

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

## Itrakonatsoli

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

## Sakinaviiri

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

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

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

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

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

Tehostamattomalla sakinaviirilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tulokset eivät välttämättä anna todenmukaista käsitystä vaikutuksista, joita havaitaan sakinaviiri-/ritonaviriin yhitydessä. 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 synnynnäisten epämuodostumien riskiä käytettäessä raskauden aikana makrolideja, kuten klaritromysiiniä, on saatu ristiriitaisia tuloksia.

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

### Imetys

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

## Hedelmällisyys

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

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

### 4.8 Haittavaikutukset

#### a. Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

#### b. Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

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

Haittavaikutukset, joilla on ainakin mahdollinen yhteys klaritromysiinihoitoon, on luokiteltu kussakin elinjärjestelmäluokassa niiden yleisyyden mukaan seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä, mikäli vakavuus voidaan määrittellä.

| Elinjärjestelmä               | Hyvin yleinen | Yleinen    | Melko harvinainen  | Tuntematon*  |
|-------------------------------|---------------|------------|--|--|
| Infektiot                     |               |            | Ihonalaiskudoksen tulehdus <sup>1</sup> , kandidiaasi, gastroenteriitti <sup>2</sup> , infektiot <sup>3</sup> , emätintulehdus | Pseudomembranoottinen koliitti, ruusu  |
| Veri ja imukudos              |               |            | Leukopenia, neutropenia <sup>4</sup> , trombosytomia <sup>3</sup> , eosinofilia <sup>4</sup>                                   | Agranulosytoosi, trombosytopenia   |
| Immuunijärjestelmä            |               |            | Anafylaktistyyppiset reaktiot <sup>1</sup> , yliherkkyys   | Anafylaktiset reaktiot, angioedeema  |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus |               |            | Ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu  |  |
| Psyykkiset häiriöt            |               | Unettomuus | Ahdistuneisuus, hermostuneisuus <sup>3</sup>   | Psykoottiset häiriöt, sekavuus <sup>5</sup> , depersonalisaatio, masennus, ajan- ja paikantajun heikkeneminen, aistiharhat, poikkeavat unet, mania |

| <b>Elinjärjestelmä</b>                        | <b>Hyvin yleinen</b>                        | <b>Yleinen</b>  | <b>Melko harvinainen</b>   | <b>Tunte maton*</b>   |
|---|---|---|--|---|
| Hermosto                                      |   | Dysgeusia, päänsärky  | Tajunnan menetys <sup>1</sup> , liikehäiriöt <sup>1</sup> , huimaus, uneliaisuus <sup>5</sup> , vapina   | Kouristuskohtaukset, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia   |
| Kuulo ja tasapainoelin                        |   |   | Kiertohuimaus, kuulon heikkeneminen, tinnitus  | Kuurous   |
| Sydän   |   |   | Sydämenpysähdys <sup>1</sup> , eteisvärinä <sup>1</sup> , QT-ajan pidentyminen, lisälyönnit <sup>1</sup> , sydämentykytys  | Kääntyvien kärkien takykardia, kammiotakykardia, kammiövärinä   |
| Verisuonisto                                  |   | Vasodilataatio <sup>1</sup>   |  | Verenvuoto  |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina      |   |   | Astma <sup>1</sup> , nenäverenvuoto <sup>2</sup> , keuhkoembolia <sup>1</sup>  |   |
| Ruoansulatus-elimistö                         |   | Ripuli, oksentelu, dyspepsia, pahoinvointi, vatsakipu                   | Esofagiitti <sup>1</sup> , ruokatorven refluksitauti <sup>2</sup> , gastriitti, peräaukon kipu <sup>2</sup> , stomatiitti, glossiitti, vatsan turvotus <sup>4</sup> , ummetus, suun kuivuus, röyhtäily, ilmavaivat | Akuutti haimatulehdus, kielen värimuutokset, hampaiden värimuutokset  |
| Maksa ja sappi                                |   | Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet                                   | Kolestaasi <sup>4</sup> , maksatulehdus <sup>4</sup> , kohonneet ALAT-arvot, kohonneet ASAT-arvot, kohonneet GGT-arvot <sup>4</sup>  | Maksan vajaatoiminta, hepatosellulaarinen ikterus   |
| Iho ja ihonalainen kudus                      |   | Ihottuma, voimakas hikoilu  | Rakkulainen ihotulehdus <sup>1</sup> , kutina, nokkosihottuma, makulopapulaarinen ihottuma <sup>3</sup>  | Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset (kuten akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)), akne |
| Luusto, lihakset ja sidekudos                 |   |   | Lihasspasmit <sup>3</sup> , tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys <sup>1</sup> , lihaskipu <sup>2</sup>  | Rabdomyolyysi <sup>2,6</sup> , myopatia   |
| Munuaiset ja virtsatiet                       |   |   | Veren kreatiniiniarvojen nousu <sup>1</sup> , veren urea-arvojen nousu <sup>1</sup>  | Munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinfriitti  |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Injektiokohdan laskimotulehdus <sup>1</sup> | Injektiokohdan kipu <sup>1</sup> , injektiokohdan tulehdus <sup>1</sup> | Huonovointisuus <sup>4</sup> , kuume <sup>3</sup> , astenia, rintakipu <sup>4</sup> , vilunväristykset <sup>4</sup> , väsymys <sup>4</sup>   |   |
| Tutkimukset                                   |   |   | Poikkeava albumiini-/globuliinisuhde <sup>1</sup> , AFOS-arvon nousu <sup>4</sup> , veren laktaattidehydrogenaasi-arvojen nousu <sup>4</sup>   | INR-arvon nousu, protrombiinijan pidentyminen, poikkeava virtsan väri   |

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

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

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

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

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

<sup>5,6</sup> 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, joihin tunnetusti liittyy rabdomyolyysia, 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 klaritromysiinivalmistemuodon (esim. suspension) tai toisen antibiootin käyttöön.

