

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Clarithromycin Krka 250 mg filmdragerade tabletter

Clarithromycin Krka 500 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

250 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg klaritromycin.

500 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg klaritromycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

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

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

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Patienter med luftvägsinfektioner/ hud- och mjukdelsinfektioner

Vuxna och ungdomar (12 år och äldre)

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

Barn under 12 år

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

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

Den vanliga behandlingstiden är 6 till 14 dagar.

Trippelterapi:

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

Trippelterapi:

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

Trippelterapi:

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

Trippelterapi:

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

Dubbelterapi:

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

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

Äldre

Användning som för vuxna.

Nedsatt njurfunktion

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

Administreringsätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

Samtidig administrering av klaritromycin och något av följande aktiva substanser är kontraindicerat: astemizol, cisaprid, pimozid

och terfenadin, detta då kombinationen kan leda till QT-förlängning och hjärtarytmier, inklusive ventrikulär takykardi, kammarflimmer och torsade de pointes (se avsnitt 4.5).

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

Klaritromycin ska inte ges till patienter med hypokalemi (risk för förlängning av QT-intervall).

Samtidig behandling med tikagrelor eller ranolazin är kontraindicerat.

Samtidig behandling med klaritromycin och ergotamin eller dihydroergotamin är kontraindicerat då detta kan ge upphov till ergototoxicitet.

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

Som med andra starka CYP3A4-hämmare, ska klaritromycin inte användas av patienter som tar kolkicin.

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Klaritromycin utsöndras huvudsakligen via levern. Därför bör man vara försiktig med administrering av antibiotikumet till patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet bör även iakttas vid administrering av klaritromycin till patienter med måttlig till svår njursvikt.

Det har rapporterats fall av leversvikt med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). En del patienter kan ha haft befintliga leversjukdomar eller ha tagit andra levertoxiska läkemedel. Patienter bör instrueras att avbryta behandlingen och kontakta sin läkare om tecken och symtom på leversjukdomar utvecklas, t ex anorexi, gulsot, mörk urin, klåda eller öm buk.

Pseudomembranös kolit har rapporterats för nästan alla antibakteriella medel, inklusive makrolider, och kan variera i allvarlighetsgrad från mild till livshotande. *Clostridium difficile*-associerad diarré (CDAD) har rapporterats vid användning av nästan alla antibakteriella medel, inklusive klaritromycin, och kan variera i allvarlighetsgrad från mild diarré till livshotande kolit. Behandling med antibakteriella medel förändrar den normala tarmfloran, vilket kan leda till överväxt av *C. difficile*. CDAD måste beaktas hos alla patienter som uppvisar diarré efter antibiotikaanvändning. Noggrann anamnes är nödvändigt eftersom CDAD har rapporterats mer än två månader efter administrering av

antibakteriella medel. Avbrytande av behandling med klaritromycin bör därför övervägas oavsett indikation. Mikrobiella tester bör utföras och lämplig behandling inledas. Läkemedel som hämmar peristaltiken bör undvikas.

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

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

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

Kardiovaskulära händelser

Förlängd kardiell repolarisering och förlängt QT-intervall, som utgör en risk att utveckla hjärtarytmi och torsades de pointes, har setts vid behandling med makrolider, inklusive klaritromycin (se avsnitt 4.8). Eftersom följande situationer kan leda till en ökad risk för ventrikulär arytm (inklusive torsade de pointes) ska klaritromycin användas med försiktighet hos följande patienter:

- Patienter med kranskärslsjukdom, svår hjärtinsufficiens, retledningsstörningar eller kliniskt relevant bradykardi.

- Patienter med elektrolytstörningar såsom hypomagnesemi. Klaritromycin ska inte ges till patienter med hypokalemi (se avsnitt 4.3).
- Patienter som samtidigt tar andra läkemedel associerade med QT-förlängning (se avsnitt 4.5).
- Samtidig administrering av klaritromycin med astemizol, cisaprid, pimozid och terfenadin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
- Klaritromycin ska inte användas hos patienter med kongenital eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning eller ventrikulär arytm i anamnesen (se avsnitt 4.3).

