

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Klacid 250 mg tabletter

Klacid 500 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller klaritromycin 250 mg respektive 500 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Klacid 250 mg: oval, gul tablett.

Klacid 500 mg: oval, ljusgul tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av följande infektioner hos vuxna och barn >12 år:

Pneumoni orsakad av *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* (ornitos) eller *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) (se avsnitt 4.4 och 5.1 gällande känslighetstestning).

Eradikering av *Helicobacter pylori* vid behandling av duodenalsår.

Vid följande indikationer bör Klacid förbehållas patienter med penicillinöverkänslighet eller där penicillin är olämpligt av andra skäl:

Faryngotonsillit. Akut otitis media. Samhällsförvärd pneumoni. Hud- och mjukdelsinfektioner (se avsnitt 4.4 och 5.1 gällande känslighetstestning).

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Normaldos för vuxna (inklusive äldre) och barn från 12 år: 250 mg 2 gånger per dygn i 7 till 14 dagar. Vid behov kan dosen ökas till 500 mg 2 gånger dagligen.

Duodenalsår orsakade av *H. pylori*:

Rekommenderad dos är 500 mg klaritromycin 2 gånger dagligen och 1 g amoxicillin 2 gånger dagligen i kombination med esomeprazol eller omeprazol 20 mg en gång dagligen i 7 dagar.

Klacid kan ges oberoende av födointag.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion med kreatininclearance <30 ml/min bör doseringen halveras dvs. 250 mg dagligen eller vid svårare infektioner, 250 mg två gånger dagligen.

Behandlingen bör ej fortgå i mer än 14 dagar.

Kombinationsbehandling med ritonavir

Ingen dosreduktion är nödvändig för patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med nedsatt njurfunktion bör följande dosreducering övervägas: Vid kreatininclearance (CL_{CR}) mellan 30 och 60 ml/minut bör klaritromycindosen reduceras med 50 %. Vid $CL_{CR} < 30$ ml/minut bör klaritromycindosen reduceras med 75 %. Klaritromycindoser > 1 g/dag skall inte ges samtidigt som ritonavir.

Pediatrisk population

Användning av klaritromycin tabletter har inte studerats hos barn under 12 år. Barn under 12 år bör därför använda klaritromycin granulat till oral suspension.

4.3 Kontraindikationer

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

Känd överkänslighet för makrolider.

Samtidig medicinering med astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid eller terfenadin (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig behandling med tikagrelor, ivabradin eller ranolazin.

Samtidig behandling med klaritromycin och ergotalkaloider (t.ex. ergotamin eller dihydroergotamin) (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning med HMG-CoA reduktashämmare (statiner) som i stor utsträckning metaboliseras av CYP3A4 (simvastatin, atorvastatin och lovastatin) (se avsnitt 4.4).

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

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

Patienter med anamnes på QT-förlängning (medfödd eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning) eller ventrikulär hjärtarrytmi, inklusive torsade de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Patienter med elektrolytrubbningar (hypokalemi eller hypomagnesemi, på grund av risken för att QT-intervalltiden förlängs).

Patienter med svår leversvikt i kombination med nedsatt njurfunktion.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Läkare bör inte förskriva Klacid till gravida kvinnor utan att väga nytta mot risk, särskilt under de tre första månaderna av graviditet (se avsnitt 4.6).

Försiktighet bör iakttas vid måttlig till svår njurinsufficiens (se avsnitt 4.2).

Klaritromycin utsöndras huvudsakligen via levern, försiktighet bör därför iaktas hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Fall av leversvikt med dödlig utgång har rapporterats (se avsnitt 4.8). Vissa patienter kan ha haft en leversjukdom eller använt andra levertoxiska läkemedel. Patienter bör rådas att avbryta behandlingen omedelbart och kontakta läkare om tecken och symtom på leversjukdom uppkommer t.ex. anorexi, gulsot, mörk urin, pruritus eller öm buk.