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

### **d. Pediatriset potilaat**

Lapsille tarkoitettuja klaritromysiinisuspensioita on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa 6 kk:n – 12 v:n ikäisillä lapsilla. Alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa on käytettävä lapsille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota.

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

### **e. Muut erityisryhmät**

#### *Immuunipuutteiset potilaat*

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

1 000 mg/vrk klaritromysiinikokonaisannosta käyttäneillä aikuispotilailla yleisimmin ilmoitettuja

haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu, makuaistin muutokset, vatsakipu, ripuli, ihottuma, ilmavaivat, päänsärky, ummetus, kuulohäiriöt ja ASAT- ja ALAT-arvojen nousu. Muita harvemmin esiintyneitä haittavaikutuksia olivat hengenahdistus, unettomuus ja suun 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 verihiutalemäärät poikkeavan pieniä. Pienellä 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Raporttien perusteella suuret oraaliset klaritromysiiniannokset aiheuttavat todennäköisesti ruoansulatuskanavan oireita. Eräs potilas, jolla oli kaksisuuntainen mielialahäiriö, otti 8 g klaritromysiiniä, mikä aiheutti psyykkisen statuksen muutoksen, paranoidista käyttäytymistä, hypokalemiata ja hypoksemiata.

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

Klaritromysiini on puolisynteettinen A-erytromysiini johdos. Sen antibakteerinen vaikutus perustuu siihen, että aine sitoutuu sille herkkien bakteerien ribosomien alayksikköön 50S ja estää proteiinisynteesiä. Klaritromysiini on erittäin tehokas aerobisia ja anaerobisia grampositiivisia ja gramnegatiivisia mikrobeja vastaan. Klaritromysiinin MIC-arvot ovat yleensä puolet erytromysiinin MIC-arvoista.

Klaritromysiinin 14-hydroksimetaboliitilla on myös antimikrobinen vaikutus. Tämän metaboliitin MIC-arvot ovat samansuuruiset tai kaksinkertaiset klaritromysiinin MIC-arvoihin verrattuna, paitsi *H. influenzae* kohdalla, jossa 14-hydroksimetaboliitin aktiivisuus on kaksinkertainen.

#### Raja-arvot

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

| Raja-arvot (MIC, mikrog/ml)                                  |                |                 |
|--|----------------|-----------------|
| Mikro-organismi  | Herkät (≤)     | Resistentit (>) |
| <i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>                      | 1 mikrog/ml    | 2 mikrog/ml     |
| <i>Streptococcus spp.</i> <sup>1</sup> (ryhmät A, B, C ja G) | 0,25 mikrog/ml | 0,5 mikrog/ml   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>                 | 0,25 mikrog/ml | 0,5 mikrog/ml   |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>                    | 0,25 mikrog/ml | 0,5 mikrog/ml   |
| <i>Helicobacter pylori</i>                                   | 0,25 mikrog/ml | 0,5 mikrog/ml   |

<sup>1</sup> Erytromysiiniä voidaan käyttää määrittämään herkkyyys klaritromysiinille.

## Mikrobiologia

Klaritromysiini tehoaa yleensä hyvin seuraaviin mikrobeihin *in vitro*:

### Grampositiiviset bakteerit:

*Staphylococcus aureus* (metisilliinille herkkä), *Streptococcus pyogenes* (ryhmän A beeta-hemolyyttiset streptokokit), alfa-hemolyyttiset streptokokit (*Viridans*-ryhmä), *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*.

### Gramnegatiiviset bakteerit:

*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Pasteurella multocida*, *Bacteroides melaninogenicus*.

### Mykoplasma bakteerit:

*Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

### Muut organismit:

*Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium intracellulare*, *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*.

### Anaerobiset bakteerit:

*Clostridium perfringens*, *Peptococcus*-suvut, *Peptostreptococcus*-suvut, *Propionibacterium acnes*.

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

Klaritromysiinin ensikierron metabolia on huomattava. Sen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 55 %, eikä samanaikainen ruoan nauttiminen vaikuta siihen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua annostelusta. Eliminaatiokineetiikka on annoksesta riippuvainen (ei-lineaarinen). Annostuksella 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa puoliintumisaika on 2–4 tuntia ja huippupitoisuus plasmassa 1–2 mg/l. Suuremmilla annoksilla (1 000 mg/vrk) vastaavat arvot ovat noin 5 tuntia ja 2–2,5 mg/l. Plasman proteiineihin sitoutumisaste on 70 %. Klaritromysiini on erittäin lipofiilinen, ja sen jakautumistilavuus on 200–400 l. Klaritromysiini penetroituu hyvin nielurisakudokseen ja välikorvaeritteeseen, joissa on osoitettu kaksinkertaisia pitoisuuksia plasmassa verrattuna.

Klaritromysiini metaboloituu maksassa hydroksyloitumalla ja demetyloitumalla. Aktiivisen 14-hydroksimetaboliitin (noin 75 % klaritromysiinin aktiviteetista) puoliintumisaika on noin 5 h, ja plasman huippupitoisuus 0,6 mg/l. Noin 20 % annoksesta erittyy munuaisteitse muuttumattomana klaritromysiininä; osuus suurenee annoksen suuretessa. Hydroksimetaboliitti metaboloituu ja erittyy ulosteeseen. Plasmapuhdistumaksi on laskettu noin 700 ml/min ja renaaliseksi puhdistumaksi noin 170 ml/min. Munuaisten vajaatoiminta nostaa klaritromysiinin pitoisuuksia plasmassa. Vaikeassa

maksan vajaatoiminnassa hydroksimetaboliitin pitoisuudet alenevat.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvaa annostusta käyttäen tehdyissä tutkimuksissa klaritromysiinin toksisuuden havaittiin olevan sidoksissa annoksen kokoon ja hoidon keston. Kaikilla lajeilla pääasiainen 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.]) ja New Zealand White -kaneilla ja makakiapinoilla ei havaittu merkkejä teratogeenisuudesta. Toisessa samankaltaisessa tutkimuksessa Sprague-Dawley-rotilla havaittiin kuitenkin harvoin (6 %) kardiovaskulaarisia poikkeavuuksia, minkä oletettiin johtuvan geneettisten muutosten spontaanista ilmentymisestä. Kahdessa hiirillä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin suolakihalkioita vaihtelevalla insidenssillä (3–30 %), ja apinoilla esiintyi keskenmenoja, mutta vain annostasoilla, jotka olivat selkeästi toksisia emolle.