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

Pneumoni

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

Hud- och mjukdelsinfektioner av mild till måttlig allvarlighetsgrad

Dessa infektioner är oftast orsakade av *Staphylococcus aureus* och *Streptococcus pyogenes*, som båda kan vara resistenta mot makrolider. Det är därför viktigt att känslighetsbestämning utförs. I de fall där betalaktamantibiotika inte kan användas (t ex vid

allergi), kan andra antibiotika, såsom klindamycin, vara förstavalet av läkemedel. För närvarande kan makrolider övervägas vid vissa hud- och mjukdelsinfektioner, t ex de som orsakas av *Corynebacterium minutissimum*, acne vulgaris och erysipelas, och i situationer där penicillinbehandling inte kan användas.

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

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

HMG-CoA-reduktashämmare (statiner)

Samtidig användning av klaritromycin med lovastatin eller simvastatin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av klaritromycin med andra statiner.

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

Orala hypoglykemiska läkemedel/insulin

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

Orala antikoagulantia

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

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

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

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

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Cisaprid, pimoqid, astemizol och terfenadin

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

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

Ergotamin/dihydroergotamin

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

HMG-CoA-reduktashämmare (statiner)

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

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

Kolkicin

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

Effekter av andra läkemedel på klaritromycin

Läkemedel som inducerar CYP3A (t ex rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och johannesört) kan inducera metabolismen av klaritromycin. Detta kan resultera i

subterapeutiska nivåer av klaritromycin och därmed minskad effekt. Dessutom kan det vara nödvändigt att övervaka plasmanivåerna av CYP3A-inducerare, som kan öka på grund av att CYP3A hämmas av klaritromycin (se även relevant produktinformation för den CYP3A4-inducerare som administreras). Samtidig behandling med rifabutin och klaritromycin resulterade i en ökning av rifabutin och minskning av klaritromycin i serum samt en ökad risk för uveit.

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

Efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin och rifapentin

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

Etravirin

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

Flukonazol

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

Ritonavir

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

Liknande dosjusteringar bör övervägas hos patienter med nedsatt njurfunktion där ritonavir används som en farmakokinetisk förstärkare tillsammans med andra hiv-proteashämmare inklusive

atazanavir och sakvinavir (se avsnittet nedan: Dubbelriktade läkemedelsinteraktioner).

Effekten av klaritromycin på andra läkemedel

CYP3A-interaktioner

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

Klaritromycin bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ett känt CYP3A-substrat, särskilt om CYP3A-substratet har ett smalt terapeutiskt fönster (t ex karbamazepin) och/eller substratet i stor utsträckning metaboliseras av detta enzym.

Vid samtidig användning bör dosjustering övervägas och serumkoncentrationerna av läkemedel som främst metaboliseras av CYP3A bör följas då det är möjligt.

Följande läkemedel eller läkemedelsklasser är kända eller misstänkta för att metaboliseras av samma CYP3A-isoenzym: alprazolam, astemizol, karbamazepin, cilostazol, cisaprid, cyklosporin, disopyramid, ergotalkolider, lovastatin, metylprednisolon, midazolam, omeprazol, orala antikoagulantia (t ex warfarin, se avsnitt 4.4), atypiska antipsykotiska läkemedel (t ex quetiapin), pimozid, kinidin, rifabutin, sildenafil, simvastatin, sirolimus, takrolimus, terfenadin, triazolam och vinblastin.

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

Antiarytmika

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

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

Orala hypoglykemiska medel/insulin

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

Omeprazol

Klaritromycin (500 mg var 8:e timme) gavs i kombination med omeprazol (40 mg dagligen) till friska frivilliga försökspersoner. Steady-state-koncentrationerna i plasma för omeprazol ökade (C_{max} , AUC_{0-24} och $t_{1/2}$ med 30 %, 89 % respektive 34 %) vid samtidig administrering av klaritromycin. Magsaftens pH mätt

under 24 timmar var i genomsnitt 5,2 då omeprazol administrerades ensamt jämfört med 5,7 då omeprazol gavs tillsammans med klaritromycin.