Kolkicintoxicitet vid samtidig behandling med klaritromycin och kolkicin har rapporterats, speciellt hos äldre patienter och i vissa fall i samband med njurinsufficiens. För sådana patienter har dödsfall rapporterats (se avsnitt 4.5 och 4.8). Samtidig behandling med klaritromycin och kolkicin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

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

Kardiovaskulära händelser

Vid behandling med makrolider, inklusive klaritromycin, har man sett förlängt QT-intervall, återspeglade effekten på kardiell repolarisation, vilket medför en risk att utveckla hjärtarytmi och torsade de pointes (se avsnitt 4.8). På grund av ökad risk för QT-förlängning och ventrikulär arrytmi (inklusive *torsades de pointes*), är användning av klaritromycin kontraindicerat hos följande patienter: patienter som tar astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid och terfenadin samt patienter som har elektrolytrubbningar (hypokalemi eller hypomagnesemi), och för patienter med en historik med QT-förlängning eller ventrikulär arrytmi (se avsnitt 4.3).

Klaritromycin ska användas med försiktighet till följande patienter:

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

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

Behandling med antibakteriella medel påverkar normal floran i tarmen vilket kan leda till överväxt av *Clostridioides difficile*. Klostridieassocierad diarré (CDAD) inklusive pseudomembranös kolit har rapporterats med nästan alla antibakteriella medel inklusive makrolider och kan variera i svårhetsgrad från mild till livshotande (se avsnitt 4.8). CDAD måste övervägas hos alla patienter som fått diarré efter antibiotikabehandling. Noggrann läkemedelsanamnes är nödvändig eftersom CDAD har rapporterats uppträda mer än två månader efter avslutad antibiotikabehandling. Utsättning av behandling med klaritromycin bör därför övervägas oavsett indikation. Mikrobiologiska tester ska genomföras och lämplig behandling ska initieras. Läkemedel som hämmar peristaltiken bör undvikas.

Pneumoni: Makrolidresistens hos *Streptococcus pneumoniae* förekommer i varierande grad. Det är viktigt att bestämma känsligheten när klaritromycin förskrivs mot samhällsförvärd pneumoni. Vid sjukhusförvärd pneumoni ska klaritromycin användas tillsammans med andra lämpliga antibiotika.

Klacid är en hämmare av CYP3A4 och ska användas med försiktighet vid behandling med andra läkemedel som inducerar CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

HMG-CoA reduktashämmare (statiner): Samtidig användning av klaritromycin och lovastatin, atorvastatin eller simvastatin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av klaritromycin med andra statiner. Rabdomyolys har rapporterats då klaritromycin använts samtidigt som statiner. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom 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) bör 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 kontroll av glukosvärden rekommenderas (se avsnitt 4.5).

Orala antikoagulantia: Det finns en risk för allvarlig hemorragi samt signifikant ökning av International Normalized Ratio (INR) och protrombintid (PT) vid samtidig användning av klaritromycin och warfarin (se avsnitt 4.5 och 4.8). Täta kontroller av INR och PT skall göras vid samtidig användning av klaritromycin och orala antikoagulantia. Försiktighet ska iakttas när klaritromycin administreras samtidigt med direktverkande orala antikoagulantia såsom dabigatran, rivaroxaban, apixaban och edoxaban, i synnerhet för patienter med stor blödningsrisk (se avsnitt 4.5).

Användning av all antibiotika, inklusive Klacid, kan ge upphov till antibiotikaresistenta organismer.

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

Vid allvarliga akuta överkänslighetsreaktioner, såsom anafylaxi, 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.

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Användning av följande läkemedel är strikt kontraindicerat pga. potentiella allvarliga läkemedelsinteraktioner:

Midazolam för munhåla:

För ytterligare information se Triazolobensodiazepiner nedan

Cisaprid, domperidon, pimoizid, astemizol och terfenadin:

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

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

Ergotalkaloider

Det finns fall som tyder på att samtidig administrering av klaritromycin och ergotamin eller dihydroergotamin är associerat med akut ergototoxicitet med vasospasm och ischemi i extremiteter och annan vävnad inklusive centrala nervsystemet. Kombinationen är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Oralt midazolam

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

HMG - CoA-reduktashämmare (statiner)

Samtidig användning av klaritromycin och lovastatin eller simvastatin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3) eftersom dessa statiner i stor utsträckning metaboliseras av CYP3A4. Samtidig användning leder till ökning av plasmakoncentrationerna för statinerna vilket medför ökad risk för myopati, inklusive rabdomyolys (se avsnitt 4.5). Rabdomyolys har rapporterats då dessa läkemedel har använts samtidigt. Om behandlingen med klaritromycin inte kan undvikas, ska uppehåll i behandlingen med lovastatin eller simvastatin göras under denna period.