Muita toksikologisia löydöksiä ei ole raportoitu potilaiden hoitoon suositelluilla annostasoilla.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### *Tabletin ydin*

Kroskarmelloosinatrium  
Tärkkelys, esigelatinoitu (250 mg)  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Piidioksidi  
Povidoni  
Steariinihappo  
Magnesiumstearaatti  
Talkki  
Kinoliinikehäinen (E104, alumiinilakka) (250 mg)

#### *Tabletin päällyste*

Hypromelloosi  
Propyleeniglykoli  
Sorbitaaniolaatti  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Sorbiinihappo  
Titaanidioksidi (väriaine E171)  
Kinoliinikehäinen (E104, alumiinilakka)  
Vanilliini

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

5 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko**

PVC-PVDC-alumiini-läpipainopakkaus: 14 tablettia.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

250 mg: 12341

500 mg: 12342

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

250 mg:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.8.1997

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 7.11.2007

500 mg:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.4.1997

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 7.11.2007

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.2.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zeclar 250 mg och 500 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller antingen 250 mg eller 500 mg klaritromycin.  
Hjälpämne med känd effekt: 1 tablett innehåller 8,6 mg (250 mg) eller 14,6 mg (500 mg) propylenglykol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Gul och oval filmdragerad tablett.  
Storlek av 250 mg tablett är cirka 16 x 8 x 6 mm.  
Storlek av 500 mg tablett är cirka 19 x 9 x 7 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Zeclar-tablett är avsett för vuxna och barn från 12 år för behandling av följande infektioner orsakade av mikrober känsliga för Zeclar (se avsnitt 5.1)

- nedre luftvägsinfektioner, såsom bronkit och pneumoni (se test för känslighet i avsnitt 4.4 och 5.1)
- övre luftvägsinfektioner, såsom sinuit och faryngit
- hud- och mjukdelsinfektioner, såsom follikulit, cellulit, erysipelas (se test för känslighet i avsnitt 4.4 och 5.1).

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### Vuxna

Dosrekommendation för vuxna (även äldre patienter) och barn från 12 år är 250 mg två gånger per dygn. Vid svåra infektioner kan dosen höjas till 500 mg två gånger per dygn. Normal behandlingstid är 5–14 dygn, förutom vid samhällsförvärd pneumoni och sinuit då behandlingstiden är 6–14 dygn.

##### Pediatrisk population

*Barn över 12 år:* Liksom för vuxna.

*Barn under 12 år:* Användning av Zeclar-tabletter har inte studerats hos barn under 12 år. Kliniska prövningar har utförts med klaritromycinsuspension för barn i åldern 6 mån–12 år. Zeclar-tabletter rekommenderas inte för barn under 12 år. Därför ska barn under 12 år använda

klaritromycinsuspension avsedd för barn (granulat till oral suspension).

Vid eradikering av *Helicobacter pylori* ska klaritromycin alltid kombineras med något annat lämpligt mikrobiäkemedel och en protonpumpshämmare.

Zeclar-tabletter kan tas i samband med måltid eller på tom mage.

#### Patienter med njursvikt

Hos patienter med njursvikt med en kreatininclearance mindre än 30 ml/min, ska klaritromycindosen halveras, d.v.s. 250 mg en gång per dygn eller vid svåra infektioner 250 mg två gånger per dygn. Behandlingens längd hos patienter med njursvikt är högst 14 dygn.

#### Dosering med ritonavir

Eftersom det terapeutiska fönstret för klaritromycin är brett, är en dosminskning troligen inte nödvändig för patienter med normal njurfunktion. Vid njursvikt ska dock följande dosändring övervägas: Om patienten har en kreatininclearance på 30–60 ml/min ska klaritromycindosen minskas med 50 % och om kreatininclearance är < 30 ml/min ska dosen minskas med 75 %. Om administrering sker tillsammans med ritonavir, får inte dosen klaritromycin överskrida 1 g/dygn.

#### Administreringssätt

Peroralt.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, makrolidantibiotika eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering av klaritromycin och astemizol, cisaprid, domperidon, pimoqid eller terfenadin är kontraindicerat eftersom kombinationen kan leda till QT-förlängning och hjärtarytmier, bl.a. ventrikulär takykardi, kammarflimmer och *torsades de pointes* (se avsnitt 4.4 och 4.5).

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

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

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

Klaritromycin får inte ges till patienter med störningar i elektrolytbalansen (hypokalemi eller hypomagnesemi), på grund av risken för att QT-intervalltiden förlängs.

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

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

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

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

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

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Klaritromycin får inte förskrivas under graviditet såvida behandlingens nyttor och risker inte utvärderats omsorgsfullt. Detta gäller i synnerhet under den första graviditetstrimestern (se avsnitt 4.6).

Försiktighet ska iakttas om patienten lider av svår njursvikt (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Klaritromycin metaboliseras huvudsakligen via levern. Försiktighet ska därför iakttas vid administrering av detta antibiotikum till patienter med leversvikt. Försiktighet ska också iakttas vid administrering av klaritromycin till patienter med måttlig eller svår njursvikt (se avsnitt 4.3).

Funktionsstörningar i levern har rapporterats i samband med användning av klaritromycin, inklusive förhöjda leverenzymvärden och hepatocellulär och/eller kolestatisk hepatit, som kan vara förknippad med ikterus. Dessa funktionsstörningar i levern kan vara svåra och återställs vanligen. Fatal leversvikt (se avsnitt 4.8) har rapporterats. Vissa patienter kan möjligen ha haft befintlig leversjukdom eller har möjligen använt andra levertoxiska preparat. Patienter ska rådask till att avsluta behandlingen och kontakta läkare om symptom och fynd på leversjukdom uppkommer, t.ex. aptitlöshet, ikterus, mörkt urin, klåda eller öm buk.