Sildenafil, tadalafil, och vardenafil

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

Teofyllin, karbamazepin

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

Tolterodin

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

Triazolobenzodiazepiner (t ex alprazolam, midazolam, triazolam)

När midazolam administrerades samtidigt med klaritromycintabletter (500 mg 2 gånger dagligen), ökade AUC för

midazolam 2,7-faldigt efter en intravenös administrering av midazolam och 7-faldigt efter oral administrering. Samtidig oral administrering av midazolam med klaritromycin ska undvikas. Om midazolam ges intravenöst tillsammans med klaritromycin ska patienten övervakas noggrant för att dosen av midazolam ska kunna justeras i lämplig grad. Samma försiktighet ska iakttas för övriga bensodiazepiner som metaboliseras genom CYP3A4, t ex triazolam och alprazolam.

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

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

Andra läkemedelsinteraktioner

Aminoglykosider

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

Digoxin

Digoxin är troligtvis ett substrat för transportproteinet P-gp, vilket hämmas av klaritromycin. När klaritromycin och digoxin administreras samtidigt kan en hämning av P-gp innebära ökad exponering av digoxin. Ökade serumkoncentrationer av digoxin hos

patienter som använt digoxin och klaritromycin samtidigt har rapporterats vid uppföljning efter marknadsföring. Några patienter har visat kliniska tecken på digoxintoxicitet, inklusive potentiellt fatala arytmier. Serumnivåerna av digoxin ska övervakas noga vid samtidig behandling med klaritromycin.

Zidovudin

Samtidigt peroral administrering av klaritromycin och zidovudin hos vuxna hiv-patienter kan resultera i lägre steady-statekoncentrationer av zidovudin. Eftersom klaritromycin förefaller interferera med absorptionen av zidovudin kan denna interaktion i stort undvikas genom att administrera klaritromycin och zidovudin med 4 timmars mellanrum. Denna interaktion verkar inte uppkomma hos pediatrika patienter med hiv-infektion som får klaritromycin-suspension och zidovudin eller dideoxyinsin. Denna interaktion utgör förmodligen inte något problem när klaritromycin ges intravenöst.

Fenytoin och valproat

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

Dubbelriktade läkemedelsinteraktioner

Atazanavir

Både klaritromycin och atazanavir är substrat och hämmare av CYP3A och det finns bevis på dubbelriktad läkemedelsinteraktion.

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

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

Kalciumflödeshämmare

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

Itrakonazol

Både itrakonazol och klaritromycin är substrat och hämmare av CYP3A, vilket medför dubbelriktad läkemedelsinteraktion. Klaritromycin kan öka plasmanivåerna av itrakonazol samtidigt som itrakonazol kan öka plasmanivåerna av klaritromycin. Patienter som tar itrakonazol och klaritromycin samtidigt bör övervakas noga avseende tecken och symtom på ökad eller förlängd farmakologisk effekt.

Sakvinavir

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten vid användning av klaritromycin under graviditet har inte fastställts. Varierande resultat från studier på möss, råttor, kaniner och apor, har visat att risk för påverkan på den embryofetala utvecklingen inte kan uteslutas. Klaritromycin ska inte förskrivas till gravida kvinnor utan noggrann avvägning av nyttan och riskerna.

Amning

Säkerheten under amning har inte fastställts vid klaritromycinbehandling. Klaritromycin passerar över i modersmjölk.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data avseende klaritromycins effekt på fertilitet hos människa. Hos råttor tyder de begränsade uppgifter som finns tillgängliga inte på några effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

b. Sammanfattningstabell med biverkningar

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

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

- mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
- mindre vanliga ($\geq 1 /1 000$ till $< 1/100$)
- sällsynta ($\geq 1 /10 000$ till $< 1/1 000$)
- mycket sällsynta ($< 1/10 000$)
- ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

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

Klass av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens*
Infektioner och infestationer			Cellulit ¹ , candidiainfektion, gastroenterit ² , infektion ³ , vaginal infektion	Pseudomonas kolit, erysipelas