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

Kolkicin

Kolkicin är substrat både för CYP3A och effluxtransportören P-glykoprotein (P-gp). Klaritromycin och andra makrolider hämmar både CYP3A och P-gp. Om klaritromycin och kolkicin administreras samtidigt förväntas exponeringen av kolkicin öka. Samtidig användning av klaritromycin och kolkicin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Effekt av Klacid på andra läkemedel:

CYP3A-interaktioner

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

Användning av klaritromycin är kontraindicerat hos patienter som behandlas med CYP3A4-substrat astemizol, cisaprid, domperidon, pimozid och terfenadin på grund av risk för QT-förlängning och kardiell arrytmi, inklusive ventrikulär takykardi, ventrikulär fibrillation och *torsades des pointes* (se avsnitt 4.3 och 4.4).

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

Klaritromycin ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ett känt CYP3A-substrat, särskilt om CYP3A-substratet har ett smalt terapeutiskt fönster (t.ex. karbamazepin) och/eller om substratet metaboliseras i stor utsträckning av detta enzym. Vid samtidig användning bör dosjustering övervägas och serumkoncentrationerna av läkemedel som främst metaboliseras av CYP3A ska följas då det är möjligt.

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

Följande läkemedel eller läkemedelsklasser är kända eller misstänkta för att metaboliseras av samma CYP3A-isoenzym: alprazolam, karbamazepin, cilostazol, ciklosporin, disopyramid, ibrutinib, lomitapid, metylprednisolon, midazolam (intravenöst), omeprazol, orala antikoagulantia (t.ex. warfarin, rivaroxaban, apixaban), atypiska antipsykotika (t.ex. quetiapin), kinidin, rifabutin, sildenafil, sirolimus, takrolimus, triazolam och vinblastin, men denna lista är inte fullständig. Läkemedel som interagerar med liknande mekanismer men med andra isoenzymer inom cytokrom P450-systemet innefattar fenytoin, teofyllin och valproat.

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK)

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

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.

Antiarytmika

Det har rapporterats fall av torsade de pointes vid samtidig användning av klaritromycin och kinidin eller disopyramid. Vid samtidig användning bör EKG användas för att upptäcka QT-

förlängning. Serumnivåerna av dessa läkemedel bör kontrolleras under behandlingen med Klacid.

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

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.

Orala hypoglykemiska medel/Insulin

Med vissa hypoglykemiska läkemedel såsom nateglinid och repaglinid, hämning av CYP3A enzymet genom klaritromycin kan vara involverade och kan orsaka hypoglycemia vid samtidig användning. Noggrann kontroll av glukos rekommenderas.

Omeprazol

Klaritromycin (500 mg var 8:e timme) gavs i kombination med omeprazol (40 mg dagligen) till friska frivilliga försökspersoner. Plasmakoncentrationerna för omeprazol vid steady-state ökade (C_{max} , AUC_{0-24} och $t_{1/2}$ med 30 %, 89 % respektive 34 %) vid denna kombination. 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 till viss del av CYP3A och vid samtidig användning med klaritromycin kan detta enzymesystem hämmas. Samtidig användning av klaritromycin och sildenafil, tadalafil och vardenafil kan öka exponeringen av fosfodiesterhämmarna. Dosminskning av sildenafil, tadalafil och vardenafil bör övervägas när dessa ges i kombination med klaritromycin.

Teofyllin, karbamazepin

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

Tolterodin

Den främsta metaboliseringsvägen för tolterodin är via 2D6-isoformen av cytokrom P450 (CYP2D6). Hos de personer som saknar CYP2D6 är dock metaboliseringsvägen CYP3A4 och hämning av CYP3A4 leder till signifikanta högre serumkoncentrationer av tolterodin. En minskning av tolterodindosen kan vara nödvändig 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 Klacid (500 mg två gånger dagligen), ökade AUC för midazolam 2,7-faldigt efter en intravenös administrering av midazolam.