Pseudomembranös kolit har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella medel, även klaritromycin, och dess svårighetsgrad kan variera från mild till livshotande.

*Clostridium difficile*-associerad diarré har rapporterats med nästan alla antibiotika och den kan variera i svårighetsgrad från mild diarré till livshotande kolit. Användning av antibiotika påverkar den normala floran i tjocktarmen, vilket kan leda till överväxt av *C. difficile*.

Eventuell *C. difficile*-associerad diarré ska tas i hänsyn om diarré uppkommer i samband med användning av antibiotika. *C. difficile*-associerad diarré har rapporterats uppträda till och med två månader efter avslutad antibiotikabehandling, varför anamnesen ska utvärderas noggrant. Utsättning av behandling med klaritromycin ska övervägas oavsett indikation. Mikrobiologiska test ska utföras och lämplig behandling inledas. Läkemedel som hämmar peristaltiken får inte användas.

Kolkicintoxicitet vid samtidig användning av klaritromycin och kolkicin har rapporterats efter marknadsintroduktion, speciellt hos äldre patienter och/eller patienter med njursvikt. Vissa fall har lett till dödlig utgång (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av kolkicin och klaritromycin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

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

Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av klaritromycin med 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 förlängd kardiell repolarisation och förlängt QT-intervall förekommit hos patienter, vilket medför en risk att utveckla hjärtarytmier 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, pimozyd eller terfenadin, patienter med hypomagnesemi eller hypokalemi, eller patienter som har QT-förlängning eller ventrikulära arytmier i anamnesen (se avsnitt 4.3).

Klaritromycin ska dessutom användas med försiktighet i följande situationer:

- patienter med kranskärslsjukdom, svår hjärtsvikt, överledningsrubbningsar eller kliniskt signifikant bradykardi
- patienter som samtidigt tar andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet (andra än de som är kontraindicerade).

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

#### Pneumoni:

Makrolidresistens hos *Streptococcus pneumoniae*-stammar förekommer. Det är därför viktigt att bestämma mikrobkänsligheten om klaritromycin förskrivs för behandling av samhällsförvärd pneumoni. Vid sjukhusförvärd pneumoni ska klaritromycin användas tillsammans med andra lämpliga antibiotika.

#### Lindriga eller måttliga hud- och mjukvävnadsinfektioner:

Dessa infektioner orsakas oftast av mikroberna *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, erysipelas och situationer där penicillin inte kan användas.

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

Klaritromycin ska användas med försiktighet vid samtidig användning av CYP3A4-inducerare (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 statiner samtidigt med klaritromycin. Patienter ska övervakas med avseende på symtom och tecken 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, se avsnitt 4.5) ska då övervägas.

#### Orala diabetesläkemedel/insulin:

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

#### Orala antikoagulantia:

Det finns en risk för allvarliga blödningar, signifikant ökning av INR-värden (International Normalized Ratio) och signifikant förlängd protrombintid vid samtidig användning av klaritromycin och warfarin (se avsnitt 4.5). Täta kontroller av INR-värden 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, apixaban och edoxaban, i synnerhet hos patienter med stor blödningsrisk (se avsnitt 4.5).

Liksom med andra antibiotika kan långtidsbehandling öka mängden okänsliga bakterier och svamp i patientens kropp. Om patienten utvecklar en superinfektion, ska lämplig behandling erbjudas.

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

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 8,6 mg (250 mg) eller 14,6 mg (500 mg) propylenglykol per tablett.

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

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

#### Astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid och terfenadin

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

Makrolider har rapporterats påverka metabolismen för terfenadin vilket ledde till ökade koncentrationer av terfenadin som ibland har varit associerad med hjärtarytmier (t.ex. QT-förlängning, ventrikulär takykardi, ventrikelflimmer och *torsades de pointes*) (se avsnitt 4.3). I en prövning med 14 friska försökspersoner resulterade samtidigt administrering av klaritromycin och terfenadin i en 2–3-faldig ökning av serumkoncentrationer för den sura metaboliten av terfenadin och i en förlängning av QT-intervallet. Detta ledde dock inte till några kliniskt märkbara effekter. Liknande effekter har även 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 associerad med akut ergotism med symptom som vasospasm och ischemi i extremiteter och annan vävnad (bl.a. centrala nervsystemet). Samtidig användning av klaritromycin och ergotalkaloider är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

#### Oralt midazolam

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

#### HMG-CoA-reduktashämmare (statiner)

Samtidig användning av klaritromycin och lovastatin eller simvastatin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3), eftersom dessa statiner i stor utsträckning metaboliseras av CYP3A4-enzymet och samtidig klaritromycinbehandling ökar deras plasmakoncentration. Detta medför ökad risk för myopati, inklusive rabdomyolys. Rabdomyolys har rapporterats hos patienter som använt dessa statiner samtidigt med klaritromycin. Om behandlingen med klaritromycin inte kan undvikas, ska behandling med lovastatin eller simvastatin avbrytas under klaritromycinkuren.

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av klaritromycin tillsammans med statiner. Det rekommenderas att lägsta möjliga dos av statin förskrivs om samtidig användning av klaritromycin

och statiner inte kan undvikas. Användning av statin som inte är beroende av CYP3A-metabolism (t.ex. fluvastatin) ska då övervägas. Patienter ska övervakas med avseende på symtom och tecken 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 av behandlingen. Det kan vara nödvändigt att följa plasmanivåerna för CYP3A-inducerare, eftersom de kan stiga då klaritromycin hämmar CYP3A-funktionen (se även produktresumén för den CYP3A4-inducerare som administreras). Samtidig användning av rifabutin och klaritromycin ökade serumkoncentrationerna av rifabutin och minskade koncentrationerna av klaritromycin i serum samt ökade risken för uveit.