Klass av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens*
Blodet och lymfsystem			Leukopeni, neutropeni ⁴ , trombocytomi ³ , eosinofili ⁴	Agranulocytosis, trombocytopeni
Immunsystemet ⁵			Anafylaktoid reaktion ¹ , överkänslighet	Anafylaktisk reaktion, angioödem
Metabolism och nutrition			Anorexi, minskad aptit	
Psykiska störningar		Insomnia	Ångest, nervositet ³	Psykos, förvirring, personlighetsförändring, depression, desorientering, hallucinationer, onormala drömmar, mani
Nervsystemet		Dysgeusi, huvudvärk, smakförvrängning	Medvetslöshet ¹ , dyskinesi ¹ ,	Konvulsioner, ageusi,

Klass av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens*
			yrsel, dåsighet ⁶ , tremor	parosmi, anosmi, parestesi
Öron och balansorgan			Vertigo, nedsatt hörsel, tinnitus	Dövhet
Hjärtat			Hjärtstillestånd ¹ , förmaksflimmer ¹ , EKG QT-förlängning ⁷ , extrasystoler ¹ , palpitationer	Torsade de pointes ⁷ , ventrikeltakykardi ⁷ ventrikelflimmer
Blodkärl		Vasodilatation ¹		Hemorragi ⁸
Luftvägar och lungor			Astma ¹ , epistaxis ² , lungemboli ¹	
Mag-tarmkanalen		Diarré ⁹ , kräkningar, dyspepsi, illamående,	Esofagit ¹ , gastroesofageal	Akut pankreatit, missfärgning av tunga,

Klass av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens*
		buksmärtor	refluxsjukdom ² , gastrit, proctalgi ² , stomatit, glossit, utspänd buk ⁴ , förstoppning, muntorrhet, eruktation, flatulens	missfärgning av tänder
Lever och gallvägar		Onormala leverfunktionssvärden	Kolestas ⁴ , hepatit ⁴ , ökning av alaninaminotransferas, ökning av aspartataminotransferas, ökning av gamma-glutamyltransferas ⁴	Leversvikt ¹⁰ , hepatocellulär gulsot
		Utslag, hyperhidros	Bullös dermatit ¹ ,	Stevens-Johnsons

Klass av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens*
Hud och subkutan vävnad			pruritus, urtikaria, makulopapulärt utslag ³	syndrom ⁵ , toxisk epidermal nekrolys ⁵ , läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), akne, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Muskuloskeletal systemet och bindväv			Muskelspasmer ³ , muskuloskeletal stelhet ¹ , myalgi ²	Rabdomyolys ^{2,11, **} , myopati
Njurar och urinvägar			Ökning av blodkreatinin ¹ , ökning av blodurea	Njursvikt, interstitiell nefrit

Klass av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens*
Allmänna symtom och symtom vid administrationsstället	Flebit vid injektionsstället ¹	Smärta vid injektionsstället ¹ , inflammation vid injektionsstället ¹	Sjukdomskänsla ⁴ , pyrexia ³ , asteni, bröstsmärtor ⁴ , frossa ⁴ , trötthet ⁴	
Undersökningar			Onormalt förhållande mellan globulin och albumin ¹ , ökning av alkalinfosfat i blodet ⁴ , ökning av laktatdehydrogenas i blodet ⁴	Ökning av INR ⁸ , Förlängd protrombintid ⁸ , avvikande urinfärg

¹ Biverkning endast rapporterad för formuleringen pulver för injektionslösning

² Biverkning endast rapporterad för formuleringen depottabletter

³ Biverkning endast rapporterad för formuleringen granulat för oral suspension

⁴ Biverkning endast rapporterad för formuleringen tablett med omedelbar frisättning

^{5, 7, 9, 10} Se avsnitt a

^{6, 8, 11} Se avsnitt c

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

*** I vissa biverkningsrapporter avseende rabdomyolys administrerades klaritromycin samtidigt med andra läkemedel associerade med rabdomyolys (t ex statiner, fibrater, kolkicin eller allopurinol)*

c. Beskrivning av biverkningar

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

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

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

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

Särskilda patientgrupper: Biverkningar för immunologiskt försvagade patienter (se avsnitt e)

d. Pediatriska patientgrupper

Kliniska prövningar har utförts med klaritromycin pediatrik suspension hos barn mellan 6 månader och 12 år. Därför ska barn under 12 år använda klaritromycin pediatrik suspension. Det finns otillräckliga data för att rekommendera en behandling för användning av klaritromycin intravenös formulering hos patienter under 18 år.