Administrering via munhålan, som skulle kunna kringgå pre systemisk eliminering av läkemedlet, resulterar sannolikt i likartad interaktion som med den som ses efter intravenöst midazolam snarare än efter oral administrering. Om midazolam ges intravenöst tillsammans med klaritromycin ska patienterna följas 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 interaktion med klaritromycin osannolik.

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

Effekter av andra läkemedel på Klacid

CYP3A-baserade interaktioner

Läkemedel som inducerar CYP3A4 (såsom rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, Johannesört) kan inducera metabolismen av klaritromycin. Detta kan resultera i subterapeutiska nivåer av klaritromycin och minskad effekt.

Det kan vara nödvändigt att följa plasmanivåerna för CYP3A4-inducerare då plasmanivåerna kan öka pga klaritromycins hämmande effekt på CYP3A4 (se även produktresumén för den CYP3A4-inducerare som administreras). Samtidig användning av rifabutin och klaritromycin kan öka rifabutin och minska klaritromycin i serum samt öka risken 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 som efavirenz, nevirapin, rifampicin, rifabutin och rifapentin kan påskynda metabolismen av klaritromycin och därmed minska dess plasmanivåer, medan nivåerna av 14-OH-klaritromycin, en metabolit som också är mikrobiologiskt aktiv, ökar. Eftersom den mikrobiologiska aktiviteten för klaritromycin och 14-OH-klaritromycin skiljer sig för olika bakterier, kan den avsedda terapeutiska effekten försämrats när klaritromycin ges samtidigt med enzyminducerare.

Etravirin

Etravirin minskar exponeringen av klaritromycin. Koncentrationen av den aktiva metaboliten 14-OH-klaritromycin ökar dock. Eftersom 14-OH-klaritromycin har en minskad aktivitet mot *Mycobacterium avium* komplex (MAC), kan den övergripande aktiviteten mot denna patogen påverkas. Därmed bör alternativ till klaritromycin övervägas vid behandling mot MAC.

Flukonazol

Flukonazol 200 mg dagligen tillsammans med klaritromycin 500 mg två gånger dagligen till 21 friska frivilliga försökspersoner gav upphov till ökning av medelvärdena för klaritromycins lägsta koncentration $C_{\min}$ vid steady state 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 ej nödvändig.

Ritonavir

En farmakokinetisk studie visade att samtidig användning av ritonavir (200 mg tre gånger dagligen) och klaritromycin (500 mg två gånger dagligen) hämmade metabolismen av klaritromycin. Samtidig användning ledde till att $C_{\max}$, $C_{\min}$ och AUC ökade med 31 %, 182 %

respektive 77 % för klaritromycin. En nästan fullständig hämning av bildandet av 14-OH-hydroxyklaritromycin observerades.

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

Klaritromycindoser 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).

Andra läkemedelsinteraktioner

Digoxin

Digoxin är troligtvis ett substrat för transportproteinet P-gp. Klaritromycin hämmar detta transportprotein, vilket kan innebära ökad exponering av digoxin om dessa läkemedel ges samtidigt. Ökade serumkoncentrationer av digoxin har rapporterats (vid uppföljning efter marknadsföring) hos patienter som använt digoxin och klaritromycin samtidigt.

Några patienter har efter samadministrering visat kliniska tecken på digoxintoxicitet, inklusive potentiellt fatala arytmier. När digoxin administrerades oralt samtidigt med Klacid (250 mg oralt två gånger dagligen) ökade AUC och C_{max} för digoxin cirka 1,8-faldigt. Serumnivåer av digoxin ska följas noga vid samtidig behandling med klaritromycin och en dosjustering kan vara nödvändig.

Zidovudin

Hos HIV-positiva patienter kan samtidigt peroralt intag av klaritromycin och zidovudin 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 samt 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.