Följande läkemedel är kända eller misstänkta för att påverka koncentrationerna av klaritromycin i blodet. Dosjustering för klaritromycin eller övervägande av alternativa behandlingsformer kan vara nödvändigt.

#### Flukonazol

Då flukonazol (200 mg/dygn) tillsammans med klaritromycin (500 mg x 2) gavs till 21 friska frivilliga, steg medelvärdet för klaritromycins lägsta koncentration ( $C_{\min}$ ) vid steady state med 33 % och dess AUC med 18 %. Koncentrationerna av den aktiva metaboliten 14-OH-klaritromycin vid steady state påverkades inte signifikant vid samtidig administrering av flukonazol. Dosjustering av klaritromycin är inte nödvändigt.

#### 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 av ritonavir ledde till att  $C_{\max}$ ,  $C_{\min}$  och AUC för klaritromycin ökade med 31 %, 182 % respektive 77 %. En nästan fullständig hämning av bildandet av 14-OH-klaritromycin observerades. Eftersom det terapeutiska fönstret för klaritromycin är brett, behövs sannolikt inga dosjusteringar för patienter med normal njurfunktion.

Hos patienter med måttlig njursvikt (kreatininclearance 30–60 ml/min) ska dosen av klaritromycin minskas med 50 %.

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

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

Liknande dosjusteringar ska övervägas hos patienter med njursvikt där ritonavir används som en farmakokinetisk förstärkare tillsammans med andra HIV-proteashämmare, såsom atazanavir eller sakvinavir (se avsnitt Dubbelriktade farmakokinetiska interaktioner).

#### 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 den mikrobiologiskt aktiva metaboliten 14-OH-klaritromycin. Eftersom den mikrobiologiska effekten för klaritromycin och 14-OH-klaritromycin skiljer sig för olika bakterier, kan den avsedda terapeutiska effekten försämrans när klaritromycin ges samtidigt med enzyminducerare.

## Etravirin

Etravirin minskade exponeringen av klaritromycin, men koncentrationen av den aktiva metaboliten 14-OH-klaritromycin ökade. Eftersom 14-OH-klaritromycin har en minskad aktivitet mot *Mycobacter avium*-komplexet (MAC) kan den övergripande aktiviteten mot denna patogen påverkas. Därmed ska alternativ till klaritromycin övervägas vid behandling av MAC-infektioner.

## ***Effekt av klaritromycin på andra läkemedel***

### CYP3A-interaktioner

Klaritromycin är en känd hämmare av CYP3A-funktionen. Samtidig administrering av klaritromycin och ett läkemedel som främst metaboliseras av CYP3A kan vara associerad med en förhöjd koncentration av det sistnämnda, vilket kan förstärka 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, pimozyd eller terfenadin) på grund av risk för QT-förlängning och hjärtarytmier, inklusive ventrikulär takykardi, ventrikelflimmer och *torsades de pointes* (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Användning av klaritromycin är även kontraindicerat vid användning av ergotalkaloider, oralt midazolam, HMG-CoA-reduktashämmare som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. lovastatin och simvastatin), kolkicin, tikagrelor, ivabradin eller ranolazin (se avsnitt 4.3). Klaritromycin ska användas med försiktighet hos patienter som samtidigt 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 ska dosjustering eventuellt 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 och 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 bl.a. fenytoin, teofyllin och valproat.

### Direktverkande orala antikoagulantia (DOAC)

De direktverkande orala antikoagulantia läkemedlen dabigatran och edoxaban är substrat för effluxtransportproteinet P-gp. Rivaroxaban och apixaban metaboliseras via CYP3A4 och är också substrat för P-gp. Försiktighet ska iaktas när klaritromycin administreras samtidigt med dessa medel, 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 klaritromycin och dessa läkemedel ska patientens EKG övervakas ifall av QT-förlängning. Serumnivåerna av dessa läkemedel ska också kontrolleras.

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

### Orala diabetesläkemedel/insulin

Vid användning av vissa orala diabetesläkemedel, t.ex. nateglinid och repaglinid kan hämning av CYP3A-enzymet genom klaritromycin orsaka hypoglykemi vid samtidig användning av läkemedlen. Noggrann övervakning av glukosbalansen rekommenderas.

### Omeprazol

Klaritromycin (500 mg var 8:e timme) gavs i kombination med omeprazol (40 mg/dygn) till friska vuxna. Plasmakoncentrationerna för omeprazol vid steady state ökade ( $C_{max}$  med 30 %,  $AUC_{0-24}$  med 89 % och  $t_{1/2}$  med 34 %) vid samtidig användning av klaritromycin. Magens 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 samtidigt administrerad klaritromycin kan hämma CYP3A-funktionen. Samtidig användning av klaritromycin och sildenafil, tadalafil eller vardenafil ökar sannolikt exponeringen för fosfodiesterashämmare. Dosminskning av sildenafil, tadalafil och vardenafil ska övervägas om klaritromycin används samtidigt.

### Teofyllin och karbamazepin

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

### Tolterodin

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

I denna population leder hämning av CYP3A-funktionen till signifikant högre serumkoncentrationer av tolterodin. En minskning av tolterodindosen kan vara nödvändig hos långsamma CYP2D6-metaboliserare som erhåller ett CYP3A-hämmande läkemedel, såsom klaritromycin.

### 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 intravenös midazolam administreras samtidigt med klaritromycin ska patienterna följas noggrant ifall av nödvändiga dosjusteringar. Administrering av midazolam via munhåla, som skulle kunna kringgå presystemisk eliminering av läkemedlet, resulterar sannolikt i likartade interaktioner som observerats efter intravenöst midazolam snarare än efter oral administrering.

Samma försiktighetsåtgärder gäller även för övriga bensodiazepiner som metaboliseras genom CYP3A, såsom triazolam och alprazolam. För de bensodiazepiner som inte metaboliseras via CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam) är kliniskt signifikanta interaktioner med klaritromycin osannolika.