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

e. Andra särskilda patientgrupper

Immunologiskt försvagade patienter

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

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

uppmannas att rapportera varje misstänkt biverkning till
Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, makrolider

ATC-kod: J01FA09

Verkningsmekanism

Klaritromycin är ett antibiotikum som tillhör gruppen makrolider. Substansen utövar sin antibakteriella verkan genom bindning till

ribosomala 50s-subenheter på mottagliga bakterier och undertrycker translokation av aktiverade aminosyror. Den hämmar den intracellulära proteinsyntesen hos känsliga bakterier. 14-hydroxi-metaboliten (en produkt av moderssubstansens metabolism) av klaritromycin har också antimikrobiell verkan. Metaboliten är dock mindre aktiv än moderssubstansen mot de flesta mikroorganismer, inklusive *mycobacterium* spp. Ett undantag är *H. influenzae* där 14-hydroxi metaboliten är dubbelt så aktiv jämfört med moderssubstansen.

Mikrobiologi:

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

Vanligen känsliga arter
Aeroba, grampositiva mikroorganismer
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> (betahemolytiska grupp A streptokocker)
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänsliga)
<i>Listeria monocytogenes</i>
Aeroba, gramnegativa mikroorganismer
<i>Bordetella pertusis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>

<i>Legionella</i> spp.
Anaeroba mikroorganismer
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Bacterioides fragilis</i>
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Propionibacterium acnes</i>
Andra mikroorganismer
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Mycobacterium</i> spp.

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

Brytpunkter:

Följande brytpunkter har fastställts av Den Europeiska Brytpunktskommittén (EUCAST)

Brytpunkter (MIC, mg/L)		
Mikroorganism	Känslig (\leq)	Resistent ($>$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	1 mg/L	2 mg/L
<i>Streptococcus</i> A, B, C och G	0,25 mg/L	0,5 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L
Viridans-streptokocke r	IE	IE

<i>Haemophilus</i> spp.	1 mg/L	32 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/L	0,5 mg/L ¹
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 mg/L ¹	0,5 mg/L

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Klaritromycin har använts hos ett litet antal patienter med andra behandlingsregimer. Möjliga kinetiska interaktioner är inte fullständigt undersökta. Dessa behandlingsregimer innefattar: Klaritromycin plus tinidazol och omeprazol; klaritromycin plus tetracyklin, bismutsalsalicylat och ranitidin; klaritromycin plus enbart ranitidin.

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

Absorption

Klaritromycin absorberas snabbt och väl från mag-tarmkanalen efter oral administration av klaritromycintabletter. Den

mikrobiologiskt aktiva metaboliten 14-hydroxiklaritromycin bildas genom första-passage metabolism. Klaritromycin kan ges oberoende av måltider då föda inte påverkar biotillgängligheten för klaritromycintabletter. Absorptionen av klaritromycin samt bildandet av 14-hydroxiklaritromycin-metaboliten förlångsammats något av föda. Klaritromycins farmakokinetik är icke-linjär, steady-state uppnås dock efter två dagars behandling.

Distribution

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

Klaritromycin penetrerar även magslemhinnan.

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

Metabolism och eliminering

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

Teratogenstudier med råtta (Wistar (p.o.) och Spraque-Dawley (p.o. och i.v.)), kanin (New Zealand White) samt cynomolgus-apa visade inte på teratogenicitet för klaritromycin. En senare liknande studie med Spraque-Dawley råtta visade dock på en låg (6 %) incidens av kardiovaskulära abnormaliteter vilka tycks bero på spontant uttryck av genetiska förändringar. Två studier på möss visade varierande incidens (3-30 %) av gomspalt, och embryoförlust sågs hos apa, dock endast vid doser som var klart toxiska för mödrarna.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

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

Filmdragering

Titandioxid E171
Hypromellos
Hydroxipropylcellulosa
Gul järnoxid E172
Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringshänvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar för destruktions.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg: 54234

500 mg: 54235

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2016-12-22

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-05-15