Antikonceptionella medel

Vissa antibiotika skulle i sällsynta fall kunna minska effekten av antikonceptionella medel genom att interferera med den bakteriella hydrolysen av steroidkonjugat i tarmen och därmed återabsorptionen av okonjugerad steroid. Härigenom skulle plasmanivåerna av aktiv steroid sjunka. Denna ovanliga interaktion skulle kunna inträffa hos kvinnor med hög utsöndring av steroidkonjugat via gallan. Graviditeter har förekommit hos p-pillerbehandlade kvinnor som samtidigt tagit antibiotika, framför allt ampicillin, amoxicillin och tetracykliner. Negativa

studier föreligger med trimetoprim-sulfa, roxithromycin och klaritromycin men det rör sig om mycket små material.

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 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 måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min) ska dosen för klaritromycin halveras. Hos patienter med kreatininclearance <30 ml/min ska dosen minskas med 75 % genom att använda lämplig formulering av klaritromycin. Klaritromycindoser över 1g/dag ska inte ges samtidigt med proteashämmare.

Kalciumflödeshämmare

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

Itrakonazol

Både itraconazol och klaritromycin är substrat och hämmare av CYP3A, vilket leder till dubbelriktad läkemedelsinteraktion. Klaritromycin kan öka plasmanivåerna för itraconazol samtidigt som itraconazol kan öka plasmanivåerna för klaritromycin. I en interaktionsstudie ökade AUC och C_{max} för itraconazol 1,9-faldigt vid samtidig behandling.

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

Sakvinavir

Både sakvinavir och klaritromycin är substrat och hämmare av CYP3A. En dubbelriktad interaktion förväntas vid samadministrering. 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 ritonavirs potentiella effekt på klaritromycin (se avsnittet ovan, Effekter av andra läkemedel på Klacid).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

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

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

Amning:

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

Fertilitet:

Studier på han- och honråtta har visat att daglig dosering med 150 till 160 mg/kg/dag inte gav upphov till oönskade effekter på estruscykeln, fertilitet, nedkomst och antalet avkomor och dessas viabilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna vid behandling med klaritromycin för vuxna och barn är magsmärtor, diarré, illamående, kräkningar och smakförvrängning.

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

Tabell med biverkningar

Följande tabell visar biverkningar som rapporterats vid kliniska prövningar samt efter marknadsföring av klaritromycin.

Biverkningarna är sammanställda enligt MedDRA-klassificering av organsystem och frekvens. Följande frekvenskategorier används:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), Mycket sällsynta ($< 1/10000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad då detta har kunnat utvärderas.

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Candida, vaginalinfektion	Pseudomembranös kolit (se avsnitt 4.4), erysipelas

Blodet och lymfsystemet		Leukopeni, neutropeni, eosinofili	Agranulocytos, trombocytopeni
Immunsystemet		Hypersensitivitet	Anafylaktisk reaktion, angioödem
Metabolism och nutrition		Anorexi, minskad aptit	
Psykiska störningar	Insomni	Oro	Psykos, förvirring, personlighetsförändring, depression, desorientering, hallucinationer, onormala drömmar, mani
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändring, huvudvärk	Yrsel, somnolens, tremor	Kramper, ageusi, parosmi, anosmi, parestesi
Öron och balansorgan		Vertigo, nedsatt hörsel, tinnitus	Hörselförlust
Hjärtat		EKG QT-förlängning, palpitationer	Torsade de pointes (se avsnitt 4.4) ventrikeltakykardi, ventrikulär fibrillering
Blodkärl			Hemorragi (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Diarré, kräkningar, dyspepsi, illamående, magsmärta	gastrit, stomatit, glossit, utspänd mage, förstoppning, muntorrhet, rapningar, flatulens	Akut pankreatit, missfärgning av tunga och tänder
Lever och gallvägar	Onormala leverfunktionsvärden	Kolestas, hepatit, alanin aminotransferas ökning, aspartat aminotransferas ökning, gammaglutamyltransferas ökning	Leversvikt, gulsot (se avsnitt 4.4)
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag, hyperhidros	Klåda, urtikaria	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska

			symtom (DRESS), akne
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasm,	Rabdomyolys, myopati
Njurar och urinvägar			Njursvikt, interstitiell nefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Sjukdomskänsla, asteni, bröstsmärta, rysningar, fatigue	
Undersökningar		ökning av alkalinfosfatas i blodet, ökning av laktatdehydrogenas i blodet	Ökning i INR, förlängning i protrombintid (se avsnitt 4.4), avvikande urinfärg

Missfärgning av tänderna är vanligtvis reversibel med hjälp av professionell tandrengöring.