Det finns rapporter efter marknadsintroduktion om läkemedelsinteraktioner och effekter på centrala nervsystemet (t.ex. sömnhet och förvirring) vid samtidig användning av klaritromycin och triazolam. Det finns skäl att monitorera patienter avseende ökade farmakologiska effekter på det centrala nervsystemet.

Den 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, varvid försiktighet ska iakttas 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.

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

### Kortikosteroider

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

### ***Andra läkemedelsinteraktioner***

#### Aminoglykosid

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

#### Kolkicin

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

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

#### Digoxin

Digoxin är ett substrat för transportproteinet P-glykoprotein (P-gp). Det är känt att klaritromycin hämmar P-gp. Om klaritromycin och digoxin administreras samtidigt kan hämning av P-gp-funktionen medföra en ökad exponering av digoxin. Ökade serumkoncentrationer av digoxin har rapporterats efter marknadsintroduktion hos patienter som administrerats klaritromycin och digoxin samtidigt. Hos en del patienter har kliniska symptom tydande på digoxintoxicitet förekommit, inklusive potentiellt fatale arytmier. Serumnivåer av digoxin ska följas noga vid samtidig administrering av digoxin och klaritromycin.

#### Zidovudin

Om klaritromycintabletter administreras samtidigt med oralt zidovudin hos vuxna HIV-patienter, kan klaritromycin minska zidovudinkoncentrationer vid steady state. Eftersom klaritromycin förefaller interferera med absorptionen av samtidigt administrerat oralt zidovudin kan denna interaktion i stort sett undvikas genom att alltid administrera klaritromycin och zidovudin med 4 timmars mellanrum.

Denna interaktion verkar inte uppkomma hos pediatrika HIV-positiva patienter som får klaritromycin i suspensionsform och dessutom zidovudin eller didanosin. Interaktioner är osannolika 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, såsom fenytoin och valproat.

Bestämning av serumnivåerna för dessa läkemedel vid samtidig användning av klaritromycin rekommenderas. Ökade koncentrationer har rapporterats.

#### Hydroxiklorokin och klorokin

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

### ***Dubbelriktade farmakokinetiska interaktioner***

#### Atazanavir

Både klaritromycin och atazanavir är substrat och hämmare av CYP3A och därmed påverkar dessa läkemedel varandra. Samtidig administrering av klaritromycin (500 mg x 2) och atazanavir (400 mg x 1) resulterade i en tvåfaldig exponering för klaritromycin och en 70 % minskning av exponeringen för 14-OH-klaritromycin och en ökning av AUC med 28 % för atazanavir.

Dosreduktion krävs sannolikt inte för patienter med normal njurfunktion, eftersom klaritromycin har ett brett terapeutiskt fönster.

Hos patienter med måttlig njursvikt (kreatininclearance 30–60 ml/min) ska dosen av klaritromycin minskas med 50 %.

Hos patienter med kreatininclearance < 30 ml/min ska klaritromycindosen minskas med 75 % genom att använda lämplig formulering av klaritromycin (t.ex. snabbverkande klaritromycintabletter, klaritromycindospår eller klaritromycinsuspension för barn; eventuellt kommer inte alla formuleringar att marknadsföras).

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

#### Kalciumkanalblockerare

Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av klaritromycin och kalciumantagonister som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. verapamil, amlodipin, diltiazem) på grund av risken för hypotension. Plasmakoncentrationerna av klaritromycin och kalciumkanalblockerare kan öka till följd av interaktion. Hypotension, bradyarytmier och mjölksyraacidosis har observerats hos patienter som använder klaritromycin och verapamil samtidigt.

#### Itrakonazol

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

#### Sakinavir

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

Samtidig administrering av klaritromycin (500 mg två gånger per dygn) och sakinavir (mjuka gelatinkapslar, 1 200 mg tre gånger per dygn) till 12 friska frivilliga resulterade i att AUC och maximal koncentration ( $C_{max}$ ) vid steady state för sakinavir var 177 % respektive 187 % högre än då sakinavir administrerades ensamt.

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

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

Interaktionerna som observerades i studier vid användning av mjuka gelatinkapslar behöver inte nödvändigtvis gälla för sakinavir hårda gelatinkapslar.

Observationerna som gjorts vid interaktionsstudier med sakinavir ensamt behöver inte gälla för de effekter som setts med sakinavir-/ritonavirbehandling. Om sakinavir tas 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 fostrets 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 motsvarande period. De tillgängliga epidemiologiska studierna på risken för svåra medfödda missbildningar vid användning av makrolider, inklusive klaritromycin, under graviditeten ger motstridiga resultat.

Användning under graviditet utan en noggrann bedömning av nytta och risker rekommenderas inte.

##### Amning

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

##### Fertilitet

Fertilitetsundersökningar på rätta har inte visat några tecken på skadliga effekter (se avsnitt 5.3).