I vissa fall av rabdomyolys användes klaritromycin samtidigt med statiner, fibrater, kolkicin eller allopurinol (se avsnitt 4.4).

Pediatriska patienter

Kliniska prövningar med klaritromycin suspension har genomförts hos barn 6 månader till 12 år. Barn under 12 år ska därför använda klaritromycin granulat till oral suspension.

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

Andra speciella patientgrupper

Hos patienter med AIDS eller annan immunförsvagande sjukdom som behandlades med högre doser av klaritromycin under en längre tid mot mykobakteriella infektioner, var det ofta svårt att urskilja biverkningar som eventuellt var förknippade med klaritromycin från de bakomliggande tecknen från HIV-sjukdomen eller den tillstöta sjukdomen.

Hos vuxna immunförsvagade patienter, som behandlades med en total dygnsdos på 1000 mg och 2000 mg klaritromycin, var de vanligaste biverkningarna: illamående, kräkningar, smakförvrängning, magsmärta, diarré, utslag, flatulens, huvudvärk, förstoppning, hörselstörningar, ökning i SGOT (serum glutamic oxaloacetic transaminase) och SGPT (serum glutamic pyruvate transaminase). Följande biverkningar var inte lika vanliga: dyspné, insomni och muntorrhet. Incidenserna var jämförbara hos patienter som fick 1000 mg och 2000 mg, men var generellt 3 till 4 gånger så höga hos patienter som fick en total dygnsdos på 4000 mg klaritromycin.

Hos dessa immunförsvagade patienter utvärderades laboratorievärden som låg utanför den kritiskt onormala nivån (dvs. extremt höga eller låga värden) för det specifika testet. Utifrån dessa kriterier hade ca 2 – 3 % av de patienter som fått 1000 mg eller 2000 mg klaritromycin dagligen allvarligt förhöjda nivåer av SGOT och SGPT, ett onormalt lågt antal vita blodkroppar och blodplättar. En lägre andel av patienterna i dessa doseringsgrupper hade

också förhöjda nivåer av ureakväve i blodet. Något högre incidens av onormala värden noterades hos patienter som erhållit 4000 mg dagligen för alla parametrar utom vita blodkroppar

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

Begränsad erfarenhet av överdosing. Sannolikt låg akut toxicitet. Stora mängder klaritromycin kan ge gastrointestinala biverkningar. Tänkbara symptom är magsmärtor, illamående, kräkningar och diarré. En patient med manodepressiv anamnes intog 8 g klaritromycin och fick biverkningar i form av psykisk störning, paranoit beteende, hypokalemi och hypoxemi.

Vid biverkningar till följd av överdosing bör snabb eliminering av icke-absorberat läkemedel och stödjande behandling påbörjas. Vid behov skall ventrikeltömning och aktivt kol användas. Som med andra makrolider förväntas inte att klaritromycins serumnivåer påverkas av hemodialys eller peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism:

Klacid innehåller klaritromycin, en semisyntetisk makrolid och derivat av erytromycin A. Den antibakteriella effekten är bakteriostatisk och uppnås genom bindning till bakteriernas ribosomer, vilket medför hämning av proteinsyntesen.

Den aktiva metaboliten 14-OH-klaritromycin utövar *in vitro*, tillsammans med modersubstansen en additiv effekt. Klaritromycin har en baktericid verkan på *Helicobacter pylori*. Effekten ökar med stigande pH.

Resistensmekanismer:

Resistens förekommer (1-10 %) hos betahemolytiska streptokocker, pneumokocker, *Staphylococcus aureus* samt *Helicobacter pylori* och är vanlig (>10 %) hos koagulasnegativa stafylokocker.

Korsresistens förekommer mellan alla makrolider och azitromycin. Viss korsresistens mellan makrolider och klindamycin.

Erytromycinresistens hos streptokocker och pneumokocker är vanligt i vissa delar av övriga Europa.