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

Den 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 både för vuxna och barn är magsmärtor, diarré, illamående, kräkningar och smakförvrängningar. 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 biverkningarna som rapporterats vid kliniska prövningar samt efter marknadsintroduktion av klaritromycin för följande formuleringar: tablett med omedelbar frisättning, granulät 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 enligt 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 | Vanliga   | Mindre vanliga   | Ingen känd frekvens*   |
|---|----------------|---|--|--|
| Infektioner och infestationer           |                |   | Infektion i subkutis <sup>1</sup> , kandidos, gastroenterit <sup>2</sup> , infektioner <sup>3</sup> , vaginalinfektion   | Pseudomembranös kolit, erysipelas  |
| Blodet och lymfsystemet                 |                |   | Leukopeni, neutropeni <sup>4</sup> , trombocytomi <sup>3</sup> , eosinofil <sup>4</sup>  | Agranulocytos, trombocytopeni  |
| Immunsystemet                           |                |   | Anafylaktoid reaktion <sup>1</sup> , överkänslighet  | Anafylaktiska reaktioner, angioödem  |
| Metabolism och nutrition                |                |   | Aptitlöshet, minskad aptit   |  |
| Psykiska störningar                     |                | Sömlöshet   | Ångest, nervositet <sup>3</sup>  | Psykotiska störningar, förvirring <sup>5</sup> , depersonalisation, depression, desorientering i fråga om rum och tid, hallucinationer, onormala drömmar, mani |
| Centrala och perifera nervsystemet      |                | Dysgeusi, huvudvärk                                 | Medvetlöshet <sup>1</sup> , dyskinesi <sup>1</sup> , svindel, sömnighet <sup>5</sup> , tremor  | Krampanfall, ageusi, parosmi, anosmi, parestesi  |
| Öron och balansorgan                    |                |   | Vertigo, nedsatt hörsel, tinnitus  | Hörselförlust  |
| Hjärtat                                 |                |   | Hjärtstillestånd <sup>1</sup> , förmaksflimmer <sup>1</sup> , QT-förlängning, extraslag <sup>1</sup> , hjärtklappning  | <i>Torsades de pointes</i> , ventrikeltakykardi, kammarflimmer   |
| Blodkärl                                |                | Vasodilatation <sup>1</sup>                         |  | Blödning   |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum |                |   | Astma <sup>1</sup> , epistaxis <sup>2</sup> , lungemboli <sup>1</sup>  |  |
| Magtarmkanalen                          |                | Diarré, kräkningar, dyspepsi, illamående, buksmärta | Esofagit <sup>1</sup> , gastroesofageal refluxsjukdom <sup>2</sup> , gastrit, proktalgi <sup>2</sup> , stomatit, glossit, utspänd buk <sup>4</sup> , förstoppning, muntorrhet, eruktation, flatulens | Akut pankreatit, missfärgning av tunga, missfärgning av tänder   |
| Lever och gallvägar                     |                | Avvikelser i leverfunktionsvärden                   | Kolestas <sup>4</sup> , hepatit <sup>4</sup> , förhöjd ALAT, förhöjd ASAT, förhöjd GGT <sup>4</sup>  | Leversvikt, hepatocellulär ikterus   |
| Hud och subkutan vävnad                 |                | Utslag, hyperhidros                                 | Blåsdermatit <sup>1</sup> , klåda, urtikaria, makulopapulärt   | Allvarliga hudbiverkningar (såsom  |

| Organklass  | Mycket vanliga                            | Vanliga   | Mindre vanliga  | Ingen känd frekvens*  |
|---|---|---|---|---|
|   |   |   | utslag <sup>3</sup>   | akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)), akne |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv                       |   |   | Muskelspasmer <sup>3</sup> , muskuloskeletal stelhet <sup>1</sup> , myalgi <sup>2</sup>   | Rabdomyolys <sup>2,6</sup> , myopati  |
| Njurar och urinvägar  |   |   | Ökning av blodkreatinin <sup>1</sup> , ökning av urea i blodet <sup>1</sup>   | Njursvikt, interstitiell nefrit   |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Flebit vid injektionsstället <sup>1</sup> | Smärta vid injektionsstället <sup>1</sup> , inflammation vid injektionsstället <sup>1</sup> | Sjukdomskänsla <sup>4</sup> , feber <sup>3</sup> , asteni, bröstsmärta <sup>4</sup> , frossa <sup>4</sup> , trötthet <sup>4</sup>                       |   |
| Undersökningar  |   |   | Onormalt förhållande mellan globulin och albumin <sup>1</sup> , ökning av AFOS-värdet <sup>4</sup> , ökning av laktatdehydrogenas i blodet <sup>4</sup> | Ökning av INR, förlängd protrombintid, avvikande urinfärg   |

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

<sup>1</sup> Biverkningar endast rapporterade för formuleringen ”pulver till koncentrat för infusionsvätska, lösning”

<sup>2</sup> Biverkningar endast rapporterade för formuleringen ”depottabletter”

<sup>3</sup> Biverkningar endast rapporterade för formuleringen ”granulat till oral suspension”

<sup>4</sup> Biverkningar endast rapporterade för formuleringen ”tabletter med omedelbar frisättning”

<sup>5,6</sup> 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 samtidigt 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 interaktioner och effekter på det centrala nervsystemet (t.ex. sömnhet och förvirring) vid samtidig användning av klaritromycin och triazolam. Övervakning av patienten ifall av ökade farmakologiska effekter på CNS rekommenderas (se avsnitt 4.5).

Det har i sällsynta fall observerats klaritromycin-depottabletter i avföringen. Många av dessa fall har inträffats hos patienter med anatomiska (bl.a. ileostomi eller kolostomi) eller funktionella gastrointestinala avvikelser 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 ska förskrivas en annan klaritromycinformulering (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 utvärderats hos barn i åldern 6 mån–12 år. För behandling av 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 och 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 andra samtidiga sjukdomar.

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

Hos dessa immunförsvagade patienter utvärderades laboratorievärden som var betydligt avvikande (d.v.s. 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 per dygn tydligt förhöjda nivåer av ASAT och ALAT och ett onormalt lågt antal vita blodkroppar och blodplättar. En lägre andel av patienterna 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Baserat på rapporter orsakar höga, orala klaritromycindoser troligen gastrointestinala symtom. En patient med bipolär sjukdom intog 8 g klaritromycin, vilket orsakade ett förändrat psykiskt status, paranoiskt beteende, hypokalemi och hypoxemi.

Biverkningar i samband med överdosering bör behandlas genom att avlägsna det oabsorberade läkemedlet ur kroppen och genom att snabbt inleda stödjande behandlingsåtgärder. Liksom andra makrolider förväntas inte att serumkoncentrationen av klaritromycin reduceras av hemodialys eller peritonealdialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

## 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

### Verkningsmekanism

Klaritromycin är ett halvsyntetiskt derivat av A-erytromycin. Dess antibakteriella effekt grundar sig på att ämnet binder till 50S-underenheten av klaritromycinkänsliga bakteriers ribosomer och hämmar proteinsyntesen. Klaritromycin är mycket effektiv mot aeroba och anaeroba grampositiva och gramnegativa mikrober. Klaritromycinets MIC-värden är vanligen hälften av MIC-värdena för erytromycin.

Även klaritromycins 14-hydroximetabolit har en antimikrobiell effekt. MIC-värdena för denna metabolit är lika stora eller tvåfaldig jämfört med klaritromycins MIC-värden. Undantaget är *H. influenzae*, för vilken 14-hydroximetabolitens aktivitet är tvåfaldig.

### Brytpunkter

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) har definierat följande brytpunkter för klaritromycin, som skiljer känsliga stammar från resistenta stammar:

| Brytpunkter (MIC, mikrog/ml)  |                     |                    |
|---|---------------------|--------------------|
| Mikroorganism   | Känsliga ( $\leq$ ) | Resistenta ( $>$ ) |
| <i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>                             | 1 mikrog/ml         | 2 mikrog/ml        |
| <i>Streptococcus spp.</i> <sup>1</sup><br>(grupperna A, B, C och G) | 0,25 mikrog/ml      | 0,5 mikrog/ml      |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>                        | 0,25 mikrog/ml      | 0,5 mikrog/ml      |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>                           | 0,25 mikrog/ml      | 0,5 mikrog/ml      |
| <i>Helicobacter pylori</i>  | 0,25 mikrog/ml      | 0,5 mikrog/ml      |

<sup>1</sup> Erytromycin kan användas för att bestämma känsligheten för klaritromycin.

### Mikrobiologi

*In vitro* har klaritromycin vanligen en god effekt på följande mikrober:

#### Grampositiva bakterier:

*Staphylococcus aureus* (meticillinkänslig), *Streptococcus pyogenes* (beta-hemolytiska streptokocker i grupp A), alfa-hemolytiska streptokocker (*Viridans*-gruppen), *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*.

#### Gramnegativa bakterier:

*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Pasteurella multocida*, *Bacteroides melaninogenicus*.

#### Mykoplasma bakterier:

*Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

#### Övriga organismer:

*Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium intracellulare*, *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*.

#### Anaeroba bakterier:

*Clostridium perfringens*, *Peptococcus*-släkten, *Peptostreptococcus*-släkten, *Propionibacterium acnes*.

Klaritromycin har en baktericid effekt på flera bakteriestammar. Dessa mikrober är t.ex. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* och *Campylobacter spp.*

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Första passage-metabolismen av klaritromycin är signifikant. Dess absoluta biotillgänglighet är cirka 55 % och påverkas inte av samtidigt födointag. Den maximala plasmakoncentrationen uppnås cirka 2 timmar efter dosering. Eliminationskinetiken är dosberoende (icke-linjär). Halveringstiden för en dosering på 250 mg två gånger per dygn var 2–4 timmar och den maximala plasmakoncentrationen var 1–2 mg/l. Med större doser (1 000 mg/dygn) var motsvarande värden cirka 5 timmar respektive 2–2,5 mg/l. Bindningsgraden till plasmaproteiner är 70 %. Klaritromycin är mycket lipofil och dess distributionsvolym är 200–400 l. Klaritromycin penetrerar väl till tonsillvävnaden och till mellanörats sekret, där tvåfaldiga koncentrationer påvisats jämfört med plasma.

Klaritromycin metaboliseras i levern genom hydroxylering och demetylering. Halveringstiden för den aktiva 14-hydroximetaboliten (cirka 75 % av klaritromycins aktivitet) är cirka 5 h och den maximala plasmakoncentrationen är 0,6 mg/l. Cirka 20 % av dosen utsöndras via njurarna som oförändrat klaritromycin; andelen ökar vid ökad dos. Hydroximetaboliten metaboliseras och utsöndras i avföringen. Plasmaclearance har beräknats till cirka 700 ml/min och renalt clearance till cirka 170 ml/min. Njursvikt leder till ökade plasmakoncentrationer av klaritromycin. Vid svår leversvikt sjunker koncentrationerna av hydroximetaboliten.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid upprepad dosering i studier observerades toxiciteten av klaritromycin vara relaterad till dos och behandlingstid. Hos alla arter var levern det huvudsakliga målorganet, där det hos hund och apa sågs skador efter 14 dygn. De systemiska exponeringsnivåerna relaterade till denna toxicitet är inte kända, men de toxiska doserna (mg/kg) var klart högre än de rekommenderade terapeutiska doserna.

*In vitro* och *in vivo*-prövningar visade inga mutagena effekter av klaritromycin.

Inga biverkningar observerades i fertilitets- och reproduktionsstudier på råttor. Teratogenicitetsprövningar på råttor (Wistar [p.o.] och Sprague-Dawley [p.o. och i.v.]), New Zealand White-kaniner och makaker visade inte några tecken på teratogenicitet. En liknande prövning med Sprague-Dawley-råttor visade dock en låg (6 %) incidens av kardiovaskulära abnormaliteter vilka antogs bero på spontant uttryck av genetiska förändringar. Två prövningar 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 rapporterats några andra toxikologiska fynd med de rekommenderade terapeutiska doserna.

# 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

## 6.1 Förteckning över hjälpämnen

*Tablettkärna*

Kroskarmellosnatrium

Stärkelse, pregelatiniserad (250 mg)

Cellulosa, mikrokristallin

Kiseldioxid

Povidon

Stearinsyra

Magnesiumstearat

Talk  
Kinolingult (E104, aluminiumlack) (250 mg)

#### *Tablettdragering*

Hypromellos  
Propylenglykol  
Sorbitanoleat  
Hydroxipropylcellulosa  
Sorbinsyra  
Titandioxid (färgämne E171)  
Kinolingult (E104, aluminiumlack)  
Vanillin

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC-PVDC-aluminiumblisterförpackning: 14 tabletter.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

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

250 mg: 12341  
500 mg: 12342

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

250 mg:  
Datum för det första godkännandet: 11.8.1997  
Datum för den senaste förnyelsen: 7.11.2007

500 mg:  
Datum för det första godkännandet: 21.4.1997  
Datum för den senaste förnyelsen: 7.11.2007

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

19.2.2024