Resistenssituationen varierar geografiskt och information om de lokala resistensförhållandena bör inhämtas via lokalt mikrobiologiskt laboratorium.

Brytpunkter för resistensbestämning:

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmade koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för klaritromycin och listas här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Klaritromycin används vid eradikering av *H. pylori*; MIC (minimum inhibitory concentration) $\leq 0,25$ mikrogram/ml har fastställts som den känsliga brytningspunkten av CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

Antibakteriellt spektrum

Känsliga	Streptokocker och pneumokocker <i>Staphylococcus aureus</i> och koagulasnegativa stafylokocker <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Campylobacter</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> och <i>psittaci</i> . <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Clostridium perfringens</i>
Intermediära	<i>Haemophilus influenzae</i> och <i>parainfluenzae</i>
Resistenta	Enterokocker <i>Pasteurella multocida</i> Gramnegativa tarmbakterier och <i>Pseudomonas</i> <i>Clostridium difficile</i> Anaeroba gramnegativa stavar

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Klaritromycin genomgår betydande förstapassagemetabolism och den absoluta biologiska tillgängligheten är ca 55 %. Tillgängligheten påverkas ej av samtidigt födointag. Maximal plasmakoncentration uppnås efter ca 2 timmar. Kinetiken är icke-linjär och således dosberoende. Vid doseringen 250 mg två gånger dagligen är halveringstiden 2-4 timmar och maximal plasmakoncentration 1-2 mg/l. Vid högre dosering (1000 mg/dag) är motsvarande värden cirka 5 timmar respektive 2-2,5 mg/l. Proteinbindningsgraden har bestämts till 70 %. Klaritromycin är mycket lipofilt och har en distributionsvolym på 200-400 liter.

Klaritromycin har hög penetrationsförmåga till tonsill- och lungvävnad där koncentrationer 2 respektive 5 gånger högre än plasmanivåerna uppmäts.

Klaritromycin metaboliseras i levern genom hydroxylering och demetylering. 14-hydroxymetaboliten är aktiv (ca 75 % av klaritromycins aktivitet) och har en halveringstid på ca 5 timmar med en maximal plasmakoncentration av 0,6 mg/ml. Via urinen utsöndras 20 % av dosen som oförändrat klaritromycin. Andelen ökar vid höga doser. Hydroxymetaboliten genomgår metabolism och utsöndras via faeces.

Plasmaclearance har beräknats till ca 700 ml/min och njurclearance till ca 170 ml/min. Sänkt njurfunktion leder till förhöjda plasmanivåer av klaritromycin. Gravyt nedsatt leverfunktion leder till minskad nivå av hydroxymetaboliten på grund av försämrad metaboliseringsförmåga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

In vitro och *in vivo* studier visade ingen mutagen påverkan med klaritromycin. Reproduktionsstudier har visat på en ökad incidens av spontanabort vid administrering av doser 2 gånger (iv, kanin) och 10 gånger (peroralt, apa) över den kliniska dosen. Doserna kan relateras till moderns toxicitet. Hos mus behandlad med höga doser klaritromycin har gomsplatt i varierande incidens (3-30 %) rapporterats. Kardiovaskulära missbildningar observerades hos råttor som behandlats med doser 150 mg/kg/dygn.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kroskarmellosnatrium, mikrokristallin cellulosa, kiseldioxid, povidon, stearinsyra, magnesiumstearat, talk, hypromellos, hydroxypropylcellulosa, propylenglykol, sorbitanoleat, sorbinsyra, titandioxid (E171), färgämne (E104), smakämnen (vanilj), pregelatiniserad majsstärkelse (enbart 250 mg tabletter).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klacid 250 mg tabletter finns med 14 tabletter i blisterförpackning eller med 100 tabletter i plastburk.

Klacid 500 mg tabletter finns med 14, 20 eller 42 tabletter i blisterförpackning eller med 100 tabletter i plastburk.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatis AB
Box 23033
104 35 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tablett 250 mg: 11372

Tablett 500 mg: 12164

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Tablett 250 mg: 1991-06-20/2006-12-10

Tablett 500 mg: 1994-06-03/2006-12-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-09-11